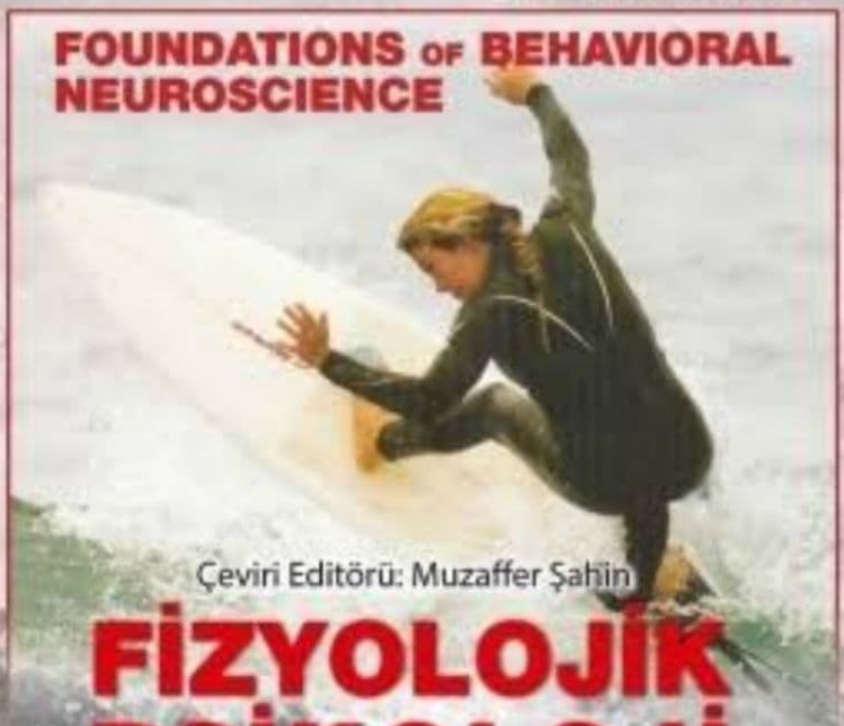
8. Basımdan Çeviri

Neil R. Carlson

FOUNDATIONS OF BEHAVIORAL NEUROSCIENCE



Çeviri Editörü: Muzaffer Şahin

FİZYOLOJİK PSİKOLOJİ

Davranışın Nörolojik Temelleri

PEARSON

Gözden Geçirilmiş Yeni Basım

nobel

8. Basımdan Çeviri

FİZYOLOJİK PSİKOLOJİ

Davranışın Nörolojik Temelleri

FOUNDATIONS of BEHAVIORAL NEUROSCIENCE

Neil R. CARLSON, Ph.D.
University of Massachusetts, Amherst

Çeviri Editörü: Muzaffer ŞAHIN Ph.D.
Arel Üniversitesi, İstanbul

www.nobelyayin.com

NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ.

İOSB Abdulkadir Geylani Cad. No: 2/A Yenimahalle
Tel: +90 312 418 20 10 Belgeç: +90 312 418 30 20
Web: www.nobelyayin.com e-posta: nobel@nobelyayin.com

YAYIN NU : 225
Psikoloji Nu : 1
ISBN : 978-605-133-127-0
© 8. Basımdan Çeviri, Kasım 2011

FİZYOLOJİK PSİKOLOJİ -DAVRANIŞIN NÖROLOJİK TEMELLERİ-
FOUNDATIONS of BEHAVIORAL NEUROSCIENCE
Neil R. CARLSON Ph.D.
Çeviri Editörü: Muzaffer ŞAHİN Ph.D.

Copyright 2011, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NU 20779
Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir. Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.

Authorized translation from the English language edition, entitled FOUNDATIONS of BEHAVIORAL NEUROSCIENCE, 8th Edition by NEIL CARLSON, published by Pearson Education, Inc, publishing as Pearson, Copyright © 2011 Copyright © 2011, 2008, 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Allyn & Bacon, 75 Arlington Street, Suite 300, Boston, MA 02116. All rights reserved. Manufactured in the United States of America. This publication is protected by Copyright, and permission should be obtained from the publisher prior to any prohibited reproduction, storage in a retrieval system, or transmission in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or likewise. To obtain permission(s) to use material from this work, please submit a written request to Pearson Higher Education, Rights and Contracts Department, 501 Boylsto Street, Suite 900, Boston, MA 02116, or fax your request to 617-671-3447.
All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc. TURKISH language edition published by NOBEL ACADEMIC PUBLISHING, Copyright © 2011

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun *-nargun@nobelyayin.com-*
Yayın Koordinatörü: Pınar Gülter *-pinargulter@nobelyayin.com-*
Psikoloji Editörü: Nevzat Argun *-nargun@nobelyayin.com-*

Redaksiyon: Naim Dilek *-naimdilek@nobelyayin.com-*
Dizgi-Mizanpaj Sorumlusu: Zehra Çidam *-zehracidam@nobelyayin.com-*
Mizanpaj: Zehra Çidam *-zehracidam@nobelyayin.com-*
Görsel Tasarım Sorumlusu: Mehtap Yürümez *-dizgi@nobelyayin.com-*
Üretim Sorumlusu: Halil Yeşil
Baskı ve Cilt: As Ofset Matbaacılık ve Kağıtçılık Sertifika Nu: 21016
Dağıtım: Volkan Kurt *-volkankurt@nobelyayin.com- +90 312 418 20 10*
Tanıtım: Sadık Küçükakman *-sadik@nobelyayin.com-*
Yavuz Şahin *-yavuz@nobelyayin.com-*
Onur Uysal *-onur@nobelyayin.com-*
Çetin Erdoğan *-cetin@nobelyayin.com-*
e-satis: Emrah Dursun *-esatis@nobelkitap.com*

KÜTÜPHANE BİLGİ KARTI

Carlson, Neil R.
Fizyolojik Psikoloji (Davranışın Nörolojik Temelleri) - Foundations of Behavioral Neuroscience /
Carlson, Neil R. Ph.D. - Çeviri Editörü: Muzaffer Şahin Ph.D.
8. Basımdan Çeviri, XX + 556 s., 21,5x27,5 mm
Kaynakça ve dizin var.
ISBN 978-605-133-127-0
1. Fizyolojik Psikoloji 2. Davranışın Nörolojik Temelleri 3. Davranışın Sinirbilimi

www.nobelkitap.com

Kısa İçindekiler

Çeviri Editörü
Yrd. Doç. Dr. Muzaffer ŞAHİN
Arel Üniversitesi Psikoloji Bölümü, İstanbul

1. DAVRANIŞ KAYNAKLARI NÖROBİLİM 1
Yrd. Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU
Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

2. SİNİR SİSTEMİNDEKİ HÜCRELERİN YAPISI VE İŞLEVİ 24
Yrd. Doç. Dr. Fahriye OFLAZ
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hemşirelik Yüksek Okulu, Ankara
Uzm. Psk. Selgün YÜCEİL
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Astsubay Meslek Yüksek Okulu, Ankara

3. SİNİR SİSTEMİNİN YAPISI 56
Psikiyatrist Dr. Utkan TİYEKLİ
Oltu Devlet Hastanesi Ruh Hastalıkları, Erzurum

4. PSİKOFARMAKOLOJİ 88
Psikiyatrist Dr. Utkan TİYEKLİ
Oltu Devlet Hastanesi Ruh Hastalıkları, Erzurum

5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEM VE STRATEJİLERİ 115
Uzman Pedagog Elif Koca EROL

6. GÖRME 117
Dr. Gülnaz TATLICI
Florida, ABD

7. İŞİTME, VÜCUT DUYULARI VE KİMYASAL DUYULAR 177
Dr. Gülnaz TATLICI
Florida, ABD

8. UYKU VE BİYOLOJİK RİTİM 212
Psikiyatrist Dr. Utkan TİYEKLİ
Oltu Devlet Hastanesi Ruh Hastalıkları, Erzurum

9. ÜREME DAVRANIŞI 244
Dr. Gülnaz TATLICI
Florida, ABD

10. DUYGU
Yrd. Doç. Dr. Ferzan CURUN 275
Arel Üniversitesi Psikoloji Bölümü, İstanbul

11. BESLENME İLE İLGİLİ DAVRANIŞLAR 301
Yrd. Doç. Dr. Ferzan CURUN
Arel Üniversitesi Psikoloji Bölümü, İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU
Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

12. ÖĞRENME VE BELLEK 336
Öğr. Gör. Dr. Seval Erden İMAMOĞLU
Marmara Üniversitesi Eğitim Fak., PDR Anabilim Dalı, İstanbul

13. İNSAN İLETİŞİMİ 377
Öğr. Gör. Dr. Seval Erden İMAMOĞLU
Marmara Üniversitesi Eğitim Fakültesi, PDR Anabilim Dalı, İstanbul

14. NÖROLOJİK BOZUKLUKLAR 410
Psikiyatrist Dr. Utkan Tiyekli
Oltu Devlet Hastanesi Ruh Hastalıkları, Erzurum

15. ŞİZOFRENİ, DUYGULANIM BOZUKLUKLARI VE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI 442
Yrd. Doç. Dr. Alper ENGELER
Arel Üniversitesi Psikoloji Bölümü, İstanbul

16. OTİSTİK BOZUKLUKLAR, DİKKAT EKSİKLİĞİ / HİPERAKTİVİTE STRES VE MADDE KÖTÜYE KULLANIMI BOZUKLUKLARI 476
Klinik Psikolog Ceylin ÖZCAN
Arel Üniversitesi Psikoloji Bölümü, İstanbul

Editörün Sunuşu

Çok güzel bir deyişi, geliştirerek sunuşa başlamak istiyorum. "...Yarım hekim insanı candan eder ve yarım psikolog insanı akıldan eder." Neil R. Carlson, psikoloji, psikolojik danışmanlık ve tıp öğrencilerine ve bu alanda çalışan meslek mensuplarına; davranışın nörolojik temelleri ile ilgili çok önemli bilgiler sunuyor. Bu kitabı okumadan ve içeriğini tam olarak özümsemeden psikoloji ve fizyoloji ile bilgiler yerine oturmayacak ve eksik kalacaktır.

Üç yıl önce Nobel'in Genel yayın yönetmeni Sn. Nevzat Argun'la, "Öğrenme Teorileri" kitabını yayına hazırladığımız zaman aramızda şöyle bir konuşma geçmişti: "Hocam, fizyolojik psikoloji alanında öğrencilerin yararlanabileceği hiçbir kitap yok, bu konuda büyük bir boşluk var." demişti.

İşte o zaman içime bir kor düştü, bu kor beni yakmaya başladı ve bu boşluğu hangi kaynağın doldurabileceği konusunda bir yıllık bir araştırma yapum ve size çevirisi sunulan bu kitabın 7. baskısına ulaştığımda bu kaynağın bu alandaki boşluğu dolduracak en temel eser olduğuna karar verdim.

Sonra Nobel tarafından hızla 2011 yılında basılan 8. baskısının telif hakları alındı. Çeviri ekibini oluşturduk; yılmadan, yoğun bir tempo ile çalışmaya başladık.

Teşekkür

Bu kitapla ilgili çalışma, araştırma dönemi dahil üç yıl sürdü. Özellikle 2010'da başlayan çeviri çalışması 2011'de çok yoğun bir tempo ile devam etti. En büyük motivasyon kaynağım, bu alanda eğitim gören ve çalışan, insanlara yardım ve hizmet etmeye kendilerini adamış; onların sağlıklı bir yaşam sürdürmesini amaçlayan meslektaşlarıma ve öğrencilere bu bilgileri sunarak, özverili çalışmalarına katkıda bulunmaktı.

İlk olarak bu kitapla ilgili araştırmalarım sırasında ABD'de psikoloji lisans eğitimini tamamlayan ve psikoloji bölümünde yüksek lisans yapan öğrencim Damla Doğan Karaburun oradaki fizyoloji hocaları ile bağlantı kurdu ve bu kitabın ABD'de bu alanda yazılmış en önemli kitap olduğu bilgisini benimle paylaştı. Daha sonra çeviri ekibini oluşturmaya başladım. Bu çalışmada pek çok insanın desteği ve katkısı oldu.

Yrd. Doç. Dr. Nihal Büyük Uslu, Doç. Dr. Neşe Akış'la bağlantı kurmamı sağladı, ekibin oluşmasına katkı sağlayan Doç. Dr. Neşe Akış'a teşekkür ediyorum.

Çeviri ekibine ilk katılan Uzman Pedagog Elif Koca Erol oldu, bir bölümün çevirisini hayatında büyük değişimlerin yaşandığı bir sırada, çok yoğun işlerinin arasında tamamladı; destek ve katkıları için teşekkür ediyorum. Erzurum, Oltu Devlet hastanesinde ruh hastalıkları bölümünde çalışan Psikiyatrist Dr. Utkan Tiyekli dört bölümü hızlı ve mükemmel bir üslupla belirlenen süre içinde tamamlayarak bu çalışmaya çok büyük ve nitelikli bir katkı sağladı; katkıları için teşekkür ediyorum. Okyanuslar ötesinde olmasına karşın her an ve hızlı bir iletişim içinde olan bölümlerin çevirilerini belirlenen tarihten önce ve büyük bir özenle tamamlayan, daha önce National Insititutes of Health (NIH) ve Koç Üniversitesi'nde Postdoctoral Fellowship olarak çalışan Adli Bilimler Doktoru Gülnaz Tatlıcı Amerika'da çalışmalarını sürdürürken üç bölümü çevirerek katkıda bulundu; bu değerli katkıları için Dr. Gülnaz Tatlıcı'ya teşekkür ederim. Marmara Üniversitesinde çalışan değerli meslektaşım Seval Erden İmamoğlu iki bölümün çevirisini büyük bir özen ve titizlikle yaptı; katkıları ve özeni için teşekkür ediyorum. Çeviri ekibine Arel Üniversitesinden değerli dört meslektaşım katıldı: Yrd. Doç. Dr. Ferzan Curun 1,5 bölümün çevirisi ile özellikle duygu bölümünü severek ve büyük bir coşku ile çevirdi, Medipol Üniversitesinde çalışmaya başlayan Yrd. Doç. Dr. Nihal Büyükuslu 1,5 bölümü çevirdi, özellikle ilk bölümde çok titiz bir çalışma yaptı. "Beslenme ile İlgili Davranışlar" bölümünde Yrd. Doç. Dr. Ferzan Curun'la işbirliği içinde güzel bir çalışma yaptılar, kendilerine katkıları için teşekkür ediyorum. Yrd. Doç. Dr. Alper Engeler bir bölümü çok güzel bir üslupla çevirdi, sonra çok titiz bir kontrol yaptı, katkıları için teşekkür ediyorum. Öğretim Görevlisi Uzman Klinik Psikolog Ceylin Özcan ekibe sonradan katıldı ve hızlı ve güzel bir çeviri ile son bölümü çevirdi; değerli katkısı için teşekkür ediyorum. Gülhane Askeri Akademisinden Uzman Psikolog Selgün Yüceil ve Yrd. Doç. Dr. Fahriye Oflaz birlikte ikinci bölümü büyük bir özenle çevirdiler, son kontrolleri de büyük bir titizlik içinde yaptılar; bu katkıları için kendilerine teşekkür ediyorum. Barış Toptaş, önsöz bölümünü çevirerek; Damla Doğan Karaburun indeks bölümünü çevirerek katkı verdiler bu katkılar için kendilerine teşekkür ediyorum.

Son olarak eşim Nilbahar Şahin'e teşekkür etmek istiyorum, bu çalışmalar yüzünden yaz tatilinden vazgeçtik, cumartesi, pazar yoğun bir şekilde çalıştım, evin bütün sorumluluklarını tek başına üstlenerek bana destek verdi. Bu çalışmada benim kadar onun da emeği var; kendisine sevgi ve teşekkürlerimi ifade ediyorum.

Çeviri editörü olarak gelen her bölümü tekrar tekrar inceledim, dil birliğini sağlanmasına çoğunlukla özen gösterdim. Ayrıca çok teknik olan Latince isimleri ben ve arkadaşlarım mümkün olduğunca Türkçeleştirmeye çalıştık. Bölümleri çeviren arkadaşların zaman zaman bazı terimler için farklı farklı karşılıklar kullanma isteklerini de kabul ettim. Bu yaklaşımla, ilk kez bu terimlerle karşılaşan okuyucuların yeni kaynaklarda farklı terimlerle karşılaştıklarında daha kolay anlayabileceklerini düşündüm.

Fizyolojik psikoloji kitabının çevirisi ile ilgili ilk paylaşımı yaptığı, kitabın yayın haklarının alınmasında ve çalışmanın her aşamasında verdiği destek için Genel Yayın yönetmeni Sn Nevzat Argun'a; her konuda her türlü desteği veren, çalışmaları organize eden Yayın Koordinatörü Sn Pınar Gülter'e; kitabın mizanpajını başarıyla yapıp kitabın orijinal formundan daha güzel bir form hazırlayan Sn Zehra Çidam'a; son redaksiyonlarda değerli katkılar veren Sn. Naim Dilek'e katkıları için teşekkür ederim. Kapak ve Jenerik çalışmalarını ince bir estetik anlayışla yapan Sn Mehtap Yürümez'e katkıları için teşekkür ederim.

Bu kitabı sizlere sunarken edinilen bilgilerle hizmet sunduğunuz, sunduğumuz insanlara daha yararlı olabileceğinize, olabileceğimize tüm kalbimle inanıyorum.

Çeviri Editörü: Muzaffer Şahin Ph.D.

İçindekiler

Ön Söz xv



bölüm 1 Davranış Kaynakları Nörobilim 1

ÖN SÖZ •• Rene'e Gelen İlham 2

İnsan Bilincinin Anlaşılması: Fizyolojik Yaklaşım 3
Ayrık Beyin 3

Davranış Nörobilminin Doğası 6
Araştırma Amaçları 6
Davranış Nörobilminin Biyolojik Kökenleri 7

Doğal Seçim ve Evrim 10
Fonksiyonellik ve Özelliklerin Kalıtımı 10
İnsan Türünün Evrimi 12
Büyük Beyinlerin Evrimi 14

Deney Hayvanları Kullanılan Araştırmalarda Etik Konular 16

Nörobilimlerde Kariyer Alanları 19

Öğrenme Stratejileri 20

SON SÖZ •• Beyin Fonksiyonları Modelleri 22

Anahtar Kavramlar 23

Önerilen Kaynaklar 23

Ek Kaynaklar 23



bölüm 2 Sinir Sistemindeki Hücrelerin Yapısı ve İşlevi 24

ÖN SÖZ •• Yanıt Vermeyen Kaslar 25

Sinir Sisteminin Hücreleri 26
Nöronlar 26
Destekleyici Hücreler 30
Kan-Beyin Bariyeri 33

Nöron İçi İletişim 34
Nöral İletişim: Genel Bakış 34
Aksonların Elektriksel Potansiyellerinin Ölçülmesi 36
Zar (Membran) Potansiyeli: İki Gücün Dengesi 38
Aksiyon Potansiyeli 40
Aksiyon Potansiyelinin İletimi 42

Nöronlar Arası İletişim 45
Sinapsların Yapısı 45
Nörotransmitter Salınımı 46
Reseptörlerin Aktivasyonu 47
Postsinaptik Potansiyeller 48
Postsinaptik Potansiyellerin Sonlanması 50
Postsinaptik Potansiyellerin Etkisi: Nöral Entegrasyon 51
Otoreseptörler 52
Akso-Aksonik Sinapslar 52
Sinaptik Olmayan Kimyasal İletişim 52

SON SÖZ •• Myastenia Gravis 54

Anahtar Kavramlar 55

Önerilen Kaynaklar 55

Ek Kaynaklar 55



bölüm 3 Sinir Sisteminin Yapısı 56

ÖN SÖZ •• Sol Taraf Kaybı 57

Sinir Sisteminin Temel Özellikleri 57
Genel Bir Bakış 60
Meninksler 60
Ventriküler Sistem ve Serebrospinal Sıvı Üretimi 60

Merkezi Sinir Sistemi 63
Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi 63
Ön Beyin 67
Orta Beyin 76
Arka Beyin 78
Spinal Kord (Omurilik) 78

Çevresel Sinir Sistemi 80
Spinal Sinirler 80
Kraniyal Sinirler 81
Otonom Sinir Sistemi 83

SON SÖZ •• Unilateral (tek-taraflı) İhmal 85

Anahtar Kavramlar 87

Önerilen Kaynaklar 87

Ek Kaynaklar 87



bölüm 4 Psikofarmakoloji 88

ÖN SÖZ •• Bir İlaç Zehirlenmesi 89

Psikofarmolojinin İlkeleri 89
Farmakokinetikler 90
İlaç Etkinliği 92
Tekrarlı Uygulamalar Sonucunda Ortaya Çıkan Etkiler 93
Plasebo Etkileri 94

İlaçların Etki Alanları 95
Nörotransmitter Üretimi Üzerine Oluşan Etkiler 96
Nörotransmitter Depolanması ve Salınması Üzerine Oluşan Etkiler 97
Reseptörler Üzerine Oluşan Etkiler 97
Nörotransmitterleri Geri Alınmaları ya da Yıkımları Üzerine Oluşan Etkiler 98

Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler 99
Asetilkolin 99
Monoaminler 101
Amino Asitler 106
Peptidler 108
Lipidler 110
Nükleozidler 110
Çözünür Gazlar 111

SON SÖZ •• Bir Trajedi Sonucunda Elde Edilen Yararlı İpuçları 113

Anahtar Kavramlar 114

Önerilen Kaynaklar 114

Ek Kaynaklar 114



bölüm 5 Araştırmanın Yöntem ve Stratejileri 115

ÖN SÖZ •• Kalp İyileşti, Beyin Hasar Gördü 116

Deneysel Ablasyon 117
- Beyin Tahribinin Davranışsal Etkilerinin Değerlendirilmesi 117
- Beyin Lezyonlarının Üretilmesi 117
- Stereotaksik Operasyon 119
- Histolojik Yöntemler 121
- Sinirsel Bağlantıların Takibi 122
- Canlı İnsan Beyninin Yapısını İncelemek 125

Sinirsel Faaliyetlerin Kaydedilmesi ve Uyarılması 128
- Sinirsel Faaliyetin Kaydedilmesi 128
- Beynin Metabolik ve Sinaptik Faaliyetlerinin Kaydı 131
- Sinirsel Aktiviteleri Harekete Geçirmek 133

Nörokimyasal Yöntemler 136
- Belirli Nörokimyasalları Üreten Sinirleri Bulmak 136
- Belirli Reseptörlerin Tespiti 137
- Beyinde Salgılanan Kimyasalları Ölçmek 138

Genetik Yöntemler 140
- İkiz Çalışmaları 140
- Evlatlıklarla Yapılan Çalışmalar 141
- Hedeflenen Mutasyonlar 142
- Antisens Oligonükleotidler 142

SON SÖZ •• Beyin Dalgalarını İzleyin 143

Anahtar Kavramlar 144

Önerilen Kaynaklar 145

Ek Kaynaklar 145



bölüm 6 Görme 146

ÖN SÖZ •• Algılama Olmadan Görme 147

Uyarıcılar 148

Görme Sisteminin Anatomisi 149
- Gözler 149
- Fotoreseptörler 151
- Göz ve Beyin Arasındaki Bağlantılar 152

Retinada Görme Bilgisinin Kodlanması 154
- Aydınlık ve Karanlığın Kodlanması 154
- Renklerin Kodlanması 155

Görme Bilgisinin Analizi: Striat Korteksin Rolü 158
- Striat Korteksin Anatomisi 158
- Oryantasyon ve Hareket 158
- Boyutsal Frekans 159
- Retinal Eşitsizlik 160
- Renk 160
- Striat Korteksin Modüler Organizasyonu 161

Görme Bilgisinin Analizi: Görmeyle İlişkili Korteksin Rolü 162
- Görme Analizin İki Akımı 162
- Renk Algısı 164
- Şeklin Algısı 166
- Hareketin Algısı 169
- Boyutsal Konum Algısı 172

SON SÖZ •• Vaka Çalışmaları 175

Anahtar Kavramlar 176

Önerilen Kaynaklar 176

Ek Kaynaklar 176



bölüm 7 İşitme, Vücut Duyuları ve Kimyasal Duyular 177

ÖN SÖZ •• Her şey Onun Başında mı? 178

İşitme 178
- Uyarıcılar 179
- Kulağın Anatomisi 179
- İşitsel Tüysü Hücreler ve İşitsel Bilginin İletimi 181
- İşitsel Yol 182
- Ses Algısı 183
- Tını Algısı 186
- Boyutsal Yer Algısı 186
- Kompleks Seslerin Algısı 188

Vestibüler Sistem 191
- Vestibüler Aracın Anatomisi 192
- Vestibüler Yol 193

Beden Duyuları 194
- Uyarıcılar 194
- Derinin Anatomisi ve Algılayıcı Organları 195
- Deri Uyaranın Algılanması 195
- Bedensel Duyum Yolları 198
- Ağrı Algısı 199

Tat Alma 201
- Uyarıcılar 201
- Tat Alma Tomurcuklarının Anatomisi ve Tat Alma Hücreleri 202
- Tat Alma Bilgisinin Algılanması 202
- Tat Alma Yolu 203

Koku Alma 204
- Uyarıcılar 206
- Koklama Aygıtının Anatomisi 206
- Koklama Bilgisinin İletimi 207
- Spesifik Kokuların Algılanması 207

SON SÖZ Doğal Analjezi 209

Anahtar Kavramlar 210

Önerilen Kaynaklar 211

Ek Kaynaklar 211



bölüm 8 Uyku ve Biyolojik Ritim 212

ÖN SÖZ •• Uyandıran Kabuslar 213

Uykunun Fizyolojik ve Davranışsal Açıdan Tanımı 213

Uyku Bozuklukları 217
- İnsomnia 217
- Narkolepsi 218
- REM Uykusu Davranış Bozukluğu 220
- Yavaş-Dalga Uykusu İle Bağlantılı Bozukluklar 220

Neden Uyuruz? 221
- Yavaş-Dalga Uykusunun İşlevleri 222
- REM Uykusunun İşlevleri 223
- Uyku ve Öğrenme 224

Uyku ve Uyanıklık ile Bağlantılı Fizyolojik Mekanizmalar 226
- Uykunun Kimyasal Kontrolü 226
- Uyanıklığın Sinirsel Kontrolü 227
- Yavaş-Dalga Uykusunun Sinirsel Kontrolü 230
- REM Uykusunun Sinirsel Kontrolü 232

Biyolojik Saatler 236
- Sirkadyen Ritimler ve Zaman İpuçları 236
- Suprakiazmatik Çekirdek 236
- Sirkadyen Ritim Değişiklikleri: Vardiyalı Çalışma ve Jet Lag 239

SON SÖZ •• Rüyaların İşlevleri 241

Anahtar Kavramlar 242

Önerilen Kaynaklar 243

Ek Kaynaklar 243



bölüm 9 Üreme Davranışı 244

ÖN SÖZ •• Erkeklikten Kızlığa 245

Cinsiyet Gelişimi 245

Gametlerin Üretimi ve Fertilizasyon (Döllenme) 245

Cinsiyet Organlarının Gelişimi 246

Cinsel Olgunlaşma 249

Cinsel Davranışın Hormonal Kontrolü 252

Dişi Üreme Döngüsünün Hormonal Kontrolü 252

Laboratuvar Hayvanlarında Seksüel Davranışın Hormonal Kontrolü 253

Androjenlerin Davranış Üzerine Organizasyonel Etkileri: Maskulinizasyon ve Defeminizasyon 255

Feromenlerin Etkileri 255

İnsan Cinsel Davranışı 258

Cinsel Eğilim (Orientation) 259

Cinsel Davranışın Nöral Kontrolü 264

Erkekler 264

Dişiler 266

Eş Bağlılığının Oluşumu 267

Parental Davranış 269

Kemirgenlerde Annelik Davranış 269

Annelik Davranışın Hormonal Kontrolü 270

Annelik Davranışın Nöral Kontrolü 271

Babalık Davranışın Nöral Kontrolü 271

SON SÖZ •• Erkeklikten Kızlığa ve Tekrar 272

Anahtar Kavramlar 273

Önerilen Kaynaklar 274

Ek Kaynaklar 274



bölüm 10 Duygu 275

ÖN SÖZ •• Akıl ve Duygu 276

Tepki Örüntüleri Olarak Duygular 276

Korku 277

Öfke, Saldırganlık ve Dürtü Kontrolü 281

Duyguların İletilmesi 288

Duygulara İlişkin Yüz İfadeleri: Doğuştan Gelen Tepkiler 288

Duyguların İletilmesinin Nöral Temelleri: Tanıma 290

Duyguların İletilmesinin Nöral Temelleri: İfade Etme 292

Duyguların Hissedilmesi 295

James-Lange Teorisi 295

Taklit Edilen Duygulardan Gelen Geri Bildirimler 296

SON SÖZ •• Bay V.'yi Yeniden Ziyaret 298

Anahtar Kavramlar 299

Önerilen Kaynaklar 300

Ek Kaynaklar 300



bölüm 11 Beslenmeyle İlgili Davranışlar 301

ÖN SÖZ •• Kontrol Dışı 302

Fizyolojik Düzenleyici Mekanizmalar 302

İçme 304
Sıvı Dengesine İlişkin Bazı Gerçekler 304
İki Tip Susama 305

Yeme: Metabolizma Hakkındaki Bazı Gerçekler 309

Yemeyi Ne Başlatır? 312
Çevreden Gelen Sinyaller 312
Mideden Gelen Sinyaller 312
Metabolik Sinyaller 313

Yemeyi Ne Durdurur? 315
Mideyle İlgili Etkenler 315
Bağırsaklarla İlgili Etkenler 315
Karaciğere İlişkin Etkenler 316
İnsülin 317
Uzun Dönemli Tokluk: Yağ Dokudan Gelen Sinyaller 317

Beyin Mekanizmaları 318
Beyin Sapı 318
Hipotalamus 319

Obezite 323
Olası Nedenler 323
Tedavi 326

Anoreksiya Nervoza/Bulimia Nervoza 330
Olası Nedenler 330
Tedavi 332

SON SÖZ •• Doymak Bilmez Açlık 334

Anahtar Kavramlar 334

Önerilen Kaynaklar 335

Ek Kaynaklar 335



bölüm 12 Öğrenme ve Bellek 336

ÖN SÖZ •• Her Gün Tek Başına 337

Öğrenmenin Doğası 337

Sinaptik Plastisite: Uzun Süreli Güçlendirme (Potentiation) ve Uzun Süreli Depresyon 341
Uzun Süreli Potansiyel Artışı 341
NMDA Reseptörlerinin Rolü 343
Sinaptik Plastisite Mekanizması 345
Uzun Süreli Depresyon 348

Atgısal Öğrenme 349

Klasik Koşullanma 351

Araçsal Koşullanma 353
Bazal Ganglia'nın Rolü 353
Pekiştirme 355

İlişkisel Öğrenme 358
İnsan Anterograde (İleriye Dönük) Amnezisi 358
Farklı Öğrenme Becerileri 360
İfade Edilen (Declarative) ve İfade Edilemeyen (Non declarative) Bellek 361
Anterograde Amnezinin Anatomisi 363
Hippokampal Oluşumun Hafıza Konsolidasyonundaki Rolü 363
Epizodik ve Anlamsal Bellek 365
Uzamsal Bellek 366
Laboratuvar Hayvanlarında İlişkisel Öğrenme 367
Hipokampal Nörojenezin (Hücre Doğumu) Öğrenmedeki Rolü 372

SON SÖZ •• Konfabulasyon (Hikaye Uydurarak Boşluk Doldurma) Nasıl Oluşur? 374

Anahtar Kavramlar 375

Önerilen Kaynaklar 375

Ek Kaynaklar 376



bölüm 13 İnsan İletişimi 377

ÖN SÖZ ▪▪ "Kelimeleri Duyamıyor" 378

Sözcük Üretimi ve Kavrama:
Beyin Mekanizması 378
Lateralizasyon (Beyin Yarım Kürelerinin Ayrılması) 379
Sözcük Üretimi 380
Konuşmayı Kavrama 382
Sağır İnsanlarda Afazi 392
Aruz (Prosodi): Konuşmada Ritim, Ton ve Vurgu 393
Kekemelik 394

Okuma ve Yazma Bozuklukları 397
Salt Aleksi 397
Okumanın Anlaşılmasına Doğru 399
Yazmanın Anlaşılmasına Doğru 404
Gelişimsel Disleksiler 405

SON SÖZ ▪▪ Konuşma Sesleri ve Sol Yarım Küre 408

Anahtar Kavramlar 408

Önerilen Kaynaklar 409

Ek Kaynaklar 409



bölüm 14 Nörolojik Bozukluklar 410

ÖN SÖZ ▪▪ Önce Ayaklarında Başladı 411

Tümörler 411

Nöbet Bozuklukları 413

Serebrovasküler Olaylar 416

Gelişimsel Bozukluklar 420
Toksik Kimyasallar 420
Kalıtım Yoluyla Geçen Metabolik Hastalıklar 421
Down Sendromu 422

Dejeneratif Bozukluklar 423
Bulaşıcı Spongioform Ensefalopatiler 423
Parkinson Hastalığı 425
Huntington Hastalığı 429
Alzheimer Hastalığı 430
Amiyotrofik Lateral Skleroz 434
Multipl Skleroz 435

Enfeksiyon Hastalıklarının Yol Açtığı Bozukluklar 437

SON SÖZ ▪▪ Nöbet Cerrahisi 439

Anahtar Kavramlar 440

Önerilen Kaynaklar 440

Ek Kaynaklar 441



bölüm 15 Şizofreni, Duygulanım Bozuklukları ve Anksiyete Bozuklukları 442

ÖN SÖZ •• Anksiyete Cerrahisi 443

Şizofreni 443
Tanımlama 443
Kalıtsallık 445
Şizofreninin Farmakolojisi: Dopamin Hipotezi 445
Nörolojik Bir Bozukluk Olarak Şizofreni 446

Majör Duygulanım Bozuklukları 455
Tanımlama 455
Kalıtsallık 456
Biyolojik Tedaviler 457
Monoamin Hipotezi 460
Beyin Anormalliklerine Dair Bulgular 461
Nörogenezin Rolü 463
Sirkadiyen Ritimlerin Rolü 464

Anksiyete (Kaygı) Bozuklukları 467
Panik Bozukluk, Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Sosyal Anksiyete Bozukluğu 467
Obsesif-Kompulsif Bozukluk 469

SON SÖZ •• Prefrontal Lobotomi 474

Anahtar Kavramlar 474

Önerilen Kaynaklar 475

Ek Kaynaklar 475



bölüm 16 Otistik Bozukluklar, Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite, Stres ve Madde Kötüye Kullanımı Bozuklukları 476

ÖN SÖZ •• Ansızın Ortaya Çıkan Karşı Konulmayan Arzu (Aşerme) 477
Tanımlama 477
Olası Nedenler 478

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu 481
Tanımlama 481
Olası Nedenleri 482

Stres Bozuklukları 483
Stres Yanıtının Fizyolojisi 483
Uzun Süreli Stresin Sağlık Üzerine Etkileri 485
Stresin Beyin Üzerine Etkileri 485
Post-travmatik Stres Bozukluğu 487
Stres ve Bulaşıcı Hastalıklar 488

Madde Kötüye Kullanım Bozuklukları 490
Bağımlılık Nedir? 490
Yaygın Olarak Kötüye Kullanılan Maddeler 496
Kahum ve Madde Kötüye Kullanımı 503
Madde Kötüye Kullanımında Tedavi 504

SON SÖZ •• Klasik Koşullanmış Aşerme 508

Anahtar Kavramlar 509

Önerilen Kaynaklar 509

Ek Kaynaklar 510

Kaynaklar 511

İsim İndeksi 537

Konu İndeksi 545

Ön Söz

Hayatım boyunca, işlerin nasıl yürüdüğünü bilmek istedim. Çocukken, saatleri, radyoları, annemin dikiş makinesini ve ilgimi çeken diğer hünerli aygıtları söküp parçalarına ayırır, içlerinde ne olduğuna bakardım. Ailemin desteğiyle, bu alışkanlığım daha da büyüdü (ya da en azından, parçaları tekrar bir araya getirmem şeklinde düzeldi), ancak hâlâ merakım devam ediyor. Kolej günlerimden bu yana, bildiğimiz en karmaşık makine parçası hakkında bulabildiğim kadarını bulmaya çalıştım: İnsan beyni (hakkında).

Bugün, Sinirbilim araştırmasının alanı çok faal ve üretkendir. Büyük sayıda bilim insanı git gide daha ileri yöntemler kullanarak ve daha ilginç sonuçları elde ederek, davranış fizyolojisini anlamaya çalışıyor. Onların bulguları, benim daha fazla yazmama yardımcı oluyor. Onların adanmışlıklarına ve çalışkanlıklarına hayranım ve onlardan edindiğim bilgiler sayesinde bir şeyler söyleyebiliyorum ve bu yüzden onlara teşekkür ediyorum. Onların çabaları olmadan, bu kitabı yazamazdım.

Bu kitabın ilk basımını, izlenecek yolu öğreten ve insanlar üzerine yapılmış en vurgulu çalışma olan *Davranış Fizyolojisi*'nin daha özlü sürümünü isteyen meslektaşlarımın ricasıyla yazdım. Bu kitabın ilk bölümü esaslar (temeller) üzerine: Bilim alanın tarihi, nöronların, nöroanatominin, psikofarmakolojinin ve araştırma yöntemlerinin yapısı ve işlevi. İkinci bölüm ise, girdi'ler hakkında: Duyusal sistemler. Üçüncü bölümde "motiv" davranış adını verebileceğimiz kavrama değiniliyor: Uyku, üreme, duygu ve beslenme. Dördüncü bölümde, öğrenme ve sözlü iletişim konularını ele alıyor. Son bölüm ise, nörolojik ve ruhsal bozukluklar üstünde duruluyor.

Bu Basımdaki Yenilikler

Tabii ki, bu kitaptaki bütün bölümler yeniden gözden geçirildi. Meslektaşlarım kitabımda belirtmem için ilginç araştırma sonuçları sağlayarak, beni oldukça meşgul ettiler.

Aşağıdaki listeler bu kitapta bulunacak yeniliklerden bazılarını içermektedir:

Yeni Bulgular

- Beyin ölçüsünü kontrol eden genler
- Asetaminofen faaliyeti
- Lif sistemindeki difüzyon geriliminin görüntülenmesi
- Görsel ilişki korteksindeki renk küreciklerinin keşfi
- Acıya karşı kalıtımsal (doğuştan) duyarsızlığa neden olan genin keşfi
- Annelik davranışının değiştirilen nöral kontrol bölgesi
- Ahlaki kararları sağlayan beyin mekanizmaları
- Beden duruşu ve duygusal ifadeler
- Bariatrik cerrahinin anoreksik peptidlerin salgılamasına etkileri
- Bildirimsel olmayan öğrenmede bazal gangliyonların rolü
- AIDS-Bunaklık karmaşasının nedenleri
- Şizofreninin ilerleyişinde D vitamini eksikliğinin muhtemel rolü
- Etik dışı davranışlarda telâfi alışkanlıkları
- Otistik bozukluklarda beyin patolojisi

Yeni Konular

- Dilde bulunan yağlı asit detektörlerinin kanıtı
- Yordamsal ve bildirimsel öğrenmede uykunun etkisi
- Beynin REM uykusu kayıt süreci
- Ventromedial-Ön lob korteksinin sosyal kuralların ihlalinde tepkinin rolü
- Somato duyu sisteminin duygusal tanıma ve empatideki rolü
- İleri düzey açlığa ilişkin anoreksik belirtiler,
- Yeni anoreksi tedavisi
- Hipokampus'ten neokorteks'e anı transferi
- Görsel kelime-form alanının tanımı,
- Ketojenik diyet ve nöbet bozuklukları (epilepsi) tedavisi için yapılan 2-DG deneylerinin gelişimi
- Beyin-bilgisayarı, bilgisayar kontrollü araçları yönetmekle karşı karşıya
- Huntington hastalığının tedavisi için küçük RNA'ların iletilmesi üzerine hayvan araştırmaları
- Anksiyete bozukluklarının yeniden örgütlendiği bölge,
- Travma sonrası stres bozukluğunda 5-HT taşıyıcıları,
- Bağımlılık davranışında sırt striatumunun rolü
- İnsular korteksin nikotin bağımlığındaki rolü,
- Bağımlılık tedavisinde yeni test edilen ilaçlar
- Uçuş duyarlığının sigara alışkanlığındaki rolü

Öğrenme Stratejileri

Öğrenme stratejisinin kitap boyunca akıp giden bu ana fikir davranışsal sinirbilim araştırma bulgularının gündelik hayata uygulanabilmesine yardımcı olması için yaratıldı. Örneğin, 1. bölümde *Öğrenme Stratejileri*, 5. bölümde *Araştırmanın Yöntem ve Stratejileri* adlı bölümleri bulacaksınız. Bu şaşırtıcı araştırma metotları listesiyle daha önce karşılaşmadığınızı fakat bir araştırma projesinin ilerleyebildiği yolu oluşturan varsayımsal incelemeleri düzenli bir halde göreceksiniz. Her adımda inceleme içerikte bulunan ve devam eden programa uygulanabilecek belirli bir prosedürü resmeder.

Her bölümde, art arda gelen kısımlar bölüme ele alınan konuya ilişkin uygun bir tahlil sağlayan genel bir bakış açısı sağlar.

- Öğrenme Hedefleri: Her bölüm, aynı zamanda çalışma rehberinin çerçevesini de belirleyen bir öğrenme hedefi listesiyle başlar.
- Ön söz: Her bölüm, olayın (durumun) nörolojik bir bozukluk mu yoksa sinir bilimsel bir mesele mi olduğunu tarif eden bir giriş ile başlar.
- Son söz: Bölümün sonunda son söz, girişte yükselen meseleyi, okuyucunun bölüm boyunca edindiklerini veya ilgili başlıkta tanıtılan argümanlar ile çözüme ulaştırır.
- Ara Özet: Ara özetler, kitabın her bir ana bölümünü takip eder. Özetler, sadece işe yarar görüşler sağlamaz, aynı zamanda her bir bölümü kontrol edilebilir gruplara ayırır.
- Düşündüren Sorular: Çoğu ara özeti, bu düşündüren sorular izler. Sorular öğrencilerin bir önceki bölümde öğrendikleri üzerine düşünmelerine olanak sağlar.
- Kavramlar: Kavramların tanımı metnin kenar kısımlarında, bu kavramların ile ilgili ilk defa tartışıldığı sayfada yer almaktadır.

- **Anahtar Kavramlar ve Önerilen Kaynaklar:** Her bölüm, hızlı bir gözden geçirme için "Anahtar Kavramlar" ve parçada tartışılan konu hakkında daha fazla bilgi sağlayan "Önerilen Kaynaklar" kısımları ile sonlanır.

Pedagojik Olarak Sanatın Sesi

Bu kitaptaki resim çalışmalarına I-Hua Grafik'ten Jay Alexander imza attı. Jay ve ben yıllardır benim kitaplarım üzerine çalışıyoruz. Bence işbirliğimizin sonucu bu denli açık, ilgi uyandırıcı ve pedagojik olarak etkili çizimler ortaya çıktı.

Eğitimciler İçin Ekler

Deneyimli tüm eğitimciler için çeşitli ilâvelere ulaşılabilir.

- **MyPsychkit (www.mypsychkit.com):** MyPsychkit, öğrenciler için çalışma araçları sunarak, Davranışçı Sinirbilim'in esaslarını açık ve derinlemesine anlamalarına yardımcı olan yeni bir çevrimiçi kaynaktır. MyPsychkit Nörofizyoloji (*Nöral İletişim, Eylem Potansiyeli, Sinapslar ve Postsinaptik Ötesi Potansiyel*), Nöroanatomi (*Döndürülebilir Beyin, Beyin Dilimleri ve Beyin zarı ile Beyin Omurilik Sıvısı*), Psikofarmakoloji, Araştırma Yöntemleri, İşitme, Hafıza, Sözel İletişim ve Otizm ile ilgili animasyon modülleri içerir. MyPsychKit ayrıca, kendinizin hesaplayabileceği alıştırma testleri, etkileşimli açıklayıcı terimler sözlüğü şeklinde okuma fişleri ve araştırma yazımı sırasında öğrencilere yardımcı olan Research Navigator'a giriş hakkı içerir.
- **Eğitmen Kılavuzu:** Utah Üniversitesi'nden John C. Churchwell tarafından yazılan bu kılavuz, sınıf hazırlığı ve yönetimi için bir araç sunar. Her bir parça, kullanışlı ilâvelere, öğretim hedeflerine ders materyaline, gösterim/aktivitelere ve güncelleştirilmiş video, medya, okuma önerileri ile internet kaynaklarına detaylı pedagojik bilgi bağlantısı veren "Kavram Kartları'nı içerir.
- **Test Bankası:** Teksas Ziraat ve Makine Üniversitesi'nden Paul Wellman tarafından yazılan bu kaynak, hedef ana kavramlara yönelen sorular içerir. Her parça yaklaşık çoktan seçmeli, doğru/yanlış, kısa cevap ve her biri sayfa referansı, zorluk derecelendirmesi ile tür hedefi içeren makalelerden oluşan 100 soru içerir. Test Bankası'nın bilgisayar ortamına aktarılmış sürümü öğretmenlere kolayca quiz ve sınav oluşturup baskı formunda edinebileceği, güçlü bir değerlendirme-geliştirme programı olan Pearson MyTest'inde ayrıca ulaşılabilir. Çevrimiçi edinilebilen sorular ve testler, eğitmenlere her yerde ve her zaman büyük bir esneklik ve değerlendirme imkânı verir. Eğitmenler var olan soruları düzeltme, değiştirme ve saklama yetkisine sahip olabilir.
- **PowerPoint Sunumu:** Pennsylvania'daki Edinborough Üniversitesi'nden Grant McLaren'in hazırladığı bu interaktif araç, parçalarda bulunan anahtar noktaları paylaşarak, ders gelişimini ve sınıf tartışmalarını kolaylaştırır.
- **Fizyolojik Psikoloji Slâytları:** Allyn & Bacon'ın Fizyolojik Psikoloji ana metinlerinde bulunan slayt paketi yaklaşık 100 renkli – görüntülü asetat içerir.

Öğrenciler İçin Ekler

- **MyPsychkit (www.mypsychkit.com):** MyPsychkit, öğrenciler için çalışma araçları sunarak, Davranışçı Sinirbilim'in esaslarını açık ve derinlemesine anlamalarına yardımcı olan yeni bir çevrimiçi kaynaktır. MyPsychkit Nörofizyoloji (*Nöral İletişim, Eylem Potansiyeli, Sinapslar ve Sinaptik Ötesi Potansiyel*), Nöroanatomi (*Döndürülebilir Beyin, Beyin Dilimleri ve Beyin zarı ile Beyin Omurilik Sıvısı*), Psikofarmakoloji, Araştırma Metodları, Duyma Sınavı, Hafıza, Sözel İletişim ve Otizm ile ilgili animasyon modülleri içerir. MyPsychKit ayrıca, kendinizin

hesaplayabileceği alıştırma testleri, etkileşimli açıklayıcı terimler sözlüğü şeklinde okuma fişleri ve araştırma yazımı sırasında öğrencilere yardımcı olan Research Navigator'a giriş hakkı içerir.

- Çalışma Rehberi: Irvine, California Üniversitesi'nden Heather Dickinson-Anson tarafından yazılan bu çalışma kitabı, her parçada bulunan öğrenme hedefleri, kişisel testler ve çapraz bulmacalarla çalışma alışkanlığına yönelik bir taslak sağlar. Öğrenme sürecine aktif katılıma yönelik Davranışsal-Sinirbilim prensiplerini anlamaya yardımcı olur. Fizyolojik Psikoloji öğrenmenin önemli aşamalarından biri de yeni kelimeler öğrenmektir. Bu çalışma rehberi içerdiği bir yüzünde terim, diğer yüzünde tanımları yazan, kavrama kartları ile bu sürece destek verecektir.
- Allyn & Bacon Fizyolojik Psikoloji Çalışma Sitesi (www.abphysio.com): Davranışsal-Sinirbilim üzerine düzenli ana başlıklar ile Allyn & Bacon Fizyolojik Psikoloji Çalışma Sitesi alıştırma testleri, web bağlantıları ve okuma fişleri içerir.
- Fizyolojik Psikoloji Çalışma Kartları: Allyn & Bacon'ın çalışma kartları çalışmayı daha kolay, etkili ve keyifli hale getirir. Konu bilgisi en temel ayrıntılarına kadar, öğrencilere konu esaslarını çabuk gözden geçirecek ve kavrayacak şekilde, sınavlara hazırlık için düzenlenmiştir.

Sonuç Olarak

Sinirbilim üzerine yapılan araştırmaların hızlı gelişimine ayak uydurmaya çalışmak eğitmenler ve ders kitabı yazarları arasında bir çekişmeye neden olmaktadır. Eğer bir öğrenci, o anki olgulara olan inancımızı kolayca hatırlarsa, oradan modası kolay geçen bilgi ile ayrılması daha çabuk olacaktır. Bu kitapta, okurların araştırmaların bize sunduğu temel fizyolojik süreçler hakkında arka plan oluşturacak yeterli miktarda materyal ve bilgi sunmaya çalıştım.

Bu kitabı ilginç ve bilgi verici çerçevede tasarladım. İleriki çalışmalara sarsılmaz bir zemin oluşturması için gayret ettim. Gelecek konuları henüz almamış öğrenciler kendi davranışlarını daha iyi ve tatmin edici olarak anlayabilmeliler. Ayrıca, bireyin amacına, ruh haline veya davranışına etki eden bozukluklarla ilişkili tıbbi gelişmeleri uygulamada keyif alacaklardır. Umarım insanlar bu kitabı dikkatlice okur ve bu yolla insan davranışlarını yeni bir ışık altında algılarlar.

Teşekkür

Bu kitabın eksikliklerıyle ilgili suçlamaları kabul etmeme rağmen, bu yeni basım ve Davranış Fizyolojisi kitabı 10. Sürümü için kendi çalışmalarının eş baskılarını, yer verdiğim konu önerilerini, bu kitap için yeniden oluşturulan fotoğraflarını, bir önceki baskıda bulunan noksanlıkları bana gönderdikleri için meslektaşlarıma teşekkür etmek istiyorum. Bu basım için yorumlarından dolayı aşağıda adı geçen arkadaşlarıma teşekkür ederim:

Danny Benbassat, George Washington Üniversitesi
Robert Berks, Granite State Koleji
Stacy Birch, Brockport SUNY Koleji
Melissa Burns-Cusato, Centre Koleji
Patty Costello, Gustavus Adolphus Koleji
Eleanor Downey, Lewis-Clark State Koleji
Nukte Edguer, Brandon Üniversitesi
Edward Fox, Purdue Üniversitesi
David Ludden, Lindsey Wilson Koleji
Donald Sweet, St. Catherine Koleji
Steve Weinert, Cuyamaca Koleji

Allyn & Bacon'daki insanlara da teşekkür etmek isterim. Yardımları, desteği ve cesaretini veren editörüm Susan Hartman'a; kitabı okuyup yorumlarını gönderen meslektaşlarımın yorumlarını ve önerilerini derleyen Yazı İşleri asistanım Mary Lombard'a; Çalışma Rehberi, Eğitmen Kılavuzu, Test Bankası ve Powerpoint sunumları gibi ikincil materyallerin üretimini denetleyen Kara Kikel'e; bu kitabı oluşturan ekibi bir araya getiren Yapım editörü Karen Mason'a; kitabın oluşumunu idare etmedeki hünerli yeteneklerini gösteren Barbara Gracia'ya teşekkür etmek istiyorum. İnanılmaz derecede sıkışık olan takvimde her şeyi zamanında yaptı. Çok az insan, böylesi yüzlerce resimleme içeren ve benim gibi titiz bir yazarın kitabının yapım editörlüğünün ne denli zor, talepkâr, zaman harcayan bir iş olduğunun farkındadır. Ona yaptığı her şey için teşekkür ediyorum. Deidre Schaefer, yazı işleri asistanlığı yaptı, başkaları baskıda görmeden benim yaptığım tüm yazım yanlışları düzeltmemi sağladı.

Karım Mary'ye, desteği için teşekkür etmeliyim. Yazmak yalnız bir yolculuktur, çünkü kişi günün pek çok saatinde düşünceleriyle yalnız kalmak zorundadır. Ona okumam, düşünmem ve yazmam için bana kendisini ihmal ettiğimi hissettirmeden zaman verdiği için teşekkür ediyorum.

Okuyucuya

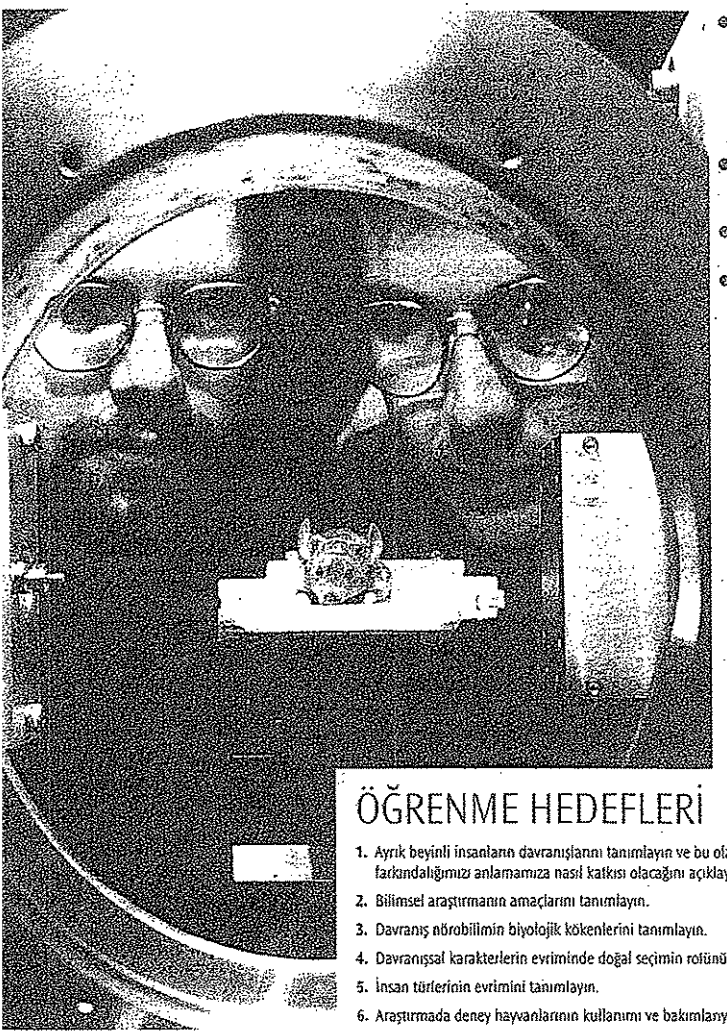
Umarım bu kitabı okurken, sadece beyin hakkında daha fazlasını öğrenmez, aynı zamanda onun ne denli mucizevî bir organ olduğunu takdir edersiniz. Beyin inanılmaz derecede karmaşık ve belki de anlayabilmemiz için en kayda değer ögedir.

Bu kitabı yazarken, öğrencilerle konuştuğumu, onlara klinisyenlerin ve araştırma bilimcilerinin hikâyelerini anlattığımı hayal ettim. Varlığınızın yazma sürecimdeki yalnızlığımı en aza indirgediğini bilin. Umarım diyalogumuz devam eder. Lütfen kitapla ilgili beğendikleriniz ve beğenmediklerinizi hakkında bana yazın. E-posta adresim nrc@psych.umass.edu. Eğer yazarsanız, bu iletişimi iki yönlü kılabiliriz.

bölüm 1

Davranış Kaynakları Nörobilim*

- İnsan Bilincinin Anlaşılması: Fizyolojik Yaklaşım
  - Ayrık Beyin
- Davranış Nörobilimin Doğası
  - Araştırma Amaçları
  - Davranış Nörobilimin Biyolojik Kökenleri
- Doğal Seçim ve Evrim
  - Fonksiyonalizm ve Özelliklerin Kalıtımı
  - İnsan Türlerinin Evrimi
  - Büyük Beyinlerin Evrimi
- Deney Hayvanları Kullanılan Araştırmalarda Etik Konular
- Nörobilimlerde Kariyer Alanları
- Öğrenme Stratejileri



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Ayrık beyinli insanların davranışlarını tanımlayın ve bu olayı çalışma yönteminin kendi farkındalığımızı anlamamıza nasıl katkısı olacağını açıklayın.
2. Bilimsel araştırmanın amaçlarını tanımlayın.
3. Davranış nörobilimin biyolojik kökenlerini tanımlayın.
4. Davranışsal karakterlerin evriminde doğal seçimin rolünü tanımlayın.
5. İnsan türlerinin evrimini tanımlayın.
6. Araştırmada deney hayvanlarının kullanımı ve bakımlarıyla ilgili etik konuları tartışın.
7. Nörobilimde kariyer fırsatlarını tanımlayın.
8. Bu kitaptan mümkün olduğunca öğrenmeye yardım edecek stratejileri sıralayın.

* Çeviren: Dr. Nihal BÜYÜKUSLU

ÖN SÖZ Rene'e Gelen İlham

On sekiz yaşında akıllı ve yalnız bir adam olan Rene, Paris'in batısında bir köy olan Saint Germain'de inzivaya çekilmişti. Son zamanlarda sinirleri bozulmuş ve iyileşmek için inzivaya çekilmeyi tercih etmişti. Daha Saint-Germain'e gelmeden önce Henri IV ve Marie de Medicis için yapılmış olan muhteşem kraliyet bahçelerini duymuştu ve güneşli bir günde burayı ziyaret etmeye karar verdi. Korucu onu kapıda durdurdu, fakat King's School at La Fleche'te öğrenci olduğunu söyleyince girmesine izin verdi. Sen nehrine bakan altı büyük terastan oluşan bahçeler, Fransızların çok sevdiği eski moda simetrik şekilde bitkilendirilmişti. Her bir terasın sonunda kireçtaşı yamaçlarla kesilmiş süs mağaraları vardı; Rene, onların birine girdi. Suyun gürültüsüne eşlik eden ürkütücü bir ses duydu ancak ilk bakışta karanlıkta hiçbir şey göremedi. Gözleri karanlığa alıştıktan sonra yanıp sönen bir el fenerine benzeyen bir figür fark etti. Figüre yaklaştı, çok geçmeden bunun bir kadın olduğunu fark etti. Daha yakınlaştığında, gerçekten bunun su havuzunda banyo yapan Diana'nın bronz heykeli olduğunu gördü. Ansızın, Grek tanrıça uçup gitti ve ardında bronz bir gül dalı bıraktı. Rene onu izlerken, önünde, tridentiyle yol gösteren, Neptün'ün heybetli bir heykeli yükseldi.

Rene memnundu. Hidrolik olarak işleyen mekanik organlar ve hareketli heykeller olduğunu duymuştu, fakat böylesine bir realizm beklememişti. Mağaranın girişine doğru geri yürüdüğünde, mekanik olarak işleyen kapaklarla kontrol edilen yere gömülü tabakalar gördü. Öğleden sonraki kalan zamanını mağaraları düşünerek, müzik dinleyerek ve heykellere kafa yorarak geçirdi.

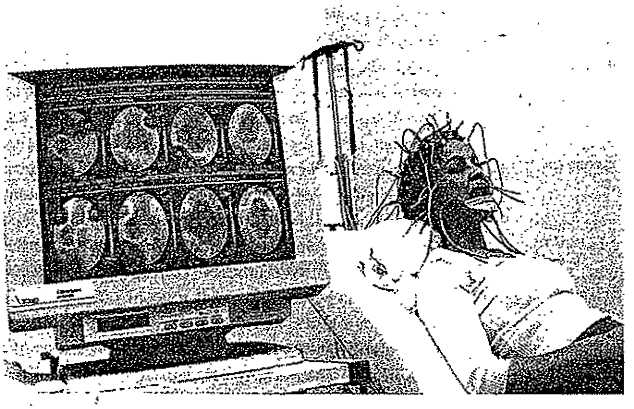
Saint-Germain'de kaldığı sürece, Rene tekrar tekrar kraliyet bahçelerine gitti. Bir süredir filozofların ilgilendiği, canlı ve cansız nesnelerin hareketleri arasındaki ilişkiyi düşündü. Görünüşte gerçek ancak cansız olduğu aşikar heykellerin hareketini vücutla akıl arasındaki ilişki hakkında bazı önemli sorulara bir yanıt olarak gördü. Saint-Germain'i terk ettikten sonra bile Rene Descart mağaraları hafızasında tekrar tekrar ziyaret etti; öyle ki tasarımlarından etkilendiği Flarence'li Francini kardeşlerin ismini kızı Francine'e vermeye kadar gitti.

Bu dünyadaki son keşif alanı (frontier)- ve belki de en büyük olanı- bizim içimizde yatar. İnsan sinir sistemi, yapabildiğimiz, bildiğimiz ve deneyimlediğimiz her şeyi mümkün kılar. Kompleksliği çok fazladır ve çalışılması ve anlaşılması işi türlerimizi kapsayan bütün önceki araştırmaları gölgede bırakır.

Tüm insan özelliklerinin içinde en evrensel olanı meraktır. Olayları neyin yaptığını açıklamak isteriz. Eski zamanlarda, insanlar doğal olayların hayat veren ruhlar tarafından gerçekleştirildiğine inanırlardı. Hareket eden bütün objelerin- hayvanlar, rüzgar ve gel-gitler, güneş, ay ve yıldızlar- hareket etmelerine sebep olan ruhları olduğu varsayılırdı. Örneğin, taşlar auldıklarında düşerler, çünkü hayat veren ruhlar Toprak Anayla yeniden birleşmelerini ister. Atalarımız daha sofistike olduklarında ve doğa hakkında daha fazla bilgi sahibi olduklarında cansız hareket eden objeler için fiziksel açıklamalar lehinde (*animizm* olarak adlandırdığımız) bu uygulamadan vazgeçtiler – ancak insan davranışlarını açıklamak için ruhları kullanmaya devam ettiler.

Tarih öncesi zamanlarında, insanlar onlara hayat veren bazı elle tutulamaz şeylere; akıl, can veya ruha, sahip olduklarına inanıyorlardı. Bu inanç, her birimizin kendi varlığının farkında olmamızdan kaynaklanır. Düşündüğümüz veya eyleme geçtiğimiz zaman, sanki içimizde bir şey düşünüyor veya eyleme karar veriyor gibi hissederiz. Ancak insan aklının doğası nedir? Hareket ettirebildiğimiz kaslar ve etrafımızdaki dünya hakkında bilgiyi idrak ettiğimiz gözler ve kulaklar gibi duyu organları olan fiziksel bir vücuda sahibiz. Vücudumuz içinde, sinir sitemi, duyu organlarından bilgiyi alarak ve kasın hareketlerini kontrol ederek merkezi bir rol oynar – fakat akıl nedir; hangi rolü oynar? Sinir sistemini mi kontrol eder? Sinir sisteminin bir parçası mıdır? Vücudumuzun geri kalanı gibi fiziksel ve elle dokunulabilir midir ya da her zaman gizli kalacak bir ruh mudur?

Davranış nörobilimciler, insan doğası çalışmalarını ampirik ve pratik yaklaşımla ele alırlar. Çoğumuz aklın sinir sisteminin çalışmasıyla üretilen bir olay olduğuna inanırız. Bir kez insan bedeninin-özellikle sinir sisteminin- işlemesini anladığımızda nasıl algıladığımız, nasıl düşündüğümüz, nasıl hatırladığımız ve nasıl



Bilim insanları ve mühendisler, nörobilimcilerin insan beyni fonksiyonlarını anlamalarına yarayan araştırma yöntemleri geliştirdiler.

eyleme geçtiğimizi açıklayabileceğimize inanırız. Dahası kendi farkındalığımızın doğasını bile açıklayabileceğiz. Tabii ki, sinir sisteminin işlemesini anlamaktan uzağız, bu yüzden sadece zaman bu inancın hakkı olup olmadığını söyleyecek.

İnsan Bilincinin Anlaşılması: Fizyolojik Yaklaşım

Davranış nörobilimcileri insan bilincini nasıl çalışır? Öncelikle, terimleri tarif edelim. *Bilinç* kelimesi basit uyanıklık dahil, çeşitli kavramları temsil etmek üzere kullanılır. Böylece, araştırıcı, gerçekte farenin uyanık ve anestezi almadığını kasteden "bilinçli fare (rat)" tanımını kullanarak bir deney hakkında yazı yazabilir. *Bilincinde* olarak, başka bir şeyi belirtiyorum: Gerçekte biz insanlar düşüncelerimiz, algılarımız, hatıralarımız ve hislerimizin farkındayız- ve bunları başkalarına anlatabiliriz.

Beyin hasarları ve ilaçların bilinci tamamen etkileyebileceğini biliriz. Bilinç, beyinin kimyası veya yapısındaki değişikliklerle değişebileceğinden, tıpkı davranışın olduğu gibi, bilincin, fizyolojik bir fonksiyon olduğunu varsayabiliriz. Hatta bu kendi farkındalığının başlangıcı hakkında spekülasyon yapabiliriz. Bilinç ve iletişim yeteneğinin birbiriyle el ele gittiği görünür. Kompleks sosyal yapısı ve muhteşem öğrenme kapasitesiyle türümüz, iletişim yeteneğimizi (maksadını başka birine ifade etmek ve başka birinden isteklerde bulunmak) iyi kullanmaktadır. Sözlü iletişim yardımlaşmayı mümkün kılar ve davranış yasa ve geleneklerini belirlememize izin verir. Bu yeteneğin gelişmesi belki de bilinç olayının doğmasına yol açmıştır. Yani, diğer insanlara mesaj gönderme ve alma yeteneğimiz, kendi kafamızın içindeki kendi mesajlarımızı alma ve göndermemizi; diğer bir deyişle, düşünme ve kendi varlığımızın farkındalığını, mümkün kılar (Bkz. *Şekil 1.1.*).

Ayrık Beyin

Belirli bir cerrahi işlem altında olan insanlardaki çalışmalar, sözel davranışları içeren kısımlardan algıları içeren beyin kısımlarının bağlantısı kesildiğinde bilincin de nasıl kesildiğini dramatik olarak gösterdi. Bu sonuçlar, sözel davranış ile ilgili beyin kısımlarının bilinçten sorumlu olabileceğini ileri sürer.

ŞEKİL 1.1

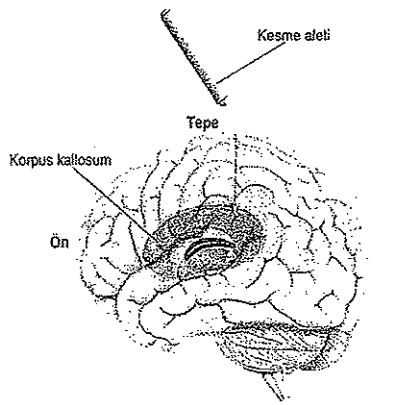
Beyni Anlamak: İnsan beyni kendi çalışmasını tamamen anlayabilecek mi? Andreas Vesalius'un yazdığı De humani corporis fabrica'nın (insan vücudu çalışmaları üzerine) ilk bölümünden bir on altıncı yüzyıla ait tahta kalıpla basılmış desen.



National Library of Medicine'den izin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 1.2

Ayrık Beyin Operasyonu: Beynin yanında bir "pencere" açılır, böylece beynin orta çizgisinde kesilen Korpus Kallosumu görebiliriz.



Cerrahi operasyon ilaçlarla kontrol edilemeyen çok şiddetli epilepsili insanlar için kullanılan (işlemlerden) biridir. Bu insanlarda, beynin bir bölümündeki sinir hücreleri aşırı reaktif hale gelir ve aşırı reaktivite korpus kallosum denilen bir yapı ile beynin diğer yanına transfer edilir. **Korpus kallosum**, beynin bir yanındaki ilgili parçaları diğer yanıyla bağlayan büyük bir sinir lifleri demetidir. Beynin her iki yarısı, o zaman yabanıl aktivitede kalır ve birbirini uyararak epileptik nöbet yaratılmasına sebep olur. Bu nöbetler, her gün birkaç kez oluşur ve insanın normal hayatını sürdürmesini engeller. Nörocerrahlar, korpus kallosumu kestiklerinde (**ayrık beyin operasyonu**) epileptik nöbetleri büyük oranda azalttıklarını keşfettiler.

Şekil 1.2 ayrık beyin operasyon şemasını gösterir. Burada beynin önden arkaya ortadan yarılarak iki simetrik yarıya bölündüğünü görmekteyiz. Beynin sol yanında bir "pencere" açılmıştır, bu şekilde nörocerrahın özel bıçağıyla korpus kallosumu kestiğini görebiliriz (Bkz. *Şekil 1.2.*).

Sperry (1966) ve Gazzaniga ve arkadaşları (Gazzaniga ve LeDoux 1978; Gazzaniga, 2005) bu hastalar üzerinde yoğun olarak çalışmışlardır. Beynin en büyük parçası, vücudun zıt kısmından duyum bilgilerini alan, serebral yarımküre olarak adlandırılan iki simetrik parçadan oluşur. Ayrıca zıt bölgelerin hareketlerini de kontrol ederler. Korpus kallosum iki yarımkürenin bilgiyi paylaşmasını sağlar, böylece her bir kısım diğer bölgenin ne aldığını veya yaptığını bilir. Ayrık beyin operasyonu gerçekleştikten sonra, iki yarımküre birbirinden ayrılır ve bağımsız olarak çalışır. Duyu mekanizmaları, hafızası ve motor sistemleri bilgiyi daha fazla alıp veremez. Bu bağlantı kesilmesinin etkileri olağan bir gözlemciye belirgin değildir, basit bir nedenle sadece bir yarımküre- çoğu insanlarda sol- konuşmayı kontrol eder. Ayrık beyinli bir epileptik kişinin sağ yarımküresi sözel ifadeleri oldukça iyi anlamaya muktedirdir, ancak konuşmayı gerçekleştiremez.

Sadece beynin bir kısmı deneyimleri hakkında konuşabildiğinden, ayrık beyinli bir kişiyle konuşan insanlar sadece bir yarımküre, (sol yarımküre) ile iletişim kuruyorlar. Sağ yarımküre operasyonlarının belirlenmesi daha zordur. Hatta hastanın sol yarımküresi sağ yarımkürenin bağımsız olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Bu hastaların söylediği şeylerden biri, ameliyat sonrasında sağ ellerinin "akıl dışı" davrandığını gördüklerine dikkat etmeleridir. Örneğin, hastalar kendilerini, büyük bir ilgiyle okusalar bile, sol ellerinde tuttukları bir kitabı aşağı koyarken bulabilirler. Bu tezat, sol eli kontrol eden sağ yarımkürenin okuyamaması ve bundan dolayı kitabı sıkıcı bulmasından kaynaklanır. Zaman zaman, bu hastalar, istemedikleri halde, müstehcen davranışlar (sol elleriyle) yaparak kendilerini şaşırtırlar. Bir keresinde bir psikolog ayrık beyinli olan bir adamın bir eliyle karısını dövmeye yeltendiğini ve diğeriyle onu koruduğunu bildirmiştir. Gerçekten onu incitmeyi istemiş miydi? Tahmin ederim ki hem evet hem hayır.

Duyum bilgilerinin çapraz gösteriminde bir istisna koku alma sistemidir; yani, bir insan sol burun deliğiyle bir çiçek kokladığında, sadece sol beyin koku duyumunu alır. Böylece, eğer ayrık beyinli bir hastanın sağ burun deliği kapalı ise hasta kokunun ne olduğunu bize söyleyebilecektir (Gordon ve Sperry, 1969). Ancak koku sağ burun deliğine gelirse, gerçekte sağ beyin kokuyu aldığı ve ne olduğunu belirlediği halde hasta hiçbir şey koklayamadığını bize söyleyecektir. Bunun böyle

Korpus kallosum: Beynin bir yanındaki ilgili bölümleri diğer taraflıyla bağlayan sinir ağlarının büyük bir demeti.

Ayrık beyin operasyonu: Epilepsi oluşumunu tedavi etmek için bazen uygulanan beyin ameliyatı; cerrahın beynin iki yarımküresini bağlayan korpus kallosumu kesmesi.

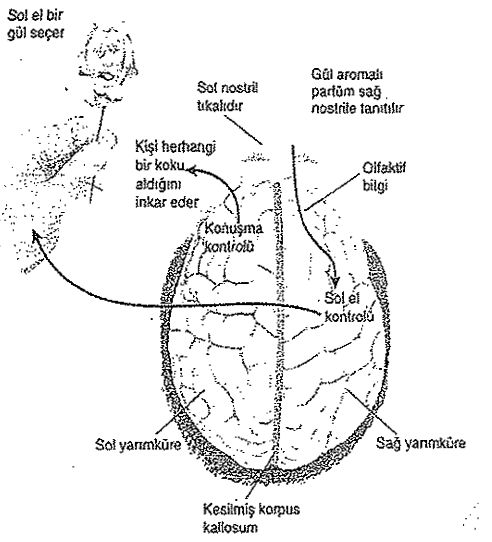
Beyin yarımküreleri: Beynin iki simetrik yarısı; beynin önemli bileşenleri.

olduğunu göstermek için, hastadan sağ burun deliğiyle koklamasını ve sonrasında gizli bir bölmeden bazı objelere ulaşmasını isteriz. Eğer kokuyu tetkik eden yarımküre tarafından kontrol edilen sol elini kullanması istenirse, hasta kokuya uygun objeyi –çiçek kokulu plastik çiçek, balık kokulu oyuncak balık, çam kokulu model ağaç ve dördüncü– seçecektir. Ancak, sağ elini kullanması istenirse, sağ el kokuyu almayan sol yarımküre ile bağlantılı olduğundan hasta testte başarısız olacaktır. (Bkz. *Şekil 1.3*)

Korpus kallosumun kesilmesinin etkileri, bilginin sadece, sol yarımkürede yer alan sözel iletişimden sorumlu beyin bölgesine ulaşabildiğinde olayın bilincine vardığımız yorumunu pekiştirir. Bilgi beynin bu bölgelerine ulaşmazsa, o zaman bu bilgi bu mekanizmalarla birlikte yürüyen bilince ulaşamaz. Bilinç fizyolojisi hakkında hala çok az şey biliyoruz, ancak beyin hasarlı insanlar üzerinde yapılan çalışmalar bize bazı önemli çıkarımlar sağlamaya başlamıştır. Bu konu sonraki bölümlerde tartışılacaktır.

ŞEKİL 1.3

Bölük Beynile Koku Alma: Bir nesnenin, bölük beyinli bir kişi tarafından olfaktif uyarıma yanıtıyla belirlenmesi.



Ara Özet

İnsan Bilincinin Anlaşılması: Fizyolojik Bir Yaklaşım

Akıl kavramı uzun zamandır muhtemelen türümüzün en erken tarihlerinden beri kullanılmaktadır. Modern bilim dünyanın madde ve enerjiden oluştuğunu ve akıl dediğimiz şeyin diğer bütün doğal olayları yöneten aynı yasalarla ifade edilebileceğini söyler. İnsan sinir sisteminin fonksiyonları ile ilgili çalışmalar, aynı beyin belirgin örneğinde görüldüğü gibi, bu durumu destekleme eğilimindedir. Sol yarımkürede konuşma mekanizmasından beyin fonksiyonlarının ayrılmasıyla ortaya çıkan beyin hasarı, aklın beynin bütün fonksiyonlarına doğrudan erişimi olmadığını açığa çıkarır.

Belirli bir obje hakkında duyu bilgileri aynı beyin operasyonu geçirmiş kişinin sağ yarımküresine gönderildiğinde, kişi objenin farkına varmaz ancak sol elinin hareketleri ile objeyi aldığını belirtebilir. Bu olay bilincin sol yarımkürenin sözel mekanizmasının işleyişini kapsadığını önerir. Gerçekte, bilinç, büyük oranda, "kendi kendimize konuşmamız" meselesi, olabilir. Böylece, bir kez beynin konuşma fonksiyonlarını anlamamızla beynin kendi varlığının bilincine nasıl eriştiğini anlamak üzere uzun bir yol kat edebiliriz.

Düşündüren Sorular

1. Yeterince büyük ve kompleks bir bilgisayar kendi varlığını fark edebilmek üzere planlanabilir mi? Bir gün birinin bunu yapabildiğini iddia ettiğini varsayın. Bu iddiayı ispatlamak veya ispatlayamamak için ne çeşit delillere ihtiyacınız olabilirdi?
2. Açıkça, aynı beyinli bir kişinin sol yarımküresi aldığı bilgilerin ve kendi düşüncelerinin bilincidir. Sağ yarımküre akıl sürecinin bilinci değildir. Ancak Sağ yarımkürenin de bilince sahip olması ancak sadece bizimle konuşamaması mümkün müdür? Böyle olup olmadığını nasıl bulabiliriz? Bu soru ve ilk soruda yöneltilen soru arasında bazı benzerlikler görüyor musunuz?

Davranış Nörobilminin Doğası

Davranış nörobilimin modern tarihi fizyoloji ile psikolojiyi deneysel yöntemlerle birleştiren ve ilgili bütün psikologlara konuyu uygulatan psikologlar tarafından yazılmıştır. Böylece, algısal işlemler, hareket kontrolü, uyku ve uyanıklık, üreme davranışları, beslenme ve sindirim davranışları, duygusal davranışlar, öğrenme ve dil üzerinde çalışırız. Son yıllarda, bağımlılık ve mental hastalıklar gibi insan patolojik durumlarının fizyolojisi üzerinde de çalışılmaya başlanmıştır.

Araştırma Amaçları

Bütün bilim insanlarının amacı çalıştıkları olayları açıklamaktır. Ancak "açıklama" ile neyi kastederiz? Bilimsel açıklamalar iki şekilde oluşur: Genelleme ve indirgeme. Psikologların çoğu **genellemeyle** ilgilidirler. Deneylerinden elde ettikleri bulgulardan genel yasalara örnek alınan belirli davranış örneklerini açıklarlar. Örneğin, çoğu psikologlar, patolojik olarak şiddetli köpek korkusunu klasik koşullanma adı verilen özel bir öğrenme şekli olarak açıklayacaktır. Muhtemelen, kişi önceki yaşamında bir köpek tarafından korkutulmuştur. İstenmeyen bir uyarı hayvanın görünmesiyle eşleşmiştir (belki kişi iri bir köpek tarafından yere yıkılmış veya hırçın bir köpeğin saldırısına uğramıştır) ve köpeğin bir sonraki görünmesi önceki yanıtı hatırlatmaktadır: Korku.

Çoğu fizyologlar **indirgeme** ile çalışırlar. Kompleks olayları daha basit olarak açıklarlar. Örneğin, kasın hareketini, kas hücre membranlarında değişim, belirli kimyasalların girişi ve bu hücrelerde protein molekülleri arasında etkileşimler olarak açıklayabilirler. Buna karşılık, bir moleküler biyolog bu olayları, çeşitli moleküller birbirine bağlayan ve moleküllerin çeşitli kısımlarının birbiriyle etkileşimine neden olan kuvvetler olarak açıklayabilirdi. Dahası, atomik fizikçinin görevi madde ve enerjinin kendisini tanımlamak ve doğada var olan çeşitli kuvvetlerin nedenini açıklamaktır. Bilimin her bir birimindeki uygulayıcılar, çalıştıkları olayları açıklamak için daha yalın (elementer) genelleme için indirgeme kullanırlar.

Genelleme: Bilimsel açıklama şekli; benzer olayların birçok defa gözlenmesi temeline dayalı genel bir yorum.

İndirgeme: Bilimsel açıklama şekli; bir olayın temelini oluşturan elementer süreçleri olarak tanımlanır.

Davranış nörobilimcilerin görevi, davranışı fizyolojik terimlerle açıklamaktır-ancak davranış nörobilimciler basit şekilde indirgemeci olamazlar. Davranışları gözlemlemek ve aynı zamanda oluşan fizyolojik olaylarla bağlantısını açıklamak yeterli değildir. Eş davranışlar farklı sebeplerle oluşabilir ve bu sebepler farklı fizyolojik mekanizmalarla başlayabilir. Bu yüzden, belirli bir davranışın niçin oluştuğunun fizyolojisini anlamadan önce "psikolojisi"ni anlamalıyız.



Beyni zarar görmüş insanlar üzerindeki çalışmalar bizim dil, algı, hafıza ve duyguyu kapsayan beyin mekanizmalarının iç yüzünü anlamamızı sağlar.

Belirgin bir örnekle açıklayayım: Fareler diğer birçok memeliler gibi çoğunlukla yuvalarını yaparlar. Davranışsal gözlemler farelerin yuvalarını iki koşul altında yapabileceğini göstermiştir: Hava sıcaklığı düşük olduğunda ve hayvan hamile olduğunda. Hamile fare sıcaklığı dikkate almaksızın yuva yaparken hamile olmayan bir fare sadece hava soğuksa yuva yapacaktır. Aynı davranış farklı sebeplerle oluşur. Aslında, yuva-yapma davranışı iki farklı fizyolojik mekanizma ile kontrol edilir. Yuva yapımı sıcaklığın düzenlenmesi sürecine bağlı bir davranış olarak çalışılabilir veya anaç davranış içeriğinde çalışılabilir.

Pratikte, davranış nörobilimcilerin araştırma çabaları her iki açıklamayı kapsar: Genelleme ve indirgeme. Deneyler için fikirler, araştırıcının hem davranışların psikolojik genellemesi hem de fizyolojik mekanizması bilgileri ile hareket geçirilir. İyi bir davranış nörobilimcisi bu yüzden hem iyi bir psikolog hem de iyi bir fizyolog olmalıdır.

Davranış Nörobilminin Biyolojik Kökenleri

Davranış fizyolojisi çalışmaları (veya hakkındaki spekülasyonlar) antik çağlara uzanan köklere sahiptir. Hareket, hayat için elzem olduğundan ve duygular kalbin daha kuvvetle çarpmasına neden olduğundan, Mısırlılar, Hintliler ve Çinliler dahil, birçok antik kültür, kalbin düşünce ve duyguların merkezi olduğunu düşünmüşlerdir. Eski Yunanlılar da böyle düşünmüştü, ancak Hippocrates (MÖ 460-370) bu rolün beyine verilmesi gerektiği sonucunu çıkarmıştı.

Eski Yunan alimlerinin tamamı Hippocrates ile aynı düşüncede değildi. Aristotle da değildi; o, beynin ihtirasın soğutulmasına hizmet ettiğini düşündü. Ancak, Aristotle'a büyük saygı duyan Galen (MS 130-200), Aristotle'ın beyne vakfettiği rolün, bu durumda doğanın ansefalon'u (beyin), kalpten bu kadar uzağa koymayacağı, ... ve bütün duyu (duyu sinirleri) kaynaklarını ona yakınlaştırmayacağı düşüncesiyle "tamamen saçma" olduğu sonucuna vardı (Galen, 1968 tercümesi, s.387). Galen, beynin bölümlere ayrılmasını ve sığır, koyun, domuz, köpek, samur, maymun ve ape maymunlarının beyinleri üzerinde incelemenin yeterli olacağını düşündü (Finger, 1994).

Rene Descartes, on yedinci yüzyıl filozofu ve matematikçisi, modern filozofinin babası olarak adlandırılır. Biyolog olmamasına rağmen davranış kontrolünde akıl ve beynin rolü hakkında spekülasyonları, davranış nörobilimin geçmişinde iyi bir başlangıç noktası sağlar. Descartes dünyanın tamamen mekanik bir oluşum olduğunu, bir kez tanrı tarafından yaratıldıktan sonra ilahi bir etki olmaksızın kendi yönünde aktığını varsaydı. Böylece, dünyayı anlamak için, sadece nasıl yapılandığını anlamak gerekliydi. Descartes'e göre, hayvanlar mekanik makinelerdi; davranışları çevreden gelen uyarılarla kontrol ediliyordu. İnsan vücudu hakkındaki görüşü de aynıydı: İnsan bir makineydi. Descartes'ın gözlemlerine göre, insan vücudunun bazı hareketleri otomatik ve kendiliğinden olmaktaydı. Örneğin, bir kişi sıcak bir objeye dokunursa kol uyarı kaynağından hızla uzaklaşacaktır. Bunun gibi reaksiyonlar aklın katılımını gerektirmiyorlardı; otomatik olarak gerçekleşiyorlardı. Descartes bu aksiyonları refleks (Latinceden *reflectere*, "kendisinden geri yansıtmak" olarak adlandırdı. Dış kaynaktan gelen enerji, kasılacak kaslara sinir sistemi yoluyla geri yansıtılacaktır. Bu terim günümüzde halen kullanılmaktadır, ancak tabi ki refleksi farklı şekilde açıklıyoruz.

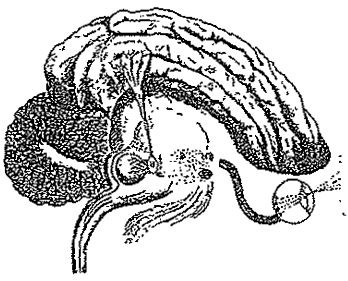
Kendi zamanındaki çoğu filozoflar gibi, Descartes bir dualistti; her bir bireyin akla-evrenin yasalarına tabi olmayan benzersiz bir insan özelliği sahip olduğuna inanıyordu. Fakat bu fikri, seleflerinden önemli bir açıdan farklıydı: İnsan aklı ve tamamen fiziksel olan beyin arasında bir bağ olduğunu öneren ilk kişiydi. Vücudun duyu organlarının, çevrede olup bitenler hakkında akla bilgi sağladığına ve aklın bu bilgiyi kullanarak vücudun hareketlerini kontrol ettiğine inanıyordu. Özellikle, akıl ve beden arasındaki etkileşimin, serebral yarımkürelerin altında gömülü, beyin sapının üst kısmında yer alan küçük bir organ olan pineal cisimde yer aldığı varsayımını yaptı. Beynin içi sıvı dolu olan oyuk odalar (ventriküller) içerdiğine dikkat çekti ve bu sıvının basınç altında olduğuna inanmıştı. Bu teorisinde, akıl bir hareket yapmaya karar verdiğinde, küçük bir joystick (oyun çubuğu) gibi belirli bir yönde pineal cismi eğerek basınç altındaki sıvının beyinden uygun sinir setine akmasına neden olur. Sıvının bu akışı aynı kasların şişmesine ve hareketine neden olur. (Bkz. ***Şekil 1.4.***)

Refleks: Bir uyarının direkt sonucu olarak üretilen otomatik, klişe bir hareket.

Girişte gördüğümüz gibi, genç Rene Descartes kraliyet bahçelerindeki heykellerin hareket etmesinden çok etkilenmişti (Jaynes, 1970). Bu araçlar, Descartes'ın

ŞEKİL 1.3

Descartes Teorisi: Rene Descartes'ın De Homini'sinden 1662'de yayınlanan bir tahta kalıp deseni. Descartes "ruh"un (günümüzde akıl olarak adlandırdığımız) pineal cisim üzerine etkisi yoluyla kasların hareketini kontrol ettiğine inanmıştı. Teorisi kraliyet bahçelerinde heykellerin canlanması mekanizmasından modellendirilmiştir. Teorisine göre, gözler beyne görüntü bilgisi gönderir, ki burada ruh tarafından sorgulanabilir. Ruh eyleme karar verdiğinde, basınçlı sıvıyı sinirler yoluyla uygun kaslara yönelterek pineal cismi (diyagramda H ile işaretli) eğer.



Chicago Historical Picture Service'den izin alınarak basılmıştır.

bedenin nasıl çalıştığı konusunu teorize etmesinde model olarak hizmet etti. Hareketli durumda basınçlı su, ventriküllerde basınçlı su ile yer değiştirdi; borular (pipes) sinirlerle; sinirler kaslarla; ve sonunda gizli kapaklar (valves) epifiz beziyle yer değiştirdiler; Bu hikaye, teknolojik bir aygıtın sinir sistemini açıklamak için bir model olarak kullanıldığı ilk çalışmalardan birini gösterir. Bilimde model, bilinen prensiplerle işleyen ve daha kompleks bir sistemin yapabileceği en azından bazı şeylerin yapılabildiği nispeten basit bir sistemdir. Örneğin, bilim insanları sinir sistemi elementlerinin elektriksel impulslar aracılığıyla iletişim kurduğunu keşfettiklerinde, araştırıcılar telefon santralı ve daha sonraları bilgisayarları temel alarak beynin modellemesini geliştirdiler. Özelliklerinde tamamen matematiksel olan soyut modeller de geliştirilmiştir.

Descartes'in modeli yararlıydı, çünkü, tamamen felsefi spekülasyonlar olmaksızın, deneysel olarak test edilebilmişti. Aslında, biyologlar kısa bir süre sonra Descartes'ın hatalı olduğunu kanıtladılar. Örneğin, Luigi Galvani, on yedinci yüzyıl İtalyan fizyoloğu, kurbağada sinirin elektriksel uyarılmasının uyarının bağlı olduğu kasın kasılmasına neden olduğunu buldu. Kasılma, sinir ve kas vücudun diğer kısmından ayrıldığında bile oluştu, bu şekilde kas kasılma yeteneği ve sinirin kasa mesaj gönderme yeteneği bu dokuların kendilerinin özellikleriydi. Bu şekilde beyin, basınçlı sıvıyı sinire yönlendirerek kası şişirmedi. Galvani'nin deneyi, sinir tarafından iletilen mesajın doğasını ve sebep olduğu kas kasılmasını çalışmak için diğer bilim insanlarını harekete geçirdi. Bu çabaların sonuçları davranış fizyolojisi hakkında bilgi birikiminin artışını getirdi.

Deneysel fizyolojinin gelişiminde en önemli figürlerden biri on dokuzuncu yüzyıl Alman fizyoloğu olan Johannes Müller'di (*Bkz. Şekil 1.5.*). Müller, etkili bir fizyolojide deneysel tekniklerin uygulanması taraftarıydı. Önceleri, doğal bilimcilerinin çoğunun aktiviteleri gözlemler ve sınıflandırma ile sınırlanmıştı. Bu aktiviteler gerekli olmalarına rağmen, Müller bedeni çalışmayı anlamamızda önemli gelişmelerin, sadece deneysel olarak hayvan organlarının izole edilmesi veya ayrılması, çeşitli kimyasallara yanıtlarının test edilmesi ve organların nasıl yanıt verdiğini görmek için çevrenin değiştirilmesiyle erişilebileceğinde ısrar etti. Davranış fizyolojisi çalışmalarına en önemli katkısı spesifik sinir enerjileri doktriniydi. Müller bütün hücrelerin aynı temel mesajı, elektriksel bir uyarım (impuls), taşımalarına rağmen, mesajları farklı sinirlerde farklı yollarla aldığımızı gözlemledi. Örneğin, optik sinirlerce taşınan mesajlar görsel imaj duyumu üretir ve işitme sinirleri tarafından taşınanlar ses duyumu üretirler. Aynı temel mesajdan farklı duyular nasıl alınabilir?

ŞEKİL 1.5

Johannes Müller (1801–1858)



National Library of Medicine'in izinleriyle

Yanıt, mesajın farklı kanallarda oluşmasıdır. Görme sinirlerinden mesajı alan beyin bölgesi, sinirler gerçekte mekanik olarak uyarılsa bile, aktiviteyi görsel uyarı olarak yorumlar. (Örneğin, gözümüzü ovuşturduğumuzda ışık çakığını görürüz) beynin farklı kısımları farklı sinirlerden mesaj aldığından, beyin fonksiyonel olarak ayrılmış olmalıdır: Bazı bölümler bazı fonksiyonları gösterirken diğer kısımlar diğer performansları gösterir.

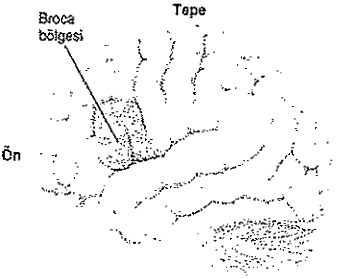
Müller'in deneysel savunması, belirgin sinir enerjisi doktrininden mantıksal çıkarımlar, beyin üzerinde doğrudan yapılan deneyler için taban oluşturdu. Gerçekte, Pierre Flourens, on dokuzuncu yüzyıl Fransız fizyoloğu, tam da bunu gerçekleştirdi. Flourens hayvanların beyinlerinin çeşitli kısımlarını uzaklaşırdı ve davranışlarını gözlemledi. Hayvanların daha fazla neler yapamadığını görerek, beynin

eksik kısmının fonksiyonunu çıkardı. Bu yöntem deneysel ablasyon olarak adlandırılır (Latincede ablatus, "dışarıya taşıma"). Flourens kalp hızı ve nefes almayı, istemli hareketleri ve görsel ve işitsel refleksleri kontrol eden beyin bölgelerini keşfettiğini iddia etti.

Flourens deneylerini yapıktan sonra, Fransız bir cerrah olan Paul Broca, insan beynine deneysel ablasyonun prensiplerini uyguladı. Tabi ki, nasıl çalıştığını görmek için insan beyninin bölümlerini özellikle çıkarmadı. Yerine, felç nedeniyle beyinleri hasar gören insanların davranışlarını gözlemledi. 1861'de, geçirdiği felç nedeniyle konuşma yeteneğini kaybeden bir adamın beyni üzerinde otopsi yaptı. Broca'nın gözlemleri, beynin sol yanındaki serebral korteks kısmının konuşma için gerekli fonksiyonları gösterdiği sonucuna ulaşmasını sağladı. (Bkz. *Şekil 1.6.*) Diğer doktorlar kısa sürede bu yorumu destekleyen kanıtlar sağladılar. 13. bölümde öğreneceğiniz gibi, konuşma kontrolü beynin belirli bir bölgesinde yer almış değildir. Aslında, konuşma, beyin tarafından organize edilen, birçok farklı fonksiyonu gerektirir. Her şeye rağmen, deneysel ablasyon yöntemi hem insanlar hem de laboratuvar hayvanlarının beyinlerini anlamamızda önemlidir.

ŞEKİL 1.6

Broca Bölgesi: Beynin bu bölgesi Fransız cerrah Paul Broca'nın adıyla anılır. Broca, beynin sol yarısındaki bir bölgenin zarar gördüğünde kişinin konuşma yeteneğini kaybettiğini keşfetti.



Daha önce bahsedildiği gibi, Luigi Galvani kaslarda kasılma gücü sağlayan enerji kaynağı içerdiğini göstermek için elektrik kullandı. 1870'te, Alman fizyologlar Gustav Fritsch ve Eduard Hitzig, beyin fizyolojisini anlamada bir araç olarak elektriksel uyarı kullandı. Köpek beyninin yüzeyine zayıf elektrik akımı uyguladılar ve uyarımın etkilerini gözlemlediler. Beynin belirgin bir bölümünün farklı kısımlarının uyarılmasının, vücudun diğer tarafındaki belirgin kasların kasılmasına neden olduğunu buldular. Biz artık bu bölgeyi primer motor korteksi olarak tanımlıyoruz ve bu sinir hücrelerinin doğrudan iletişimle kas kasılmalarına neden olduğunu biliyoruz. Örneğin, Brocco'nun bulduğu bölge, konuşma için kullandığımız dudak, dil ve boğaz kaslarını kontrol eden primer motor korteksi bölgesinin kontrolü ve konuşarak iletişim için gereklidir.

Ondokuzuncu yüzyıl bilimine en parlak katkı sağlayanlardan biri Alman psikolog ve fizyolog Hermann von Helmholtz'du. Helmholtz, enerjinin korunumu yasasının matematiksel formülasyonunu geliştirdi, oftalmoskopu (göz retinasını test etmede kullanıldı) icat etti ve önemli ve etkili renkli görme ve renk körlüğü teorisini geliştirdi, duyma, müzik ve birçok fizyolojik süreci çalıştı. Helmholtz Müller'in altında çalışsa da, Müller'in insan organlarının işlevlerini kontrol eden canlı madde dışı bir kuvvetle donatıldığı inancına karşıydı. Helmholtz, fizyolojinin bütün yönlerinin mekanistik, deneysel araştırmaya açık olduğuna inanmıştı.

Helmholtz, aynı zamanda sinirler boyunca iletim hızını ölçmeye kalkışan ilk bilim insanıydı. Bilim insanları, önceleri bu iletimin elektrik tellerinde oluşan iletime eşdeğer olduğuna, yaklaşık ışık hızıyla hareket ettiğine inanıyorlardı ancak Helmholtz nöral iletimin sadece saniyede 27,4 metre (90 feet) olarak çok daha yavaş gerçekleştiğini buldu. Bu ölçüm, 2. bölümde göreceğimiz gibi, nöral iletimin basit bir elektriksel mesajdan daha ileri olduğunu kanıtladı.

Deneysel fizyolojide yirminci yüzyıl gelişmeleri, zayıf elektrik sinyallerini belirleyen duyarlı amplifikatör, hücre içi veya aralarında kimyasal değişimleri analiz eden nörokimyasal teknikler ve hücre ve bileşenlerini görmek için histolojik teknikler gibi birçok önemli icadı kapsar. Bu gelişmeler modern çağa ait olduklarından izleyen bölümlerde detaylı olarak tartışılacaktırlar.

Model: Bir fizyolojik sürecin matematiksel veya fiziksel benzeri; örneğin, bilgisayarlar beynin çeşitli fonksiyonları için model olarak kullanılmıştır.

Spesifik sinir enerjileri doktrini: Bütün sinir liflerinin aynı tip mesajı taşıdığını söyleyen Müller'in yorumu nedeniyle duyu bilgileri, aktif olan belirli sinir lifleri tarafından özelleştirilmiş olmalıdır.

Deneysel ablasyon: Beynin bir kısmının, bu kısmın hasar görmesi sonrasında bir hayvanın daha fazla gerçekleştiremediği davranışlarının gözlenmesiyle ilade edildiği deney yöntemleri.

Ara Özet

Davranış Nörobilimin Doğası

Bütün bilim insanları doğal olayları açıklamayı isterler. Bu içerikte, açıklama kavramı iki temel anlama sahiptir; genelleme ve indirgeme. Genelleme, temel özelliklere göre olayın sınıflandırılmasını temsil eder böylece genel yasalar formüle edilebilir. Örneğin, yerçekimi etkisinin iki cismin kütleleriyle ve aralarındaki uzaklıkla ilgili olduğunun gözlenmesi gezegenlerin hareketini açıklamaya yardım eder. İndirgeme daha temel fiziksel süreçlere dayanarak olayın tanımlamasını belirtir. Örneğin, yer çekimi, subatomik partiküller ve kuvvetlere dayanarak açıklanabilir.

Davranış nörobilimciler davranışı açıklamak için hem genelleme hem de indirgemeyi kullanırlar. Büyük oranda, genellemelerde psikolojinin geleneksel yöntemleri kullanılır indirgeme, vücutta –özellikle sinir sitominde- oluşan fizyolojik olaylara dayanarak davranışları açıklar. Böylece, davranış nörobilimciler hem deneysel psikoloji ve hem de deneysel fizyoloji geleneğiyle yapılandırırlar.

Günümüzün davranış nörobilimi geçmişin önemli gelişmelerinden köklenmiştir. Rene Descartes, hidrolik olarak aktive edilmiş heykelleri temel alan beyin modeli önermişti. Modeli, önemli keşifleri ortaya çıkaran gözlemleri uyarmıştı. Galvani'nin deneylerinin sonuçları, giderek beyin ve duyu organları ve kas arasındaki sinirler tarafından iletilen mesajın doğasının anlaşılmasına yol açtı. Müller'in spesifik sinir enerjileri doktrini, deneysel ablasyon ve elektriksel uyarım yöntemleriyle beynin spesifik kısımlarının fonksiyonlarının çalışılması yolunu hazırladı.

Düşündüren Sorular

1. Davranış nörobilimin tarihini çalışmanın değeri nedir? Sizce zaman kaybı mıdır?
2. Sadece en son araştırmaları çalıştığımızı ve şimdi doğru olmadığını bildiğimiz açıklamaları ihmal ettiğimizi düşünelim. Bu durumda zamanımızı daha faydalı mı geçirmiş olacağız yoksa bazı şeyleri kaybetmiş mi olacağız?

Doğal Seçim ve Evrim

ŞEKİL 1.7

Charles Darwin (1809-1882): Darwin'in evrim teorisi biyolojiyi tamamıyla değiştirdi ve ilk dönem psikologlarını kuvvetli bir şekilde etkisi altına aldı.



North Wind Picture Arşivi

Müller'in ısrarı biyolojinin önemli bir gelenek için başlangıç noktası sağlayan deneysel bir bilim olması gerektiğiydi. Ancak, diğer biyologlar gözlemeye, sınıflandırmaya ve gördükleri hakkında düşünmeye devam ettiler ve bazıları değerli yorumlara ulaştılar. Bu bilim insanlarından en önemlisi Charles Darwin'di (Bkz. *Şekil 1.7.*). Darwin, biyolojide devrim yaratan doğal seçim ve evrim prensiplerini formüle etti.

Fonksiyonellik ve Özelliklerin Kalıtımı

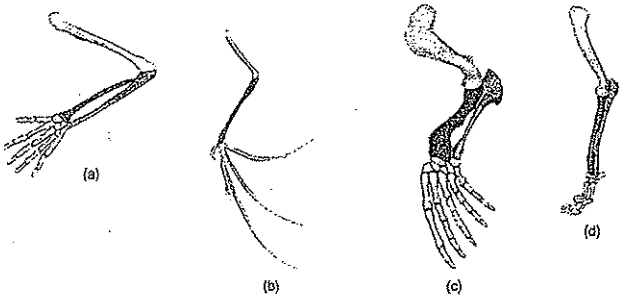
Darwin teorisi bir organizmanın tüm özelliklerinin –yapısı, renkliliği, davranışı- fonksiyonel anlamlılığını vurgular. Örneğin, kuvvetli pençeleri ve keskin gagaları kartalların avlarını yakalama ve yemelerine izin verir. Yeşil yaprakları yiyen türlerin çoğunun kendileri yeşildir ve renkleri, normal arka plan arasında, kuşların onları görmelerini güçleştirir. Anne fareler yavrularını sıcak tutmak ve zarar görmelerini engellemek için yuvalarını yaparlar. Açıkça, davranışın kendisi kalıtsal değildir- nasıl olabilir? Kalıtımsal olan davranışın oluşmasına neden olan beyindir. Böylece, Darwin teorisi, yaşayan organizmaların yararlı fonksiyonlarını ortaya çıkaran karakteristiklerin olduğu inancı olan **fonksiyonalizme** yol açar. Bu yüzden, çeşitli davranışların fizyolojik temelini anlamak için öncelikle bu davranışları neyin meydana getirdiğini anlamalıyız. Bu durumda çalışılan türlerin doğal tarihi hakkında bazı şeyleri açığa çıkarmalıyız ki böylece davranışlar bu anlamda görülebilsin.

Fonksiyonalizm: Biyolojik olayı (davranış veya fizyolojik yapı) anlamanın en iyi yolu organizma için faydalı fonksiyonlarını anlamaya çalışma ilkesi.

Makinenin kompleks bir parçasını anlamak için, fonksiyonlarının ne olduğunu bilmeliyiz. Bu prensip mekanik aletler için olduğu gibi canlı bir organizma için de doğrudur. Ancak, makine ve organizma arasında önemli bir fark vardır: Organizmalar seri bir değiştirme dizisinin sonucuyken; makineler onları dizayn ettiklerinde bir amacı olan kişilerin icatlarıdır. Böylece, kelimenin tam anlamıyla, canlı organizmaların fizyolojik mekanizmaların bir amacı olduğunu söyleyemeyiz, fakat fonksiyonları vardır ve bunları belirlemeye çalışabiliriz. Örneğin, Şekil 1.8'de gösterilen ön ayaklar memelilerin farklı türlerinde farklı kullanım olarak adapte olmuştur (*Bkz. Şekil 1.8.*).

ŞEKİL 1.8

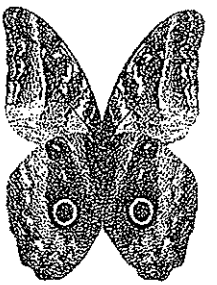
Önayak Kemikleri: Şekil a) insan, b) yarasa, c) balina ve d) köpek kemiklerini gösterir. Doğal seçim prosesi boyunca, bu kemikler birçok farklı fonksiyona uymak üzere adapte olmuşlardır.



Uyum sağlayıcı bir özelliğin fonksiyonel analizine güzel bir örnek Blest tarafından (1957) yapılan bir deneyde gösterilmiştir. Belirli tip güve ve kelebeklerin kanatlarında göze- özellikle baykuş gibi yırtıcıların gözlerine- benzer benekleri vardır (Bkz. *Şekil 1.9.*). Bu böcekler normal olarak korunma için kamuflaja sığınırlar; kanatlarının arkaları, katlandıkları zaman, ağaç kabuğuna benzeyen renk alır. Üstelik, bir kuş geldiğinde böceğin kanatları çevrilerek açılır ve gizlenmiş benekler aniden görünürler. Kuş o zaman böceği yemektense uçarak uzaklaşır. Blest, güve veya kelebek kanatları üzerindeki beneklerin gerçekten kuşlar onları gördüğünde rahatsız olup olmadıklarını anlamak için bir deney gerçekleştirdi. Farklı zeminlere solucan yemi yerleştirdi ve kuşların kaç tane solucan yediğini saydı. Gerçekte, solucanlar benekli zemine yerleştirildiğinde kuşlar uzaklaşma eğilimi gösterdiler.

ŞEKİL 1.9

Baykuş Kelebeği: Bu kelebek bir kuş yaklaştığında göz şeklindeki lekelerini ortaya çıkarır. Kuş genellikle uçup gidecektir.



Darwin, türlerin uyum sağlayıcı özelliklerini kazanmasına bağlı olmasıyla açıkladığı evrim teorisini formüle etti. Bu teorinin mihenk taşı doğal seçim prensibidir. Darwin bir türün üyelerinin hepsinin aynı olmadığına ve gösterdikleri bazı farklılıkları bir sonraki kuşaklara aktardıklarına dikkat çekti. Eğer bir bireyin özellikleri daha başarıyla üremesine izin veriyorsa, bireylerin döllerinin bazıları tercih edilen özellikleri kalıtacak ve kendileri daha fazla döl üreteceklerdir. Sonuç olarak, özellikler bu türlerde daha yaygın olacaktır. Darwin, hayvan yetiştiricilerinin sadece istenen özelliklere sahip hayvanlarla eşleştirildiklerinde belirli özelliklerin gösterildiği ırkları geliştirilebildiklerini gözlemledi. Eğer, hayvan yetiştiricilerinin kontrol ettiği yapay seçim çok çeşitli köpek, kedi ve çiftlik hayvanları üretebiliyorsa belki de doğal seçim türlerin gelişiminden sorumlu olabilirdi. Tabi ki, evrim sürecini şekillendiren hayvan yetiştiricilerinin elleri değil, doğal seçimdi.

Darwin ve arkadaşları doğal seçimin işleyiş prensipleri mekanizması hakkında hiçbir şey bilmiyorlardı. Aslında, moleküler genetiğin prensipleri yirminci yüzyılın ortalarına kadar keşfedilmemişti. Özetle, burada süreç nasıl çalışır: Seksüel olarak üreyen her birçok hücreli organizma her biri kromozomları içeren çok sayıda hücre içerir. Kromozomlar, hücrelerin büyümeleri ve fonksiyonlarını göstermeleri için gereksinim duydukları proteinleri üreten reçeteleri içeren büyük, kompleks moleküllerdir. Gerçekte, kromozomlar belirli bir türün belirli bir üyesinin yapım (yani, embriyolojik gelişme) planını içerir. Planlar değiştirilirse farklı bir organizma üretilir.

Planlar değişti; zaman zaman mutasyonlar oluştu. Dölün gelişimini etkileyen **mutasyonlar**, yeni organizmaları geliştiren ve birbirine bağlayan spermler ve yumurtaların kromozomlarında kazara olan değişikliklerdir. Örneğin, kozmik

Doğal seçim: Seçimli avantaj (bir hayvanın yaşama ve çoğalma olasılığında artış) sağlayan kalıtsal özelliklerin popülasyonda daha yaygın hale gelmesi sürecidir.

Mutasyon: Sperm veya yumurtaların kromozomlarında yer alan genetik bilgide değişim, ki bu organizmanın dölüne geçirilebilir, genetik çeşitlilik sağlar.

radyasyon hayvanın testis veya ovaryum hücresinde bir kromozomu etkileyebilir, böylece bir mutasyon üreterek hayvanın dölünü etkiler. Mutasyonların çoğu sağlığa zararlıdır; yavru ya hayatını kaybeder ya da bir tür hasarla yaşar. Ancak, mutasyonların küçük bir yüzdesi faydalıdır ve organizmaya mal olan seçimli avantajlar sağlar. Yani hayvan, türünün diğer üyelerinden, üremesini sağlayacak ve bu şekilde kromozomlarını bir sonraki nesle geçirecek kadar daha uzun yaşar. Birçok farklı özellikler seçimli avantaj sağlayabilir: Belirli bir hastalığa direnç, yeni çeşit yiyecekleri sindirilebilme yeteneği, avlanma veya korunma için daha etkin silahlar ve hatta karşı seks üyelerine daha çekici görünme (hepsinin ötesinde, biri bir diğerinin kromozomu üzerine geçmek için üretilmelidir).

Doğal olarak, mutasyonla değiştirilebilen özellikler fiziksel olanlardır; kromozomlar proteinleri yapar, bu da hücrelerin kimyasını ve yapısını etkiler. Ancak bu fiziksel değişimlerin etkileri hayvanların davranışlarında görülebilir. Böylece, doğal seçim süreci dolaylı yoldan davranış üzerine etkili olabilir. Örneğin, belirli bir mutasyon küçük bir hayvanın hareketini durduran ve yeni bir uyarı aldığında donup kalmasına neden olan beyin üzerinde değişimle sonuçlanırsa; yanından bir yırtıcı hayvan geçtiğinde muhtemelen kaçmak için alarma geçmeyecek, donup kalacaktır. Bu eğilim hayvanın yaşama ve üreme ve böylece genlerini bir sonraki kuşaklara geçirme şansını azaltacaktır.

Diğer mutasyonlar hemen lehe çevrilmezler, ancak varlıklarını dezavantaj olarak koymadıklarından en azından türlerinin bazı üyelerine aktarılırlar. Böyle binlerce mutasyonun sonucu olarak belirli türlerin üyeleri çeşitli genleri taşırlar ve hepsi en azından bir diğerinden bir şekilde farklıdırlar. Çeşitlilik, türler için kesin bir avantajdır. Farklı çevreler farklı çeşitte organizmalar için optimal habitatlar sağlar. Çevre değiştiği zaman türler uyum sağlamalı veya neslinin tükenmesi riskiyle karşılaşmalıdırlar. Türlerin bazı üyeleri yeni çevrelerine uyum sağlamalarına izin veren karakteristikleri sağlayan genlerin tasnifine sahipse, dölleri canlı kalacaktır ve türleri devam edecektir.

İnsan Türünün Evrimi

Evrimleşme aşama aşama gelişme anlamındadır (Latinceden *evolvere*, "çözmek"). Evrim süreci doğal seçimin sonucu olarak bitki ve hayvan türlerinin fizyolojisi ve yapısında kademeli değişimdir. Organizmalar çevrede kendilerinden yararlanılamayan fırsatların avantaja dönüştüğü yeni karakteristikler geliştirdiğinde yeni türler evrimleşir.

Denizden çıkan ilk omurgalılar ~350 milyon yıl kadar önce- amfibi'lerdir. Aslında, amfibiler tamamen denizi bırakmamışlardır; hala yumurtalarını suya bırakırlar ve onlardan çıkan larvaların solungaçları vardır ve daha sonra hava soluyan yetişkin hallerine dönüşürler. 70 milyon yıl sonra, ilk sürüngenler ortaya çıktı. Sürüngenler amfibilere oranla dikkate değer derecede avantaja sahiptiler: Gelişen embriyonun nefes almasına izin vermeye yetecek kadar delikli olan bir kabukla sarılı yumurtalarını karada bırakabiliyorlardı. Böylece, sürüngenler suyun dışındaki bölgelerde yaşayabildiler ve yırtıcı hayvanların bulması daha az mümkün olan yerlere yumurtalarını gömebildiler. Sürüngenler çok geçmeden üç kola bölündüler:

- *anapsid*ler, bugünkü kaplumbağaların ataları;
- *diapsid*ler, dinazorlar, kuşlar, kertenkeleler, timsahlar ve yılanların ataları;
- *sinapsid*ler, bugünkü memelilerin ataları. Sinapsidlerin bir grubu, terapsidler, Permian periyodu süresince baskın kara hayvanları haline geldiler.

Seçimli avantaj: Bir türün ortalama döl sayısından daha fazla üremesine izin veren organizma karakteristiği.

Evrim: Doğal seçimin sonucu olarak bitki ve hayvan türlerinin-genellikle daha kompleks organizmaların üreten- fizyolojisi ve yapısında aşamalı değişim.

Bundan sonra, yaklaşık 248 milyon yıl önce, Permian periyodunun sonu kitlesel yokoluşla bitti. Günümüzdeki Sibirya'da bir seri katastrofik volkanik patlamalardan ortaya çıkan toz gökyüzünü kararttı, dünyayı soğuttu ve hayvan türlerinin yaklaşık

* Editörün Notu: Amfibi: Hem denizde hem karada yaşayan canlılar,

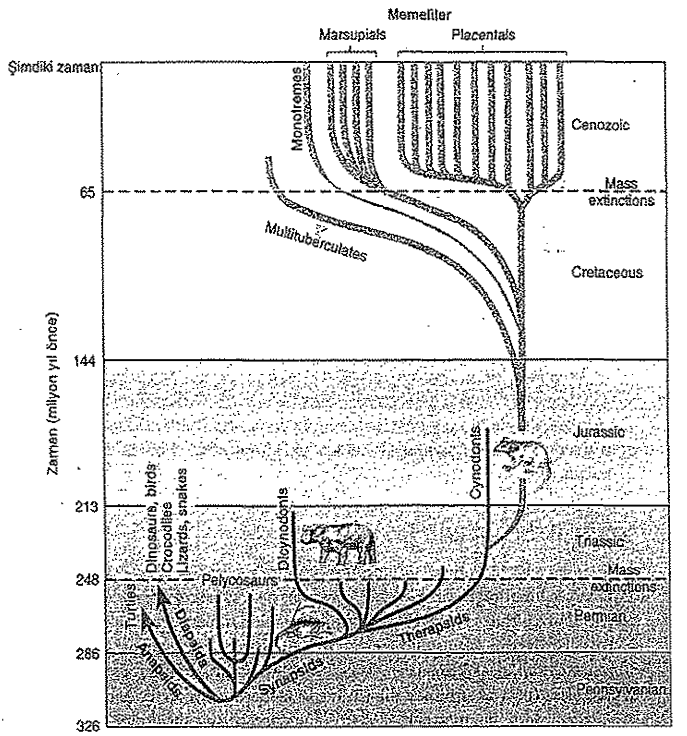
yüzde 95'ini ortadan kaldırdı. Bunların arasında canlı kalanlar, ilk kez 220 milyon yıl önce ortaya çıkan memelilerin direkt atası olan *sinodont* olarak bilinen küçük bir terapsiddi (Bkz. *Şekil 1.10.*).

Memeliler (ve diğer sıcak-kanlı hayvanlar, kuşlar) birkaç milyon yıl sûresi sonunda ortaya çıkmayı başardılar. Bu dönemde hala dinazorlar hükûm sürüyorlardı ve memeliler çok sayıda çevik ve açgözlü yırtıcılardan sakınmak için gösterişsiz ve küçük kalmalıydılar. O zaman, 65 milyon yıl önce diğer bir kitlesel yok oluş ortaya çıktı. Dev bir meteor, dinazorlar dahil birçok canlı türünü imha eden bir toz bulutu oluşturarak günümüzdeki Meksika'nın Yucatan yarımadasına çarptı. Vücut sıcaklığını sağlayan bir mekanizma ve kürkleriyle sarılı olduklarından küçük noktürnal memeliler soğuk ve karanlıkta canlı kaldılar. Çok büyük herbivorlar (ot oburlar) ve karnivorların (et oburların) yok oluşundan geri kalan boşluk memelilerin yeni ekolojik yerlere yayılmalarına olanak sağladı ve yayıldılar da.

Kireçlitaş (Cretaceous) çağının sonunda kitlesel yok oluşu izleyen erken Senozoik çağ iklimi bûgünkünden daha sıcaktı. Tropik ormanlar karasal alanların çoğunu kaplamışı ve bu ormanlarda en direkt atalarımız, primatlar ortaya çıktı.

ŞEKİL 1.10

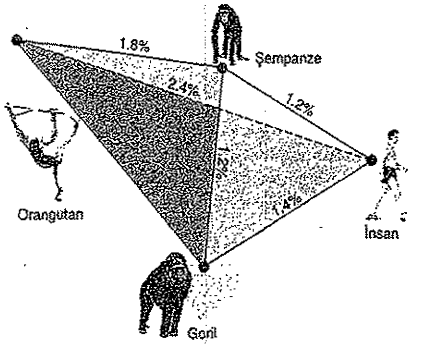
Omurgalı Türlerin Evrimi



Uyarlanan kaynak: Carroll, R., *Vertebrate Paleontology and Evolution*: New York: W.H. Freeman, 1988.

ŞEKİL 1.11

Hominid Türleri Arasında DNA: Bu piramit, hominidlerin dört ana türü arasındaki DNA'larda yüzde farklılıkları göstermektedir.



Lewin, R. *Human Evolution: An illustrated introduction*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. Blackwell Science Ltd.'den izin alınarak ve yeniden çizilerek basılmıştır.

İlk primatlar küçüklerdi ve kertenkele ve kurbağa gibi küçük soğuk-kanlı omurgahları ve böcekleri avlıyorlardı. Ormanda küçük dallara tırmanmalarını sağlayan kavrayan elleri vardı. Zaman geçtikçe, iki ayağı üzerinde durabilen ve avlarını yakalayabilen daha büyük, ileri dönük gözleri olan (ve beyni gördüklerini analiz eden) daha büyük türler gelişti. Meyve veren bitkiler gelişirken, primatlar bu yüksek enerjili besin kaynaklarını kullandılar ve renkli görmenin gelişmesi onların olgun ve ham meyveleri ayırt etmelerini sağladı.

İlk hominidler (insan benzeri apeler) Afrika'da göründüler. Sadece yoğun tropik ormanlarda değil, daha kurak kara parçalarında ve avlandıkları büyük herbivor hayvanlar ve karnivorlarla dolu olan çalılarla kaplı yeşil alanların uçsuz bucaksız uzandığı ovalarda da göründüler. Meyve-yiyen atalarımız tabi ki meyve yemeye devam ettiler, ancak kök ve yumruları ayıklayacak, avlama ve öldürmeyi ve diğer yırtıcılardan kendilerini savunmayı sağlayacak özellikleri de geliştirdi. Avlanma için kullanabilecekleri aletler yaptılar, giysiler ürettiler ve barınak inşa ettiler; ateşin farklı kullanımlarını keşfettiler; yırtıcıların saldırılarını uyarmaya yardım eden ve avlanma yeteneklerini önemli ölçüde arttıran köpekleri evcilleştirdiler; sözlü kelimeler vasıtasıyla sembolik olarak iletişim kurma yeteneğini geliştirdiler.

Yaşayan en yakın akrabalarımız- bizim yanımız sıra canlı kalabilen tek hominidler- şempanzeler, goriller ve orangutanlardır. DNA analizi genetik olarak bu dört tür arasında çok az farklılık olduğunu gösterir. Örneğin, insanlar ve şempanzeler DNA larının % 98.8'ini paylaşırlar (Bkz. *Şekil 1.11.*).

Afrikayı bırakan ilk Hominid yaklaşık 1,7 milyon yıl önce bunu gerçekleştirdi. Bu türler, Homo erectus (dik yürüyen insan), Avrupa ve Asya'ya dağıldı. *Homo erectus*'un bir kolu, 120.000 ve 30.000 arasındaki yıllar öncesinde Batı Avrupada yaşayan *Homo neanderthalis*'in ataları olarak ortaya çıktı. Neandertaller modern insana benzerler. Taş ve ağaçtan aletler yaptılar ve ateşi kullanmayı keşfettiler. Bizim türümüz, Homo sapiens, yaklaşık 100.000 yıl önce Doğu Afrika'da ortaya çıktı. Afrikanın diğer kısımlarına ve Afrikadan Asya, Polinezya, Avustralya, Avrupa ve Amerikaya göç ettiler. Yaklaşık 40.000 yıl önce Avrupa'da Hollanda'ya geldiler ve yaklaşık 10.000 yıldır aynı yerde kaldılar. Giderek, Neandertaller ortadan yok oldular-belki de *Homo sapiens* ile karışık beslenmeden, belki de kaynaklar için yarıştan dolayı. Bilim insanları iki tür arasında savaş benzeri bir anlaşmazlık kanıtı bulamadılar.

Büyük Beyinlerin Evrimi

İlk insan atalarımız diğer türlerle karşılaştırmayı mümkün kılan çeşitli karakteristiklere sahiptirler. Çevik elleri aletleri yapmayı ve kullanmaya muktedirdi. Muhteşem renkli görme yeteneği onlara olgun meyveleri toplama, hayvanları ve tehlikeli yırtıcıları avlama konusunda yardım etti. Ateş üzerine uzmanlaşmaları, besinleri pişirmelerini, sıcak kalmalarını ve noktürnal yırtıcıları korkutmalarını sağladı. Bipedalizm (iki ayak üzerinde dik yürümek) aletleri ve yiyecekleri birlikte taşımalarına izin verdi, bu, meyveleri, kökleri ve et parçalarını kabilelerine geri getirebilmeleri anlamındaydı. Dil yetenekleri, kabiledeki tüm üyelerin kolektif bilgilerini birleştirmelerini, plan yapmayı, sonraki kuşaklara bilgi aktarmayı ve konumlarını

baskın türler olarak kuracak kompleks medeniyetler oluşturmayı sağladı. Bu özelliklerin tamamı daha büyük bir beyin gerektirir.

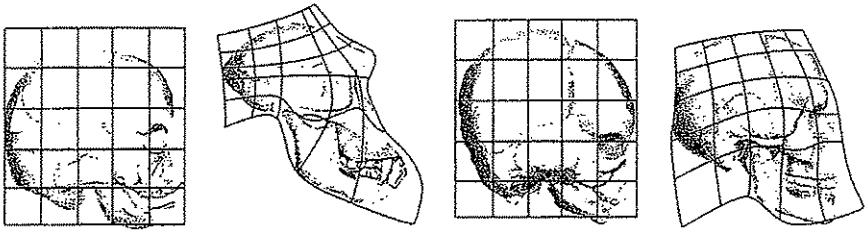
Büyük bir beyin büyük kafatası gerektirir ve dik duruş kadın doğum kanalının büyüklüğünün sınırlayıcısıdır. Yaklaşık yenidoğan bebeğin başı, belirli bir büyüklüktedir. Haliyle, bebeğin doğumu, en yakın primat akrabalarınınkini dahil, oransal olarak daha küçük başlı memelilerin doğumundan daha güçtür. Bebeğin beyni bir yetişkinin fiziksel ve entelektüel yeteneklerini göstermek için yeterince kompleks ve büyük olmadığından, bebek doğduktan sonra büyümeye devam etmelidir. Gerçekte, bütün memeliler (ve bütün kuşlar, bu konu için) sinir sistemi gelişinceye kadar ebeveyn bakımına ihtiyaç duyarlar. Sonuç olarak, gelişim süreci özelleşmiş görevleri gösteren sinir hücrelerinin yalnızca özelleşmiş devrelerinden oluşan bir beyin üretmeyecektir. Yerine, basit bir şekilde deneyimlerle modifiye edilebilen nöral devrelerin çokluğuyla daha büyük bir beyin oluşturulabilir. Yetişkinler evladlarını besleyecek ve koruyacak, yetişkin olarak ihtiyaçları olabilecek becerileri onlara sağlayacaktır. Bazı özelleşmiş devreler tabi ki gereklidir (örneğin, konuşmada kullandığımız kompleks sesleri analiz etmek) ancak genellikle beyin genel-amaçlı, programlanabilir bir bilgisayar gibidir.

Daha büyük bir beyin üretilmesi için ne tip genetik değişiklikler gereklidir? Bu soru Bölüm 3'te daha detaylı ele alınacaktır, ancak en önemli özelliğin büyüme için daha fazla zaman isteyen olgunlaşma sürecinin yavaş olmasının gerekli olduğu görünmektedir. Göreceğimiz gibi, beyinde hücre bölünmesinin prenatal (doğum öncesi) süresi insanlarda uzamıştır, ki bu yaklaşık 100 milyar nöron içeren ve ortalama 350 g beyin ağırlığıyla sonuçlanır. Doğumdan sonra, beyin büyümeye devam eder. Yeni nöronların oluşumu neredeyse durur, fakat halihazırda var olanlar büyür ve birbirleriyle iletişim kurarlar ve nöronları koruyan ve destekleyen diğer tip beyin hücreleri çoğalmaya başlarlar. Geç ergenliğe kadar insan beyni yetişkin büyüklüğü olan yaklaşık 1400 grama –yaklaşık yeni doğan beyninin dört katına– ulaşır. Olgunlaşma süresinin uzaması **neoteni** (kabaca "uzatılmış gençlik" olarak çevrilebilir) olarak bilinir. Olgun insan kafası ve beyni, vücudun kalan kısımlarıyla orantısız bir büyüklüğü dahil, bazı infantil (çocuksu) özellikleri barındırır. Şekil 1.12 şempanze ve insanların fetal (cenin) ve yetişkin kafataslarını gösterir. Görebileceğiniz gibi, fetal kafatasları birbirlerine; yetişkinlerinkinden daha fazla benzerlik gösterir. Kare çizgiler, doğumdan yetişkinliğe insan kafatasının ne kadar değiştiğini belirten büyüme modelini gösterir (Bkz. *Şekil 1.12.*).

Neoteni: Olgunlaşma süresinin yavaşlayarak büyüme için daha fazla zaman alması; büyük beyinlerin gelişiminde önemli bir faktör.

ŞEKİL 1.12

İnsan Kafatasının Evriminde Neoteni: Fetal insan ve şempanze kafatasları yetişkinlerinkine oldukça benzerdir. Kafes çizgiler, doğumdan yetişkinliğe insan kafatasındaki değişikliğin çok da fazla olmadığını belirten, büyüme modelini gösterir.



Şempanze fetus | Şempanze yetişkin | İnsan fetus | İnsan yetişkin

Lewin, R. Human Evolution: *An illustrated Introduction*, 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. Blaqwell Science Ltd.'den izin alınarak ve yeniden çizilerek basılmıştır.

Ara Özet

Doğal Seçim ve Evrim

Darwin'in doğal seçim temeline dayalı evrim teorisi modern davranış nörobilime önemli bir katkı sağlar. Teori, organ veya vücudun bir bölgesi veya davranış ile sergilenen fonksiyonları anlamamız gerekliliğini ileri sürer. Rastgele mutasyonlar boyunca bir bireyin genetik materyalinde değişimler, bazı fiziksel özelliklerin değişimiyle sonuçlanan farklı proteinlerin üretilmesine neden olur. Eğer değişimler bireye seçici bir avantaj getirirse, yeni genler daha fazla türlere geçecektir. Hatta davranışlar bile sinir sistemi yapısında değişimlerin seçici avantajı yönünde evrimleşebilir.

Amfibiler 360 milyon yıl önce denizden çıktılar. Bir dalı, terapsidler, bir seri felakete neden olan (katastrofik) volkanik patlamaların, çoğu hayvan türlerini ortadan silmesi ile başkın kara hayvanları oldular. Küçük bir terapsid olan sinodont bu felaketten kurtuldu ve memelilerin atası oldu. En önceki memeliler ağaçlarda yaşayan küçük, noktürnal böcekçillerdi. 65 milyon yıl öncesinde ortaya çıkan dinazorların neslinin tükenmesine kadar küçük ve gösterişsiz olarak kaldılar. Ekolojik bölümlerin boşluğu hızla memeliler tarafından doldurulduu. Primatlar da küçük, noktürnal ağaç-delen böcekçiller olarak ortaya çıktılar. İleri bakan gözleri ve daha büyük beyinleri olan daha büyük meyve yiyen primatlar giderek evrimleşti.

İlk hominidler Afrika'da 25 milyon yıl önce ortaya çıktılar, giderek dört ana türe evrimleştiler: orangutanlar, goriller, şempanzeler ve insanlar. Atalarımız yaklaşık 3,7 milyon yıl önce iki ayağı üzerinde yürüme özelliği (bipedalizm) kazandılar ve yaklaşık 2,5 milyon yıl önce alet yapmayı keşfettiler. Afrika'yı terk eden ilk hominidler, *Homo erectus*, bunu 1,7 milyon yıl önce gerçekleştirdiler ve Avrupa ve Asya'ya doğru yayıldılar. *Homo neanderthalis* Batı Avrupa'da evrimleştiler, zamanla, 100.000 yıl önce Afrika'da evrimleşen ve dünyaya yayılan *Homo sapiens*'lerle yer değiştirdiler. 30.000 yıl öncesinde *Homo sapiens* ile *Homo neandertholis* yer değiştirdiler.

Büyük beyinlerin evrimleşmesi alet yapımı, ateşin yakılması ve kompleks sosyal yapıların gelişimine izin vermeye dönüştürecek olan dil yeteneğinin gelişmesini mümkün hale getirdi. Büyük beyinler aynı zamanda geniş hafıza kapasitesi ve geçmişteki olayları fark etme ve geleceği planlama yeteneği sağladı. Ayakta duruş kadının doğum kanalının ölçüsünü ve dolayısıyla buradan geçen kafanın ölçüsünü sınırladığından beynin büyümesinin büyük bir kısmı doğumdan sonra gerçekleşmelidir, yani çocuklar daha uzun aile bakımı gerektirir. Bu çıraklık süresi deneyimlerle şekillenen beyin gelişimine olanak tanımıştır.

İnsan DNA'sı şempanzelerinkinden sadece % 1,2 farklı olmasına rağmen bizim beyinlerimiz üç kez daha büyüktür, bu, az sayıda genin beynimizin büyüklüğünün artmasından sorumlu olduğu anlamındadır. Bu genlerin, neoteni olarak bilinen bir olayla sonuçlanan, beyin gelişimini durduran olayları geciktirdiği görünmektedir.

Düşündüren Sorular

1. Hangi yararlı fonksiyonlar insanın kendi farkındalığını sağlamaktadır? Türlerimizin evrimleşmesi boyunca bu karakter nasıl seçilmiştir?
2. İnsan DNA'sı ve şempanzelerin arasındaki farkın sadece yüzde 1,2 olması sizi şaşırttı mı? Bu gerçek hakkında ne hissettiniz?
3. Türlerimiz evrimleşmeye devam etselerdi, ne tür değişimler olacağını düşünürsünüz?

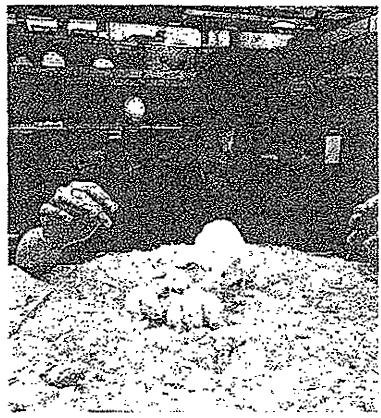
Deney Hayvanları Kullanılan Araştırmalarda Etik Konular

Bu kitapta belirtilen araştırmaların çoğu canlı hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen deneysel yöntemleri içerir. Kendi amaçlarımız için diğer hayvan türlerini kullandığımız zaman hem insan hem de değerleri için ne yaptığımızdan emin olmalıyız. Davranış fizyolojisi üzerine araştırma yapılmasının her ikisi için de iyi bir olay olduğuna inanıyorum. İnsanca muamele bir prosedür meselesidir. Hayvan laboratuvarının iyi sağlık, rahat, hijyenik koşullarda nasıl kurulacağını biliyoruz. Anestezik ve aneljezik yönetimin nasıl olduğunu biliyoruz, böylece hayvanlar operasyon süresince veya sonrasında acı çekmezler ve uygun cerrahi operasyonlarla enfeksiyonları nasıl önleyeceğimizi ve antibiyotik kullanımını biliyoruz. Endüstriyel olarak gelişmiş toplumların çoğu hayvan hakları konusunda çok sıkı kurallara sahiptirler ve deneysel prosedürlerde kullanılmalarında uygunluk istemektedirler. Bakım sırasında hayvanlara kötü muamele mazur görülmez. Aslında, laboratuvar hayvanlarının büyük bir kısmına insanca davranılmaktadır.

Hayvanları birçok amaç için kullanırız. Etlerini ve yumurtalarını yer ve sütlerini içeriz; postlarını işler deriye çeviririz; insan hastalıklarını tedavi etmek üzere, organlarından insülin ve diğer hormonları ekstrakte ederiz; çiftliklerde fayda-

lanmak veya bizi eğlendirmeleri için onları eğitiriz. Bir evcil hayvana sahip olma bile bir sömürü şeklidir; -onlar değil- biz onların evlerimizde yaşamasına karar veririz. Gerçek, kendi türümüzün tarihi boyunca diğer hayvanları kullanmakta olduğudur.

Evcil hayvan sahipleri, hayvanların; üzerinde bilimsel araştırma yapılan hayvanlardan daha fazla acı çekmelerine neden olurlar. Miller'in (1983) notlarındaki gibi, evcil hayvan sahipleri, ne hayvanlarını eve almak için veteriner dahil bir uzman komitesinden izin almak zorundadırlar ne de evlerinin temiz ve hijyenik olduğundan emin olmak için, hayvanlarının uygun bir şekilde egzersiz yapacağı yeterli alanlara sahip olmaları veya hayvanlarının uygun beslenmeleri için periyodik denetimlere tabidirler. Bilimsel araştırmacılardan hepsi istenir. Miller ayrıca önceki evcil hayvan sahipleri tarafından terk edildikleri için her yıl insan toplulukları tarafından bilimsel araştırmalarda kullanılanlardan 50 kat daha fazla köpek ve kedinin öldürüldüğüne dikkat çekmiştir.



Evcil hayvan sahiplerinin aksine, araştırmalarında deney hayvanlarını kullanan bilim insanları hayvanların uygun şekilde bakılması için tasarlanan katı kurallara uymalıdırlar.

Eğer bir insan, insanlığa faydalarını düşünmeksizin, herhangi bir şekilde diğer hayvanların kullanılmasının yanlış olduğuna inanırsa, hayvanlarla bilimsel araştırmanın değeri için onu ikna etmek açısından herhangi birinin söyleyebileceği bir şey yoktur. Bu kişi için konu en başından itibaren kapanmıştır. Ahlaki değerler mantık yoluyla kurulamazlar; dini inançlar gibi, kabul edilirler veya reddedilirler, ancak ispatlanamaz veya çürütülemezler. Hayvanlarla bilimsel araştırmanın desteklenmesinde argümanların araştırmanın insanlığa yararlarının geliştirilmesi temeline dayanır (Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmanın çoğu zaman diğer hayvanlara yardım ettiğini de hatırlamalıyız; Fizyologlar kadar, veterinerler tarafından da kullanılan prosedürler böyle araştırmalardan çıkarılmıştır).

Hayvanlarla araştırma yapmanın avantajlarını tanımlamadan önce, araştırma ve öğretimde hayvanların kullanılmasının hayvan hakları aktivistlerinin özel bir hedefi olduğuna işaret etmeliyim. Nicholl ve Russell (1990) böyle aktivistler tarafından yazılan yirmi bir kitabı incelediler ve hayvanların farklı kullanımıyla ilgili olan sayfaları saydılar. Daha sonra, bu kategorilerin her birini içeren hayvanların sayısı ile yazarların bu kullanımlara gösterdiği nispi ilgiyi karşılaştırdılar. Sonuçlar, yazarların besin, avcılık, veya kürkleri için kullanılan veya dövüşte öldürülen hayvanlar için nispeten az ilgi gösterdiklerini belirttiler. Buna karşılık, sadece hayvanların yüzde 0,3'ü araştırma ve eğitim için kullanılmasına rağmen sayfaların yüzde 63,3'ünün bunu eleştirmeye ayrıldığını saptadılar. Kullanılan milyon hayvan başına sayfa olarak, yazarlar 0,08'ini yiyecek 0,23'ü avcılık, 1,27'si kürk, 1.44'ü dövüşlerde ölüm ve 53,2'si eğitim ve araştırmaya ayırdılar. Yazarlar, eğitim ve araştırma için, yiyecekten 665 kez ve avcılıktan 231 kez daha fazla ilgi gösterdiler. Kürkleri için kullanılan hayvanlar için bile (eğitim ve araştırma için kullanılanların üçte ikisi kadar hayvan tükenir) hayvan başına 41,9 kez daha fazla ilgi gösterildi.

Araştırma ve eğitimde hayvanların kullanımına hayvan hakları aktivistlerinin gösterdiği orantısız ilgi özellikle hayvanların kullanılmasının vazgeçilemeyecek olması nedeniyle düşündürücüdür. Hayvanları yemeyerek hayatta kalabiliriz, avlamadan yaşayabiliriz, kürkleri olmadan yapabiliriz. Ancak hayvanları araştırma veya geleceğin araştırmacılarını eğitmede kullanmadan hastalıkları anlama ve tedavi etmede ilerleme gösteremeyiz. Çok da uzun olmayan yıllarda, bilim insanları muhtemelen AIDS'in daha fazla yayılmasını önleyecek bir aşıyı geliştireceklerdir. Bazı hayvan hakları aktivistleri, aşı gibi işlerde laboratuvar hayvanlarının ölmelerini önlemeyi, aşı bulunmadığı takdirde hastalık sonucuyla ortaya çıkacak milyonlarca insanın ölmesini engellemekten daha önemli bir hedef olduğuna inanmaktadırlar.

Hatta hali hazırda keşfettiğimiz hastalıklar, ilaç firmaları hayvanları daha fazla kullanamadıkları takdirde, yeni kurbanlar afabilirler. Hayvan yetersizliğinde, bu firmalar insan hastalıklarının tedavisinde kullanılan bazı hormonları daha fazla ekstrakte edemeyebilirler ve şimdi koruma amaçlı kullandığımız bazı aşıları hazırlayamayabilirler.

Türümüz, çoğu sadece biyolojik araştırmalarla çözülebilecek, medikal, mental ve davranışsal problemlerle sarmalanmıştır. Bazı önemli nörolojik rahatsızlıkları göz önüne alalım. Kanama veya beyinde kan damarlarının tıkanması (oklüzyonu) ile oluşan felçler, insanları çoğunlukla okuyamayan, yazamayan veya arkadaşları ve ailesi ile iletişim kuramayan şekilde kısmen kötürüm bırakır. Sinir hücrelerinin birbiriyle iletişimi konusunda temel araştırmalar beyin hücrelerinin ölümünün nedenleri hakkında önemli keşiflere olanak tanımıştır. Bu araştırma belirgin pratik bir hedefe doğrultulmamıştır; potansiyel faydaları gerçekte araştırıcılara şaşırtıcı gelir.

Bu sonuçları temel alan deneyler beyne giden kan damarlarının birkaç dakika için kapandığında bu damar tarafından beslenen beyin kısmının öleceğini göstermiştir. Ancak, beyin hasarı özel bir sinir iletişim çeşidiyle etkileşen bir ilacın verilmesiyle önlenebilir. Bu araştırma önemlidir, çünkü inme sebebiyle oluşan beyin hasarlarını azaltmaya yardım edebilen tıbbi tedavilere yol açabilir, ancak böyle bir deneme, farenin kan damarının sıkıştırılması gibi, deney hayvanları üzerinde operasyonları gerektirir (Tabii ki hayvanlar bayıltıldı). Hayvanların bazıları beyin hasarına uğrayacaktır ve tamamı beyinlerinin incelenebilmesi için öldürüleceklerdir. Ancak, muhtemelen bunun gibi bir araştırmanın hayvanların gıda amaçlı kullanılması kadar meşru olduğunu kabul edeceksiniz.

Bu kitabın ilerleyen kısımlarında öğreneceğiniz gibi, deney hayvanlarıyla araştırma, Parkinson hastalığı, şizofreni, manik-depresif hastalığı, anksiyete rahatsızlığı, takıntı hastalığı, anorexia nervosa, obezlik ve ilaç bağımlılığı dahil nörolojik ve mental rahatsızlıkların potansiyel tedavileri veya muhtemel sebepleri hakkında önemli keşifler ortaya çıkarmıştır. Bir hayli ilerleme olmasına rağmen, bu problemler hala devam etmekte, insanların acı çekmesine sebep olmaktadır. Deney hayvanlarıyla araştırmalarımıza devam etmedikçe problemler çözülemeyeceklerdir. Bazı insanlar araştırmalarımızda deney hayvanları kullanmamızın yerine doku kültürü veya bilgisayarları kullanabileceğimizi önerdiler. Maalesef, ne doku kültürleri ne de bilgisayarlar yaşayan organizmaların yerine geçemezler. Bağımlılık gibi davranış problemlerinin doku kültürlerinde çalışılma olanağı yoktur, ne de bir hayvanın sinir sisteminin çalışmasına benzeyen bilgisayar programı yapabiliriz (Eğer yapabilseydik, bu bütün yanıları halihazırda almış olmamız anlamına gelecekti.).

Bu kitapta insanların acı çekmesini azaltmaya hizmet eden birçok önemli keşiften bazıları ele alınacaktır. Örneğin, önemli bir sinir sitemi hastalığı olan çocuk felci aşısının keşfi rhesus maymunlarının kullanılmasını gerektirmiştir. 4. bölümde öğreneceğiniz gibi, tedavi edilemeyen, ilerleyen nörolojik bir hastalık olan Parkinson hastalığı, hayvan araştırmalarıyla keşfedilen, L-DOPA isimli bir ilaçla yıllardır tedavi edilmektedir. Günümüzde, sentetik eroinin kontamine üretimi ile bazı genç insanların kazara zehirlenmesini *simüle eden* (benzeyen) sıçan, fare, tavşan ve maymunlar üzerinde araştırmalar yapıldığından hastalar beyin dejenerasyon hızını yavaşlatabilen bir ilaçla tedavi edilmektedirler. Araştırıcılar beyin dejenerasyonunu tamamen önleyecek bir ilaç bulunacağını beklemektedirler.

Hayvanlarla araştırmayı yargılamanın en kolay yolu, şimdi yaptığım gibi, insan sağlığına potansiyel ve gerçek faydalarını işaret etmektir. Ancak, aynı zamanda bu araştırmayı daha az pratik, fakat eşit önemde, bir argümanla da yargılamalıyız. Türümüzü karakterize eden şeylerden biri, dünyamızı anlama sorgusudur. Örneğin, astronomlar evreni araştırırlar ve sırlarını çözmeye çalışırlar. Keşifleri daha iyi ilaçlar veya daha hızlı taşıma sistemleri gibi pratik faydaların çıkarılmasına sebep olmasalar da, evrenin başlangıcı ve kaderini anlamamızı sağlama gerçeği çabalarını hakh çıkarır. Bilginin edinilmesi başlı başına kayda değer bir çabadır. Tabii ki, içinde bulunduğumuz evreni anlama–ne olduğumuz veya yapabildiğimizden sorumlu olan sinir sistemimiz– gerçeği de değerlidir.

Nörobilimlerde Kariyer Alanları

Davranış nörobilim nedir ve davranış nörobilimciler ne yaparlar? Bu kitabı bitirdiğinizde bu sorulara verebileceğim tam bir yanıt alacaksınız, ancak belki de bana göre, ciddi olarak çalışmamıza başlamadan önce konuda uzmanlaşacaklara açık olan kariyer ve çalışma alanlarını tanımlamak kayda değer olacaktır.

Davranış nörobilimciler, insan dışı hayvanlarda gözlenebilen tüm davranış olaylarını çalışırlar. Davranış psikolojisini anlamaya çalışırlar: Sinir sisteminin rolü, vücudun kalan kısmıyla etkileşmesi (özellikle hormon salgılayan endokrin sistemi), davranışların kontrolü gibi. Duyu süreçleri, uyku, duygusal davranışlar, yeme davranışları, saldırgan davranışlar, seksüel davranışlar, ailesel davranışlar ve öğrenme ve hafıza gibi başlıkları çalışırlar. Anksiyete, depresyon, takıntı ve baskı, fobiler, psikosomatik hastalıklar ve şizofreni gibi insanlara sıkıntı veren hastalıkların hayvan modellerini de çalışırlar.

Bu kitapta tanımlanan alan için orijinal isim *fizyolojik psikoloji* olmasına rağmen, günümüzde *biyolojik psikoloji, psikobiyoloji* ve –en yaygın olanı– *davranış nörobilimi* gibi bazı diğer terimler genel olarak kullanılmaktadır. Profesyonel davranış nörobilimcilerin çoğu psikolojide bir yüksek öğrenim programından veya disiplinler arası (bilimler arası) bir programdan Ph.D. almışlardır (Kendi üniversitem nörobilim ve davranış'da Ph.D. verir. Program, psikoloji, biyoloji, biyokimya ve bilgisayar bilimlerinden fakülte üyelerini içerir.).

Davranış nörobilim basitçe *nörobilim* adı verilen geniş bir alana aittir. Nörobilimciler sinir sistemi ile ilgili her konuyla ilgilidirler: Anatomisi, kimyası, fizyolojisi, gelişim ve fonksiyonu. Nörobilimcilerin araştırması, moleküler genetik çalışmalardan sosyal bilimler çalışmalarına uzanan bir aralıkta yer alır. Bu alan son birkaç yılda inanılmaz bir şekilde büyümüştür: 2009'da Nörobilim Topluluğunun üyeleri otuzsekiz binin üzerindeydi.

Profesyonel davranış bilimcilerin çoğu, eğitim ve araştırma yapılan, kolejlerde ve üniversitelerde görev yaparlar. Diğerleri, ulusal hükümetlerin veya özel yardımsever organizasyonların sahip olduğu ve işlettiği laboratuvarlar gibi araştırma yapan enstitülerde iş alanı bulurlar. Endüstride, genellikle davranış üzerine ilaçların etkilerini değerlendirmeyle ilgilenen ilaç şirketleri için bazı işlerde çalışabilirler . Bazıları M.D.'den sonra araştırmaya dönmesine rağmen profesör veya bağımsız bir araştırıcı olmak için doktora, genellikle Ph. D, alınmalıdır. Günümüzde, davranış nörobilimcilerin çoğu, daha fazla araştırma deneyimi kazanmak için deneyimli bir bilim insanının laboratuvarında çalışarak bir doktora sonrası pozisyonda 2 yıl geçirirler. Bu sürede, araştırma bulgularını tanımlayan yayınlar yazarlar ve bilimsel dergilerde yayınlanması için sunarlar. Bu yayınlar kalıcı bir pozisyon elde edilmesi için önemli bir faktördür.

Diğer iki alan sıklıkla davranış bilimleri ile örtüşür: *Nöroloji* ve *bilişsel nörobilim.* Nöroloğlar sinir sistemi rahatsızlıklarının tanı ve tedavisinde yer alan doktorlardır. Çoğu nörolog sadece tıbbi muayene ile ilgilidir, ancak bir kaçı davranış fizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayan araştırmayla ilgilenirler. Çeşitli davranışlara iştirak eden beynin çeşitli bölgelerinin aktivitesinin incelenmesini sağlayan gelişmiş beyin-tarama aletleri kullanarak doğal nedenlerle beyinleri hasar gören insanların davranışını çalışırlar. Bilişsel nörobilimciler psikolojide Ph.D. almış ve nöroloji işlemleri ve ilkelerinde –özellikle insanların çeşitli duyu, motor, veya algı görevleriyle meşgulken belirgin beyin bölgelerinin aktivitesini ölçmeye izin veren fonksiyonel görüntülemenin kullanımında– özel eğitim almış bilim insanlarıdır (Fonksiyonel görüntüleme Bölüm 5'te tanımlanmıştır).

Nörobilim araştırmalarında çalışan herkes doktora derecesi almış değildir. Birçok araştırma teknisyeni birlikte çalışukları bilim insanlarına gerekli –ve entellektüel olarak tatmin edici– servisleri verirler. Bu teknisyenlerin bazıları, rutin çalışmadan ziyade araştırma projeleri üzerinde işverenleriyle birlikte çalışabilecek işler için eğitim ve yeterli deneyime sahiptirler.

Davranış nörobilimci: (fizyolojik psikolog olarak da adlandırılır) başlıca deney hayvanlarıyla fizyolojik ve davranış deneyleri yapan davranış fizyolojisini çalışan bilim insanı.

Ara Özet

Deney Hayvanları ile Araştırmada Etik Konular ve Nörobilimde Kariyer

Davranış fizyolojisi üzerine araştırma deney hayvanlarının kullanımını gerektirir. Deney hayvanları kullanan tüm bilim insanları onları rahat bir şekilde bakmaya ve insanca muamele etmeye ve kanunlara uygun şekilde davranmaya mecburdurlar. Böyle bir araştırma hali hazırda insanlığa birçok yararlar sağlamıştır ve böyle devam etmesi beklenir.

Davranış nörobilimi (başlangıçta fizyolojik psikoloji olarak ve de biyolojik psikoloji, biyopsikoloji ve psikobiyoloji olarak adlandırıldı) davranış psikolojisini anlamamıza yardım eden bir alandır. Davranış nörobilimciler, nörobilimin daha yaygın alanında diğer bilim insanlarıyla ortak çalışırlar. Davranış nörobilimde (veya deneysel nöropsikolojinin kardeş alanında) kariyer yapmak için, yüksek lisans ve (genellikle) 2 yıl veya üzeri "doktora sonrası" –daha ileri deneyim kazanan bilim insanı– çalışmalar yapılmalıdır.

Düşündüren Sorular

Bazı insanlar niçin hayvanların başka amaçlar için kullanılmasından ziyade eğitim ve araştırma için kullanılması konusunda daha üzgündürler?

Öğrenme Stratejileri

Beyin kompleks bir organdır. Unutulmamalıdır ki, bütün yapabildiklerimizden ve kompleksliğimizden sorumludur. Bilim insanları bu organı iyi bir amaç uğruna yıllardır incelemişlerdir ve (özellikle son yıllarda) nasıl çalıştığı hakkında çok şey öğrenmişlerdir. Bu gelişmeyi birkaç basit cümleyle özetlemek olanaksızdır; bundan dolayı, bu kitap birçok bilgiyi kapsar. Bu bilgiyi, bilmeyi istediğiniz sıraya göre bilmek istediğinizin ne olduğunu söyleyerek mantıksal olarak organize etmeye çalıştım (Unutulmamalıdır ki, bazı şeyleri anlamak için, önce diğer şeyleri anlamanız gerekir). Aynı zamanda örneklerimi olabildiğince basit ve renkli (canlı) yaparak olabildiğince açık yazmaya çalıştım. Hala, pasif bir okuma yaparak basit bir şekilde bu kitapta verilen bilgiyle uzman olmayı bekleyemezsiniz; siz de biraz çalışacaksınız.

Davranış fizyolojisini öğrenme, ezberleme olayından daha fazlasını gerektirir. Tabi ki, ezberlenmesi gereken konular vardır: Sinir sistemi bölgelerinin isimleri, kimyasal ve ilaç isimleri, belirli olaylar için bilimsel terimler ve bunların araştırılması için yöntemler, vb. Hala bilgiyi arama hiçbir yerde tamamlanmış değildir. Öğrenmemiz gerekenlerin sadece küçük bir kısmını biliyoruz- ve nerdeyse kesinlikle, şimdi kabul ettiğimiz gerçeklerin çoğunun bir gün doğru olmadığı gösterilecektir. Bütün yaptığınız gerçekleri öğrenmekse bu gerçekler yeniden gözden geçirildiğinde nerede yer alacaksınız?

Eskimişliğin antidotu gerçekler ile, elde edilen bilgilerin işlenmesidir. Bilimde, gerçekler bilim insanlarının gözlemleri hakkında yaptıkları yorumlardır. Sadece yorumları öğrenirseniz, eskimişlik nerdeyse garantidir. Hangi yorumların geri döndüğünü ve yeni yorumların ne olduğunu hatırlayacaksınız ve böyle bir öğrenme yolu öğrenmesi zor bir yoldur. Ancak, bilim insanlarının kullandığı araştırma stratejilerini, yaptıkları gözlemleri ve yorumlara ulaştıran sebeplerini öğrenirseniz, yeni gözlemler yapıldığında ve yeni gerçekler açığa çıktığında kolayca geri kazanılacak bir anlayış geliştireceksiniz. Yorumların arkasında ne yattığını anlarsanız, o zaman yeni bilgiyi hali hazırda bildiğinizle birleştirebilir ve bu bilgileri kendiniz dönüştürebilirsiniz.

Öğrenme, bilgi ve bilimsel metot hakkında bu gerçeklerin tanınmasında, bu kitap sadece gerçeklerin bir koleksiyonu değil aynı zamanda işlemleri, deneyleri ve bilim insanlarının davranış fizyolojisini anlamaya yönelik kullandıkları mantıklı düşünmeyi gösteren bir rehberdir. Eğer, beklentileriniz doğrultusunda, yorumlara odaklanır ve onlara ulaştıran süreci ihmal ederseniz, hızla eskiyecek bilgiyi elde etme riski alırsınız. Diğer taraftan, deneyleri anlamaya ve sonuçlardan yorumlara nasıl ulaşıldığını görmeye çalışırsanız yaşayan ve gelişen bilgiye sahip olursunuz.

Şimdi size çalışma konusunda pratik öğütler vermeme izin verin. Akademik kariyeriniz boyunca çalışıyorsunuz ve kuşkusuz ki bütün bu süre boyunca bazı faydalı stratejileri öğreniyorsunuz. Etkin ve etkili çalışma becerileri geliştirmiş olsanız bile en azından bunları geliştirmek için bazı yollar olabileceği ihtimalini göz önüne almalısınız.

Eğer mümkünse, ödevin ilk okunması yapabildiğiniz kadar kesintisiz olmalıdır; yani, bölümü detayları hatırlama konusunda fazla kaygılanmadan okuyun. İlk okumadan sonra başlığa sadık kalarak etkin bir şekilde tekrar ve ciddiyetle okuyun. Bunu yaparken kalem veya kurşunkalem kullanın, notlar alın. *Fosforlu kalem kullanmayın.* Sayfa üzerinde bazı kelimelerin keçe uçlu kalem ile altının çizilerek taranması anlık bir tatmin sağlar; altı çizili kelimelerin bir şekilde bilgi dağarcığınıza transfer olduğunu bile düşünebilirsiniz. Ancak bu sadece bir yanılsamadır.

Pasif değil aktif olun. Bütün kelimeleri ve deyimleri yazmak için kendinizi zorlayın. Kendi kelimelerinizle bilgiyi oluşturma size sadece bir sonraki sınavın hemen öncesinde çalışmak için bir şey vermeyecektir ancak aynı zamanda kafanıza bir şeyleri yerleştirecektir (ki bu sınav süresinde yararlıdır). Fosforlu kalem kullanılması daha sonraki bir tarihe kadar öğrenmeyi erteler; öğrenme süreci kendi kelimelerinizle bilgiyi başka türlü ifade ettiğinizde *tam olarak* başlar.

Kendi kelimelerinize (ve böylece beyninize) bilgiyi dökmek için kendinizi anlamanın iyi bir yolu çalışma rehberindeki soruları yanıtlamaktır. Bir soruyu yanıtlayamazsanız, kitapta sorunun cevabına bakın, kitabı kapayın ve yanıtını yazın. Kitabı kapayın komutu önemlidir. Yanıtı kopya ederseniz, bilginin çok azını kazanırsınız. Ancak, bilgiyi yeterince uzun yazarak kendinize hatırlatırsanız daha sonra tekrar hatırlamada iyi bir şansınız olur. Çalışma rehberinin önemi, sınavdan önce çalışabileceğiniz kendi el yazınızla kısa yanıtlar seti olması değildir. Uzun süreli öğrenmeye yol açan davranışlar kendi kelimelerinizde özetlenen materyal konusunda yeterli düşünce üretiyor, daha sonra bu kelimeleri yazmanın mekaniğine doğru geçiyor.

Bir sonraki bölümü okumaya başlamadan önce, kitabın dizaynı hakkında çalışmalarınızda size yardım edebilecek birkaç şey söyleyeyim. Yazı ve resimler mümkün olduğu kadar yakın kurgulanmıştır. Deneyimlerimden, bazı kitapları okumanın en bezdiren yönlerinden birinin bir resme baktığınızda bilinmiyor olması olduğunu gördüm. Bundan dolayı, bu kitapta kalın italik yazılmış şekil referansları (*Şekil 5,6* gibi) bulacaksınız, ki bu "okumayı bırakın şekle bakın" anlamındadır. Bu referanslar optimal olacağını düşündüğüm yerlerde karşınıza çıkarlar. O zaman yazıdan uzaklaşırsanız, önemli bir yerde düşünme hattını kesmeyeceğinden emin olacaksınız ve tekrar konuya dönmek için birkaç cümleyi tekrar okumayacaksınız. Bunun gibi kısımları bulacaksınız "Şekil 4.1 bir timsah ve bir insanı gösterir. Bu timsah kesinlikle lineer şekilde uzanmıştır: Gözleri arasında başlayan ve omuriliğin merkezine inen düz bir çizgi çizebiliriz (Bkz. *Şekil 4.1.*)". Bu belirli örnek önemsiz biridir ve şekle baktığınızda ne problem ne de sorun çıkaracaktır, ancak diğer olaylarda materyal daha komplekstir ve okumayı durdurmadan ve şekli incelemeden önce neye baktığınızı biliyorsanız daha az sıkıntı yaşarsınız.

Bazı kelimelerin italik ve diğerlerinin kalın yazıldığına dikkat edeceksiniz. İtalik olanlar iki şeyden biri anlamındadır: Ya kelime vurgu vermek için kuvvetlendirilmiştir ve yeni bir terim değildir, veya öğrenmeniz için mutlaka gerekli olmayan yeni bir terime işaret ediyorum demektir. Diğer bir deyişle, kalın yazılı kelime öğrenmeye çalışacağınız yeni bir terimdir. Yazıda kalın terimlerin çoğu davranış nörobilimin söz dağarcığıdır. Çoğunlukla, daha sonraki bölümlerde tekrar kullanılacaktır. Anlamanıza yardımcı olmak için, bu terimlerin tanımları, telaffuzları açık olmayan terimler için telaffuz rehberi ile birlikte, sayfa kenarında basılmıştır. İlave olarak kitabın sonunda kapsamlı bir indeks, sayfa referanslarıyla birlikte başlık ve terimlerin listesi verilmiştir.

Her bir ana bölümün sonunda (bir bölümde genellikle üç-beş tane var) durup konuyu anladığınızdan emin olmak için okuduğunuzun ne olduğu hakkında tekrar düşüneceğiniz bir yer, Ara Özet bulacaksınız. Ara özetlerin çoğunu, henüz

yanıtlayamadığınız sorulara uygulanabilecek ve öğrendiklerinizle ilgili düşüncelerinizi uyarabilmeye yardım edebilecek bazı düşünme soruları izlemektedir. Birlikte ele alındığında, bu bölümler bölüm içinde sunulan bilgilerin detaylı bir özetini vermektedir. Öğrencilerim, sınavdan hemen önce ara özetleri gözden geçirdiklerini söylüyorlar.

Tamam, artık giriş kısımları sona erdi. Bir sonraki bölüm dişlerinizi geçirebileceğiniz (metaforik olarak) bir konuyla başlıyor; sinir sisteminin en önemli elementleri olan nöronların yapısı ve fonksiyonları.

SON SÖZ Beyin Fonksiyonları Modelleri

Rene Descartes'ın sinir sisteminin işleyişini çalışacak bir yolu yoktu. Ancak Saint Germain'de Kraliyet Bahçelerindeki heykellerin nasıl güç kazandığı ve kontrol edilebildiğini anladı, ki bu onu bedenin komplike bir tesisatın parçası olarak görülebileceği düşüncesine getirdi. Birçok bilim insanı, zamanlarında moda olan teknolojik aletler kullanarak beynin nasıl çalıştığını açıklamaya çalışmak üzere Descartes'ın örneğini izledi.

İnsanları beynin işleyişini açıklamak için yapay aletleri kullanmaya iten neydi? En önemli sebep, zannederim, beynin muazzam bir kompleksliğe sahip olmasıdır. En kompleks insan icatları bile beyinden çok daha basittir ve insan tarafından dizayn edildiği ve yapıldığı için, insanlar onu anlayabilirler. Eğer yapay bir alet beynin yaptığı bazı şeyleri yapabilse, o zaman belki de hem beyin hem de alet görevlerini aynı şekilde başaracaklardır.

Yirminci yüzyılın sonlarında geliştirilen beyin fonksiyonu modellerinin çoğu modern, genel-amaçlı dijital bilgisayarlara dayandırılmıştır. Aslında, bilgisayarların kendilerini değil bilgisayar programlarını temel almıştır. Bilgisayarlar, sayılarla veya kelimelerle kodlanabilen, tam olarak tanımlanmış mantık problemlerini çözebilen, yazılan matematiksel ifadeleri çözümleyebilen bilgileri depolamak üzere programlanmıştırlar. Bu yüzden, en azından prensipte, bizim yapabileceğimiz şeyleri yapmak üzere programlanabilirler: Algılama, hatırlama, indirgeme yapma, problemlerin çözümü.

İnsan beyin fonksiyonlarını modelleyen bilgisayar programlarının yapımı bu fonksiyonların doğasını açıklamaya yardımcı olur. Örneğin, bir program yapmak ve uyarlamak için, diyelim ki, algı ve belirli tip modellerin sınıflandırılması için, araştırıcılar algı modelinin görev yapması için neyi gerektirdiğini kesin olarak belirlemek durumundadırlar. Eğer program modeli tanımada başarısız olursa, o zaman araştırıcı, modelde veya programda tatbik edilen yolda bazı şeylerin yanlış olduğunu anlar. Araştırıcı modeli yeniden gözden geçirir, yeniden dener ve sonuçta işletinceye kadar denemeye devam eder (veya deneme hırsını kaybedip vaz geçer).

İdeal durumda bu görev araştırıcıya beynin ne çeşit işlemler yapması gerektiğini anlatır. Ancak, belirli bir hedefe ulaşmak için genellikle birden fazla yol vardır; bilgisayar modelleme eleştirileri göstermiştir ki insan beyninin yapabileceği fonksiyonları yapabilen bir program yazmak mümkündür ve kesinlikle aynı sonuçlara ulaşılır ancak tamamen farklı bir yoldan çalışır. Aslında, bazılarının söylediği şekliyle, bilgisayarların işleyiş şekliyle insan beyninin yapısı hakkında bildiklerimizin bizi getirdiği nokta bilgisayar programının kesinlikle farklı çalışacağıdır.

Bize bildik gelen fiziksel bir alet üzerinde beyin fonksiyonlarını temel alan bir program modellediğimizde, gözlenmesi güç olan bazı konularda somut bir şekilde düşünebilme avantajından hoşlanırız. Ancak, beyin bilgisayar gibi çalışmazsa o zaman modellerimiz bize beyin hakkında fazla bir şey söylemeyecektir. Böyle modeller bilgisayar metaforu tarafından kısıtlanmış ("sınırlanmış") olurlar; sadece bilgisayar hangi yolla yapabiliyorsa o şekilde yapabileceklerdir. Eğer beyin gerçekte bilgisayarın yapamayacağı farklı bir şekilde çalışıyorsa, modeller asla bu özellikleri kapsamayacaklardır.

Aslında, bilgisayarlar ve beyin temel olarak birbirinden farklıdırlar. Modern bilgisayarlar seri cihazlardır; adım adım çalışırlar. (Seri "Serial" Latince sererei "bitiştirme" den gelir, birbiri ardı sıra olan sıralı olayları belirtir.) Programlar bilgisayar hafızasında depolanmış komutlar bütününü içerirler. Bilgisayar birer birer bu komutları izler. Bu adımların her biri zaman aldığından, komplike bir programın sonlanması daha uzun sürecektir. Ancak biz bilgisayarın çok uzun sürede yaptığı bazı şeyleri çok daha hızlı yaparız. En iyi örnek görme olayıdır. Kompleks bir figürü basit olanı olduğu kadar çabuk algılarız; örneğin, bir arkadaşın yüzünü tanıma ile basit bir üçgeni tanıma aynı sürede gerçekleşir. Aynı şey seri bilgisayar için doğru değildir. Bilgisayar görüntüyü video kamera gibi bir aletle "incelemeli"dir. Resmin her bir noktasındaki parlaklık hakkındaki bilgiyi bir sayıya çevirmeli ve belleğinde bir yerde depolamalıdır. Sonra program her bir bellek lokasyonunu birer birer inceler ve çizgiler, kenarlar, doku ve şekillerin

lokasyonlarını belirlemek için hesaplamalar yapar, sonunda bu şeklin ne olduğunu ortaya çıkarmaya çalışır. Bir yüzü tanımak bir üçgeni tanımaktan çok daha uzun süre alır. Aslında, en iyi bilgisayar programları bile yüzleri tanıma işinde zayıf kalırlar.

Seri bilgisayarlara benzemeksizin, beyin, farklı görevlerde aynı anda çalışan birçok farklı modülü (nöron akışlarının tamamı) içeren bir paralel işlemcidir. Kompleks bir görev birçok küçük birimlere bölünür ve aynı modüller her biri üzerinde çalışır. Beyin milyarlarca nöron içerdiğinden farklı görevlere farklı nöron demetleri tahsis etmeyi sağlayabilir. Aynı anda birçok şey olabildiğinden görev kısa bir sürede sonlandırılır.

Anahtar Kavramlar

İNSAN BİLİNCİNİN ANLAŞILMASI: FİZYOLOJİK YAKLAŞIM

1. Davranış nörobilimciler aklın beyin tarafından işletilen bir fonksiyon olduğuna inanırlar.
2. İnsan beyin fonksiyonlarının incelenmesi beynin dil fonksiyonları ile ilgili olduğu görülen insan bilincinin yapısının aydınlatılmasına ışık tuttu.

DAVRANIŞ NÖROBİLİMİNİN YAPISI

3. Bilim insanları doğal olayları genelleme veya indirgeme yolu ile açıklamaya çalışırlar. Davranış nörobilimciler psikolojik ve fizyolojik yöntemleri kullandıklarından her iki tip açıklamaları da kullanırlar.
4. Descartes kraliyet bahçelerinde hareket eden heykelleri temel alarak beynin hareketi nasıl kontrol ettiğini açıklayan ilk modeli geliştirdi. Ardından, diğer araştırıcılar onun fikirlerini bilimsel deneylerle test ettiler.

DOĞAL SEÇİM VE EVRİM

5. Darwin'in fonksiyon üzerine kurgulanmış olan evrim teorisi, davranış nörobilimcilerin beyin mekanizmaları, davranışlar ve bir organizmanın çevreye adaptasyonu arasındaki ilişkileri anlamalarına yardım etti.
6. Baskın tür olma durumumuzu iki ayağımız üzerinde durmamıza, ellerimizin çevikliğine, muazzam görme yeteneğimize ve geniş bir çevreye adapte olma, farklı kaynakları kullanabilme ve dil yeteneğimizin gelişmesiyle büyük, kompleks topluluklar oluşturmamızı sağlayan büyük, kompleks beyinlerimizin bize sağladığı davranış ve idrak edebilme yeteneğimize borçluyuz.

DENEY HAYVANLARI KULLANILAN ARAŞTIRMALARDA ETİK KONULAR

7. Deney hayvanlarıyla bilimsel çalışmalar, sinir sistemimiz dahil vücudumuzun fonksiyonları hakkında bildiğimiz birçok bilgiyi bize sağladı. Bu bilgiler nörolojik ve mental rahatsızlıkları tedavi etme ve korunma yollarının geliştirilmesi için gereklidir.

NÖROBİLİMLERDE KARİYER ALANLARI

8. Davranış nörobilimciler deney hayvanlarıyla araştırmalar yaparak davranış fizyolojisini çalışırlar. Bilimsel yöntemleri ve diğer araştırmacıların özel ilgi duydukları alanlarda elde ettikleri bulguları kullanırlar.

Önerilen Kaynaklar

Allman, J. M. *Evolving Brains.* New York: Scientific American Library, 1999.

Damasio, A. R. *Descartes's Error: Emotion, Reason, and the Human Brain.* New York: G.P. Putnam, 1994.

Finger, S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function.* New York: Oxford University Press, 1994.

Schultz, D., and Schultz, S.E. *A History of Modern Psychology,* 8th ed. Belmont, CA: Wadsworth, 2003.

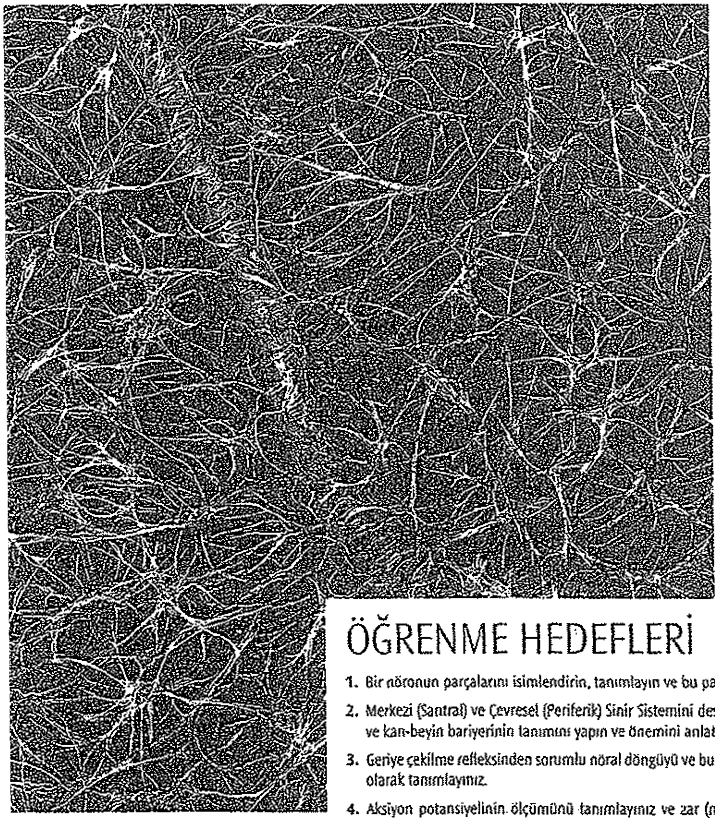
Ek Kaynaklar

Bu bölümde yer alan materyal konusunda ek gözden geçirme ve pratik yapma açısından www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin. MyPsychKit ile birlikte test pratikleri yapabilir ve gözden geçirmenize yardımcı olacak ihtiyacınıza göre düzenlenmiş kişisel bir çalışma planı elde edebilirsiniz. Bunun yanı sıra düzinelerce animasyon, öğretici materyal ve internet adresi de mevcuttur. Ayrıca isterseniz bu kitabın interaktif elektronik versiyonunu da gözden geçirebilirsiniz. MyPsychKit için kayıt olmanız gerekmektedir. Ayrıntılar için www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin.

bölüm 2

Sinir Sistemindeki Hücrelerin Yapısı ve İşlevi*

- **Sinir Sisteminin Hücreleri**
  - Nöronlar
  - Destekleyici Hücreler
  - Kan-Beyin Bariyeri
- **Nöron İçi İletişim**
  - Nöral İletişim: Genel Bakış
  - Aksonların Elektriksel Potansiyellerinin Ölçülmesi
  - Zar (Membran) Potansiyeli: İki Gücün Dengesi
  - Aksiyon Potansiyeli
  - Aksiyon Potansiyelinin İletimi
- **Nöronlar Arası İletişim**
  - Sinapsların Yapısı
  - Nörotransmitter Salınımı
  - Reseptörlerin Aktivasyonları
  - Postsinaptik Potansiyeller
  - Postsinaptik Potansiyellerin Sonlanması
  - Postsinaptik Potansiyellerin Etkisi: Nöral Entegrasyon
  - Otoreseptörler
  - Akso-aksonik Sinapslar
  - Sinaptik Olmayan Kimyasal İletişim



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Bir nöronun parçalarını isimlendirin, tanımlayın ve bu parçaların işlevlerini açıklayın.
2. Merkezi (Santral) ve Çevresel (Periferik) Sinir Sistemini destekleyen hücreleri tanımlayın ve kan-beyin bariyerinin tanımını yapın ve önemini anlatın.
3. Geriye çekilme refleksinden sorumlu nöral döngüyü ve bu döngünün keflenmesini genel olarak tanımlayınız.
4. Aksiyon potansiyelinin ölçümünü tanımlayınız ve zar (membran) potansiyelinden sorumlu elektrostatik basınç ve difüzyon güçleri arasındaki dengenin nasıl kurulduğunu anlatınız.
5. Aksiyon potansiyelinin oluşumunda iyon kanallarının rolünü, oran ve hep ya da hiç kanunlarını açıklayınız.
6. Sinapsların yapılarını, nörotransmitterlerin salınımını ve postsinaptik reseptörlerin aktivitelerini tanımlayınız.
7. Postsinaptik potansiyelleri ve bu salınımlara neden olan iyonik hareketleri, salınımı sonlandıran süreçleri ve potansiyellerin uyumunu tanımlayınız.
8. Otoreseptörlerin ve akso-aksonik sinapsların sinaptik iletişimdeki rolünü ve nöroregülatör ve hormonların sinaptik olmayan iletişimdeki rolünü tanımlayınız.

* Çeviren: Dr. Fahriye OFLAZ
Uzm. Psk. Selgün YÜCEİL

ÖN SÖZ Yanıt Vermeyen Kaslar

Kathryn D. umudunu yitiriyordu. Tüm yaşamı boyunca sağlıklıydı, aktifti, bilinçli yemek yemişti ve düzenli egzersizler ve spor sayesinde formdaydı. Neredeyse her gün tek seans düşük etkili aerobik yapmak ve ardından yüzmek için sağlık kulübüne abone olmuştu. Ancak birkaç ay sonra her zamanki programına uymakta zorluk çekmeye başladı. Önce aerobik dersinin sonlarına doğru kendini yorulmuş hissetti. Özellikle kolları sanki ağırlaşıyordu. Sonra havuza girdiğinde ve yüzmeye başladığında kollarını başına doğru kaldırmakta zorlandı, yüzüstü ve yan yüzmek yerine sırtüstü ve kurbağalamayı tercih etti. Neziye benzer belirtiler yoktu ve kendi kendine daha çok uyumaya ve belki biraz daha çok yemek yemeye ihtiyacı olduğunu söyledi.

Ancak bir iki hafta içinde işler daha kötüye gitti. Aerobik dersleri büyük sıkıntı olmaya başladı. Eğitmeni onun durumundan endişelendi ve Bir doktora görünmesini tavsiye etti. Doktora gittiğinde yolunda olmayan bir şey bulunamadı. Anemik değildi, enfeksiyona işaret edecek bir bulgu yoktu ve iyi besleniyordu. Doktor işyerinde işlerin nasıl gittiğini sordu.

"Evet, son zamanlarda biraz baskı altındayım" diye yanıtladı. "Birkaç hafta önce bölümümün başkanı işi bıraktı ve geçici bir süre için onun işlerini aldım. Sanırım onun işini tamamen alabilmek için bir şansım var ancak patronlar bu işi yapabilecek kadar iyi olup olmadığımı görmek için beni izliyorlarmış gibi hissediyorum". Kathryn ve doktoru, problemin artan stresten kaynaklanmıyor olabileceğini düşündüler. Doktoru: "Bu sefer sana ilaç tedavisi vermemeyi tercih ediyorum" dedi ve "eğer bu sorunlar devam ederse durumu tekrar değerlendiririz" diye ekledi.

Bir süre sorun yaşamadı ancak birden semptomlar kötüleşti. Sağlık kulübüne gitmeyi bıraktı ve kendini günlük işleri bile tamamlayamaz halde buldu. İnsanların onun her zamanki canlı insan olmadığını gördüklerine emindi ve terfi şansının uçup gittiğini düşünüyordu. Bir öğleden sonra duvardaki saate bakmaya çalıştığı sırada çok zor gördüğünü fark etti. Göz kapakları kapanıyordu ve kafasını sanki 100 pound (1 pound = 450 gr.) ağırlığında hissediyordu. Tam bu sırada süpervizörlerden biri gelip yeni projedeki ilerlemeleri sordu. Konuşurken kendini güçsüz ve daha güçsüz hissediyordu. Çenesi hatta dili bile yorulmuştu. Ani bir korkuyla nefes almanın bile çok enerji harcadığını fark etti. Görüşmeyi bitirmeyi başardı ve hemen sonra başının ağrıdığını söyleyerek eşyalarını toplayıp eve döndü.

Doktoruyla telefonla görüşmesinin ardından doktorunun onun için hastanede bir görüşme ayarladığı nörolog Dr. T.'ye gitti. Dr. T. Onun belirtileriyle ilgili açıklamalarını dinledi ve ayrıntılı bir şekilde muayene etti.Doktor ona "Semptomlara neyin neden olabileceğini bildiğini" söyledi. Odadaki hemşireye verdiği talimat üzerine hemşire odaya elinde bir şırınga ile döndü. Dr. T. onu aldı Kathryn'in kolunu sıvadı ve ilacı enjekte etti. Doktor Kathryn'e işiyle ilgili sorular sormaya başladı. Kathryn adeta fısıldayarak yavaş yavaş cevap veriyordu. Sorulara cevap vermeye devam ettikçe daha rahat konuştuğunu fark etti. Gerindi ve derin bir nefes aldı. Evet, emindi. Gücünü yeniden kazanıyordu. Ayağa kalktı ve kollarını başının arkasında birleştirdi. "Bak" dedi. Heyecanı giderek artıyordu. "Bunu tekrar yapabiliyorum. Gücümü tekrar kazandım. Bana ne verdin? İyileştim mi?" (Doktorun cevabı için sayfa 54'e bakın.)

Beyin, kasları hareket ettiren organdır. Bu tanım çok basitmiş gibi düşünülebilir, fakat nihai olarak, hareket ya da daha doğru bir şekilde davranış, sinir sisteminin öncelikli işlevidir. İşe yarar hareketler yapmak için beyin, dışarıda ve çevresinde ne olup bittiğini bilmelidir. Bunun için beden çevresel olayları fark etme konusunda uzmanlaşmış hücrelere de sahiptir. Tabii ki, insan gibi karmaşık bir hayvan çevredeki olaylara otomatik tepkiler vermez; bizim beyinlerimiz şimdinin koşulları ve geçmişte deneyimlediklerimize göre farklı şekillerde davranabilecek kadar esnektir. Algılama ve harekete geçme dışında hatırlar ve karar veririz. Tüm bu yetiler sinir sisteminde bulunan milyarlarca hücre tarafından gerçekleştirilir ve kontrol edilir.

Bu bölüm sinir sistemindeki en önemli hücrelerin fonksiyonlarını ve yapısını tanımlamaktadır. Bilgi, çevreden ışık, ses dalgası, koku, tat veya nesnelere dokunarak **duyusal nöronlar** olarak adlandırılan özelleşmiş hücreler sayesinde alınır. Hareketler ise **motor nöronlar** tarafından kontrol edilen kasların kasılmasıyla gerçekleşir (Burada kullanılan motor terimi mekanik motor anlamında değil de orijinal anlamıyla harekete atfedilerek kullanılmıştır). Duyusal nöronlar ve motor nöronlar dışında tamamıyla sinir sistemi içinde bulunan **internöronlar (aranöronlar)** bulunur. Lokal internöronlar yanlarındaki nöronların yanında bir döngü (circuit) oluştururlar ve küçük miktarlardaki bilgi parçalarını analiz ederler.

Duyusal nöron: İç ve dış çevredeki değişimleri fark ederek bu değişimlerle ilgili olarak merkezi sinir sistemine bilgi yollayan nörondur.

Motor nöron: Merkezi sinir sisteminde bulunan ve kasın kasılmasını ya da bir bezden salınım olmasını sağlayan nörondur.

İnternöron (ara nöron): Tamamen merkezi sinir sisteminde bulunan nörondur.

Nakleden internöronlar beynin bir bölgesindeki lokal internöron döngüsünü başka bir yerdekine bağlar. Bu bağlantılar sayesinde beyindeki nöron döngüleri algı, öğrenme, karar verme ve karmaşık davranışların kontrolü gibi bazı görevler için zorunlu işlevleri gerçekleştirirler. İnsan sinir sisteminde kaç tane nöron vardır? En bilinen tahmin yaklaşık 100 milyar olduğudur, ancak daha hepsini sayan olmamıştır.

Sinir sisteminin davranışı nasıl kontrol ettiğini anlamak için öncelikle onun bölümlerini ve sinir sistemini oluşturan hücreleri anlamalıyız. Bu bölüm hücrelerle ilgili olduğu için 3. bölümde anlatılacak olan sinir sisteminin bölümlerine aşina olmanıza gerek yoktur. Ancak, sinir sisteminin merkezi sinir sistemi ve periferik (çevresel) sinir sitemi olarak iki temel bölümden oluştuğunu bilmelisiniz. **Merkezi (Santral) sinir sistemi (MSS)** kafatası ve omurga kemikleri tarafından korunur, beyin ve omurilikten oluşur. **Periferik (çevresel) sinir sistemi (PSS)** ise bu kemiklerin dışında bulunur ve çoğunlukla duyu organları ve sinirlerden oluşur.

Sinir Sisteminin Hücreleri

Bu bölümün ilk kısmı sinir sisteminin en önemli hücreleri olan nöronlar ve destek hücrelerinin tanımlarına, merkezi sinir sistemindeki nöronlara ve vücudun diğer bölümleri arasında kimyasal bir izolasyon sağlayan kan-beyin bariyerine ayrıldı.

Nöronlar

Temel Yapısı

mypsychkit

Animasyon 2.1
Nöronlar ve Destek Hücreleri

Nöronlar (sinir hücreleri) sinir sisteminin işleyen ve bilgi transfer eden elemanlarıdır. Nöronlar yaptıkları özelleşmiş işlere göre farklı şekillerde ve çeşitlerde olabilir. Nöronların büyük bölümü birazdan belirtilecek dört farklı yapıya ya da bölgeye sahiptir: (1) hücre gövdesi ya da soma; (2) dendiritler; (3) akson; (4) terminal butonlar (*MyPsychKit 2.1, Neurons and Supporting Cells*'de ve bir sonraki bölümde sunulacak görsellerde bulunabilir.).

Soma (hücre gövdesi): Çekirdek ve hücrenin yaşamsal işlevlerini sağlayan mekanizmayı kapsar (Bkz. *Şekil 2.1.*). Şekli, farklı nöron çeşitlerine göre değişiklik gösterir.

Dendritler: Dendron Yunanca ağaç demektir ve nöronun dendritleri de ağaçlara bir hayli benzer (Bkz. *Şekil 2.1.*). Nöronlar iletişim halindedir ve dendritler bu mesajlarda önemli alıcılardır. Bir nörondan diğerine geçen mesajlar sinapslar aracılığıyla transfer edilir. Sinapslar mesajı yollayan hücrenin terminal butonlarıyla (daha sonra açıklanacak) mesajı alan hücrenin dendirit membranı ya da soma bölümü arasındaki birleşme yerleridir. (Sinaps kelimesi Yunanca bir araya gelmek anlamındaki *sunaptein*'den gelir) Sinapstaki iletişim tek yönlüdür: Terminal butondan diğer hücrenin membranına kadardır (Diğer tüm genel kurallar gibi bu kuralın da istisnaları vardır. 4. bölümde göreceğimiz gibi bazı sinapslar bilgileri her iki yöne de aktarabilir.).

Akson: Genellikle miyelin kılıfıyla kaplı uzun ince bir tüptür (miyelin kılıfı daha sonra açıklanacak) akson bilgiyi hücre gövdesinden terminal butonlara taşır(Bkz. *Şekil 2.1.*). Aksonun taşıdığı temel mesaja *aksiyon potansiyeli* denir. Bu işlev önemlidir ve detaylı bir şekilde bölümün ilerleyen kısımlarında açıklanacaktır. Şimdilik, aksiyon potansiyelinin kısaca hücre gövdesinin yanındaki aksonun sonundan başlayan ve terminal butonlara doğru ilerleyen bir elektriksel/kimyasal olay olduğunu bilmek yeterli olacaktır. Aksiyon potansiyeli kısa bir nabız atımı gibidir; herhangi bir aksondaki aksiyon potansiyeli her zaman aynı ölçüde ve

Merkezi Sinir Sistemi (MSS): Beyinden ve omurilikten oluşur.

Periferik (Çevresel) Sinir Sistemi (PSS): Sinir sisteminin beyin ve omurilik dışındaki, beyine ve omuriliğe bağlanan sinirlerden oluşan bölümü.

Soma: Çekirdeği de kapsayan nöronun hücre gövdesi.

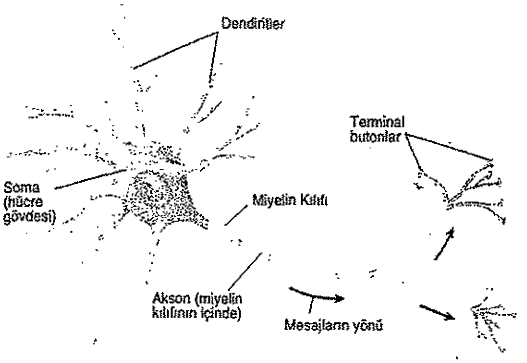
Dendirit: Dallanmış, ağaca benzeyen, nöronun gövdesine bağlı ve diğer nöronun terminal butonlarından bilgi alan yapı.

Sinaps: Aksonun terminal butonuyla diğer nöronun membranı arasındaki birleşme yeri.

Akson: Nöronun gövdesinden, terminal butonuna kadar bilgi taşıyan, uzun, ince ve silindir şeklindeki yapı.

ŞEKİL 2.1

Bir Multipolar (Çok Kutuplu) Nöronun Temel Bölümleri



Çok Kutuplu (Multipolar) nöron: Somasında (gövdesinde) bir akson ve çok sayıda dendirit bulunan nöron.

İki Kutuplu (Bipolar) nöron: Somasında bir akson ve bir dendirit bulunan nöron.

Tek Kutuplu (Unipolar) nöron: Somasına bağlı, ikiye ayrılan ve biri duyusal bilgi alırken diğeri bilgiyi merkezi sinir sistemine yollayan, bir aksonu olan nöron.

süreededir. Bu potansiyel aksonun dallarına ulaştığı noktada, bölünür ancak ölçüsünü kaybetmez. Her dal *tam –gücüyle* bir aksiyon potansiyeli alır.

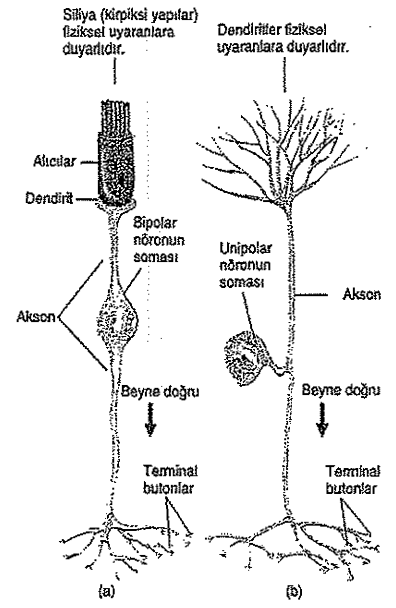
Dendritler gibi aksonların dalları da farklı şekillerdedir. Üç temel nöron tipi aksonlarının ve dendritlerinin somadan çıkışlarındaki yollara göre sınıflanır. Şekil 2.1.'de gösterilen tipteki nöron, merkezi sinir sisteminde en çok bulunanıdır: Bu nörona **multipolar nöron** denir. Bu tip nöronda somatik membran yalnız bir akson çıkışı verirken, birçok dendirit ağacına sahiptir. **Bipolar nöronlar** somanın farklı yönlerinde olmak üzere bir akson ve bir dendirit ağacına çıkış verir (Bkz. *Şekil 2.2a.*). Bipolar nöronlar genellikle duyusal nöronlardır ki bu onların dendritlerinin çevrede meydana gelen olayları saptayıp bu olaylarla ilgili bilgileri merkezi sinir sistemine iletiklerini gösterir.

Üçüncü tip sinir hücreleri **unipolar nöronlardır.** Bu nöronların somadan çıkan ve kısa mesafede ayrılan yalnızca bir sapı vardır (Bkz. *Şekil 2.2b.*). Unipolar nöronlar bipolar nöronlar gibi duyusal bilgiyi merkezi sinir sistemine taşır. Merkezi sinir sistemi dışındaki dallanmalar (arborizasyonlar) dendritlerde, merkezi sinir sistemi içindeki dallanmalarsa terminal butonlarda biter. Unipolar nöronların çoğunun dendritleri dokunma, ısı değişimi ve deriyi etkileyen diğer duyusal olayları saptar. Diğer unipolar nöronlar ise eklem yerleri, kaslar ve iç organlardaki olayları saptar.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) vücudun geri kalanıyla iletişimini beyin ve omurilikteki sinirler aracılığıyla sağlar. Sinirler tümü koruyucu ve dayanıklı bir şekilde korunan binlerce liften oluşan demetlerdir. Mikroskop altında sinirler telefon kablosuna benzeyen tel demetleri gibi görünür (Bkz. Şekil *2.3.*). Tıpkı telefon kablolarındaki tek bir tel gibi sinir lifleri de duyu organından beyne ya da beyinden bir kasa ya da beze sinir boyunca mesajı taşır.

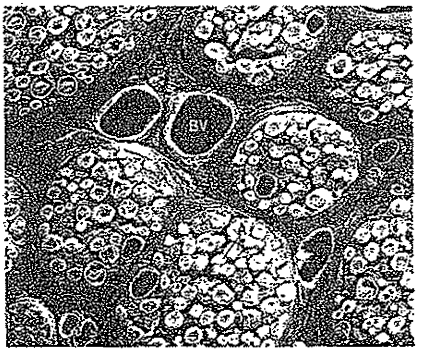
ŞEKİL 2.2

Nöronlar: Bu resimde (a) genellikle duyu sisteminde (örneğin, görme ve işitmede) bulunan bir bipolar nöron ve (b) somatosensori sistemde (dokunma, acı duyuları gibi) bulunan bir unipolar nöron gösterilmektedir.



ŞEKİL 2.3

Sinirler: Sinir, bir kılıfla kaplı bir demet sinir hücresinin bir araya gelmesiyle oluşan sinir liflerinden (aksonlarından) oluşur.
BV = kan damarı; A = bireysel aksonlar



Kaynak; *Tissue and Organs:* Richard G. Kessel ve Randy H. Kardon tarafından Elektron Mikroskopu Taranmaları Bir Metin-Atlas. Telif Hakkı 1979 W. H. Freeman. Yazarlardan izin alınarak basılmıştır.

Terminal Butonlar: Aksonların büyük bir bölümü birçok kere bölünür ve dallanır. İnce dalların ucunda **terminal butonlar** denilen küçük yumrular bulunur (bazı sinirbilimciler bu kelime yerine Fransızca orijinali olan *butonu* kullanmayı tercih ederken, bazıları da basitçe terminaller kelimesini kullanır). Terminal butonların çok özel bir işlevi vardır: Akson boyunca gelen bir aksiyon potansiyeli terminal butonlara ulaştığında, terminal butonlar **nörotransmitter** denilen kimyasalları salıverir. Bu kimyasallar (MSS'inde birçok farklı türü mevcuttur) onları alan hücreyi ya uyarır (excites) ya da ketler (inhibits) ve böylelikle bu aksonda aksiyon potansiyeli oluşup oluşmayacağını belirlemeye yardımcı olur. Bu sürecin detayları bu bölümün devamında açıklanacaktır.

Tek bir nöron diğer nöronun aksonundaki terminal butonlardan bilgiyi alır ve kendi aksonunun terminal butonları diğer nöronlarla sinapslar oluşturur. Bir nöron düzinelerce ya da yüzlerce başka nörondan ki bu nöronlar büyük sayıda sinaptik bağlantı oluşturabilir, bilgi alabilir. Şekil 2.4'de bu bağlantıların doğası resmedilmiştir. Gördüğünüz gibi, terminal butonlar somada ya da dendiritlerin membranında sinapslar oluşturmuştur (Bkz. *Şekil 2.4.*).

Terminal buton: Aksonun dallarının en sonunda bulunan, diğer nöronla sinaps oluşturan ve diğer nörona bilgi yollayan tomurcuk şeklindeki yapı.

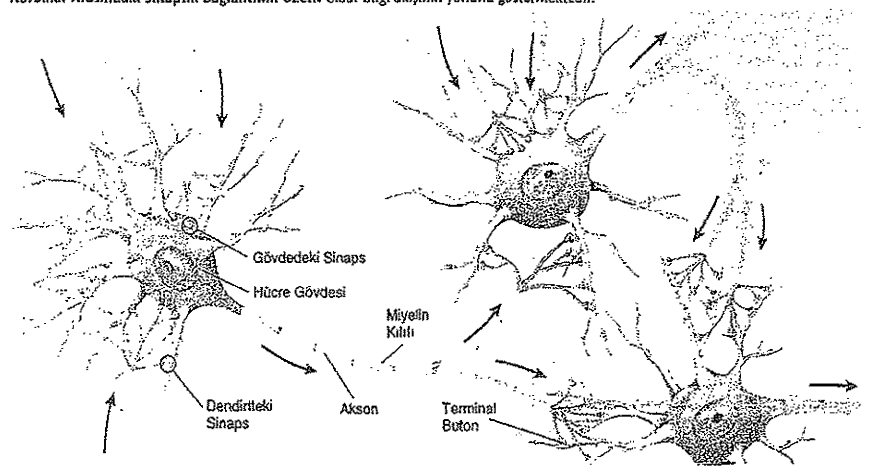
Nörotransmitter: Diğer nöron üzerinde ketleyici ya da uyarıcı etkisi olan, terminal buton tarafından salınan kimyasal.

İç Yapılar

Şekil 2.5 tipik bir multipolar nöronun içyapısını göstermektedir (Bkz. *Şekil 2.5.*). Membran hücrenin sınırını oluşturmaktadır. Membran çift katmanlı lipit(yağ benzeri) moleküllerinden oluşmaktadır. Membranın içinde özel fonksiyonları olan çeşitli protein molekülleri gömülüdür. Bazı proteinler hücre dışındaki maddeleri (hormonlar gibi) saptar ve bu maddelerin var olduğu bilgisini hücrenin içine bildirir. Diğer proteinler, hücre içine girişi bazı maddelerin içeri girmesine izin vererek, bazılarınınsa girmesine engel olarak kontrol eder. Bazı taşıyıcı proteinlerse bunu yaparken kendileri aktif olarak belli molekülleri hücrenin içine ya da dışına taşırlar.

ŞEKİL 2.4

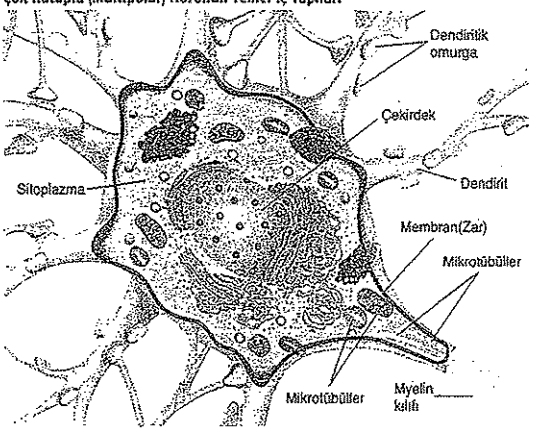
Nöronlar Arasındaki Sinaptik Bağlantının Özeti: Oklar bilgi akışının yönünü göstermektedir.



Nöronun membranında bulunan proteinler bilginin iletilmesinde önemli oldukları için bu proteinlerin özellikleri daha detaylı bir şekilde daha sonra tartışılacaktır.

Hücre, vücudun özelleşmiş organları kapsaması gibi küçük özelleşmiş yapıları içeren **sitoplazma** denen jölemsi bir maddeyle doludur. Bu yapılardan **mitokondri** glikoz gibi besinleri parçalayarak hücreye işlevlerini gerçekleştirmesi için gereken enerjiyi sağlar. Mitokondri tüm hücre boyunca enerji kaynağı olarak kullanılan **adenozin trifosfat** (ATP) kimyasalını üretir. Çok çok uzun zaman önce mitokondriler büyük hücrelere geçebilen tek yaşayan organizmalardı. Ev sahiplerine göre enerjiyi çok daha verimli ayrıştırabildiklerinden, bu hücrelere faydalı oldular ve sonunda onların kalıcı parçaları oldular. Mitokondriler hala kendi genetik bilgilerini taşıyarak içinde yaşadıkları hücrelerden bağımsız olarak bölünürler. Mitokondrilerimizi kahtımsal olarak annelerimizden alırız; babadan gelen spermler döllediklerı yumurtalardaki mitokondrilere herhangi bir katkı yapmazlar.

ŞEKİL 2.5
Çok Kutuplu (Multipolar) Nöronun Temel İç Yapıları



Hücrenin derinliklerinde **çekirdek** (nucleus) bulunur (nucleus Latincede kabuklu yemiş anlamına gelir). Çekirdek kromozomları ihtiva eder. Kromozomlar muhtemelen daha önce de duyduğunuz üzere uzun **deoksiribonükleik asit** (DNA) dizilerinden oluşur. Kromozomların çok önemli bir işlevi vardır: Protein yapmak için gerekli reçeteleri içeririler. Kromozomların her bir protein için reçeteye sahip olan kısımlarına **gen** denir.

Proteinler hücre işlevi açısından önemlidir. Eğer bir doku kültüründe yetişen bir nöron artıcıya maruz kalırsa lipit zarı (membranı) ve hücrenin içinin büyük bir bölümü çözülür ve yalnızca çözülmeyene protein dizileri matrisi kalır. Bu matrise sitoskeleton ya da hücre iskeleti denir ve nörona şeklini verir. Hücre iskeleti çeşitli türdeki protein dizilerinin birbirine bağlanması ve bağlı kütlelerle oluşur.

Proteinler yapıyı oluşturmak yanında enzim olarak da görev yapar. Enzimler hücrelerin çöpçatanları ya da boşanma hâkimleri olarak da düşünülebilir: Belli moleküllerin birleşmesini ya da ayrılmasını sağlarlar. Böylelikle enzimler hücredeki işlenmemiş materyallere ne yapılacağını ve hangi moleküllerin işlenmeyeceğini belirlerler.

Proteinler aynı zamanda hücre içi madde naklinde de görev yaparlar. Aksonlar çaplarına ve çıktıkları somalara göre fazlasıyla uzun olabilirler. Örneğin insandaki en uzun akson ayaktan beyindeki üssüne kadar uzanır. Terminal butonlar yalnızca somada üretilen bazı maddeler ihtiyaç duyduklarında bu maddeleri hızlı ve etkin bir şekilde aksoplazma (aksonun sitoplazması) boyunca taşıyacak bir sisteme gereksinim duyarlar. Bu sistem **aksoplazmik taşıma** maddelerin aksonun bir ucundan diğerine sevk edilmesini gerektiren aktif bir süreçtir. Bu taşıma çukur küreler etrafındaki on üç filamanla demet oluşturan **mikrotübül** denilen uzun protein dizileriyle başarılır. Mikrotübüller tren rayları döşer gibi maddelerin taşınmasına rehberlik ederler. Somadan (sinir gövdesinden) aksondaki terminal butona doğru gerçekleşen taşımaya *anterograd* aksoplazmik taşıma denir (antero- öne doğru demektir). *Retrograd* aksoplazmik taşıma ise maddelerin terminal butonlardan somaya geriye doğru taşınmasıdır (Retro- geriye doğru demektir). Anterograd aksoplazmik taşıma dikkat çekici bir biçimde günde 500 mm kadar hızlıdır. Retrograd

Membran (zar): Temelde lipit moleküllerinden oluşan, hücrenin dış sınırlarını belirleyen ve aynı zamanda hücre organellerinin çoğunu oluşturan yapı.

Sitoplazma: Hücrenin içini kaplayan yarı sıvı yapışkan madde.

Mitokondri: Besinlerden enerji elde etmekle sorumlu organel.

Adenozin trifosfat (ATP): Hücresel enerji metabolizması için öncelikli öneme sahip, bölünmesiyle enerji ortaya çıkan molekül.

Çekirdek: Kromozomları barındıran, hücrenin merkezindeki yapıdır.

Kromozom: Genetik bilgiyi taşıyan, çekirdekte bulunan, diğer proteinlerle birleşik DNA dizisi.

Deoksiribonükleik asit (DNA): İki bağlı sarmal ve onlara bağlı proteinlerden oluşan, uzun, karmaşık, makro molekül. DNA dizileri kromozomları oluşturur.

aksoplazmik taşıma ise ancak yaklaşık yarısı kadar hızlıdır. Bu iki tür taşıma için de gerekli olan enerji mitokondride üretilen ATP tarafından sağlanır.

Destekleyici Hücreler

Nöronlar merkezi sinir sistemi (MSS)'nin yaklaşık yarısı kadarını kapsar. Geriye kalan bölüm çeşitli destekleyici hücrelerden oluşur. Nöronların metabolizma oranının çok yüksek olması ve besin saklama olanağının olmaması sürekli besin ve oksijen sağlanmasının gerekliliğini aksi takdirde nöronların hızlıca öleceğini gösterir. Bu nedenle nöronları destekleyen ve koruyan hücreler varoluşumuz açısından çok önemlidir.

Glia

Merkezi sinir sisteminin en önemli destekleyici hücreleri *nöroglia*, ya da nöron yapışkanları (neuro glue) olarak da adlandırılabilecek hücrelerdir. Glialar (glial hücreler de denir) gerçekten de MSS'ni bir arada tutar ama bundan daha fazlasını da yaparlar. Nöronlar varlıklarını çok korumalı bir şekilde sürdürür; nöronlar fiziksel ve kimyasal olarak vücudun geri kalanından glial hücreler tarafından ayrılır. Glial hücreler nöronları çevreler ve tutarlar, besin sağlamalarını kontrol ederler, diğer nöronlarla gerçekleştirilen nöral iletişimin karışmaması için yalıtım sağlarlar; yaralanma ya da bir hastalık sonucu ölmüş nöronları yok ederler.

MSS'nde her biri özel bir rol oynayan faklı üpte glial hücreler mevcuttur. En önemli üç tanesi *astrositler, oligodendrositler* ve *mikroglialardır*. **Astrosit** 'yıldız hücre' demektir ve bu isim bu hücrelerin şeklini tarif eder. Astrositler(ya da astroglialar) nöronlara fiziksel destek verir ve beyindeki nöron enkazlarını temizler. Nöronların işlevlerini yerine getirebilmeleri için gerekli bazı kimyasalları üretirler. Nöronların çevresindeki kimyasal bileşenlerin kontrol edilmesine, yoğunluklarının belli kritik seviyelerde bulunmasının sağlanmasına; maddeleri alarak ya da bırakarak aktif bir şekilde katkı sağlarlar. Son olarak, astrositler nöronların besin sağlamasına da yardımcı olur.

Bazı astrositlerin uzantıları (yıldızların kolları) kan damarlarının etrafını çevreler, bazılarının uzantılarında nöronların bir bölümünü çevreler; yani somatik ve dendiritik membranların büyük bir bölümü astrositlerle çevrilidir. Bulgular, astrositlerin besinleri kapiller damarlardan alarak depoladıklarını ve nöronların ihtiyacı olduğunda salıverdiklerini göstermektedir (Tsacopoulosand Magisteri,1996; Magistretti ve ark., 1999; Brown, Tekkök ve Ransom, 2003). Kimyasalların nörona taşınmasının yanında astrositler nöronların yerinde kalmasına hizmet eden matrikslerdir. Bu hücreler aynı zamanda terminal butonlardan salınan nörotransmitterlerin yayılmasını sinapsları çevreleyip izole ederek sınırlarlar (Bkz. *Şekil 2.6.*).

Merkezi sinir sisteminde hücreler öldüğünde belli türdeki astrositler ölü doku temizleme görevini yerine getirirler. Bu hücreler MSS'de dolaşabilir; uzuvlarını uzatıp geriye çekebilir(pseudopodia, ya da 'yalancı ayak') amiplerin yaptığı gibi kayarlar. Bu astrositler ölü hücrenin döküntülerinin bir parçasına ulaşığında kendilerini bu parçaya doğru itip tamamen kaplar ve sindirirler. Bu sürece *fagositosis* (phagein, 'yemek'; kutos, 'hücre') adı verilir. Eğer temizlenecek belli bir oranda hasarlı hücre varsa, astrositler bölünerek bu işlemi yapacak yeteri kadar hücreyi oluştururlar. Ölü doku ortadan kaldırıldıktan sonra geriye astrositlerin boş alanı doldurulması kalır ve özelleşmiş bir çeşit astrosit skar dokusu oluşturarak bu alanı kaplar.

Oligodendirositlerin temel işlevi aksonların büyük bölümünü diğerinden ayıran **miyelin kılıfını** üretmek ve aksonlara destek sağlamaktır (çok küçük aksonlar miyelinsizdir ve kılıfları yoktur). Miyelin'in % 80'i lipit ve % 20'si proteinden oluşur, oligodendirositlerde üretilir ve aksonu saran bir tüp formundadır. Bu tüp devam eden bir kılıf şeklinde değildir, daha çok aralarında yaklaşık 1 mm uzunluğundaki küçük (1-2µm) kılıfsız akson parçalarından oluşan serilerden oluşur (bir *mikrometre* µm ile gösterilir, metrenin milyonda biri ya da milimetrenin binde

Gen: Bir ya da daha fazla proteinin sentezini yönlendiren kromozomun işlevsel birimi (Bkz. sayfa 29).

Sitoskleton (hücre iskeleti): Birbirine bağlı ve hücreye şeklini veren birbirine yapışık bir form oluşturan mikrotübül ve diğer protein lifleri (Bkz. sayfa 29).

Enzim: Maddeleri parçalayan ya da bir araya getiren bir kimyasal reaksiyonu kontrol eden bir molekül (Bkz. sayfa 29).

Aksoplazmik taşınma: maddelerin akson boyunca uzanan mikrotübüller boyunca ilerlemesini sağlayan aktif süreç (Bkz. sayfa 29).

Mikrotübül: Boş bir çekirdeğin etrafını saran protein demetlerinden oluşan uzun bir tüp: Hücreiskeletinin bir parçasıdır ve hücre içinde maddelerin bir yerden bir yere taşınmasına katkıda bulunur (Bkz. sayfa 29).

Glia: Merkezi sinir sistemin destek hücreleri.

Astrosit: Merkezi sinir sistemi nöronlarına destek, besin ve diğer maddeleri sağlayan ve hücre dışı sıvının kimyasal bileşimini düzenleyen bir glial hücre tipi.

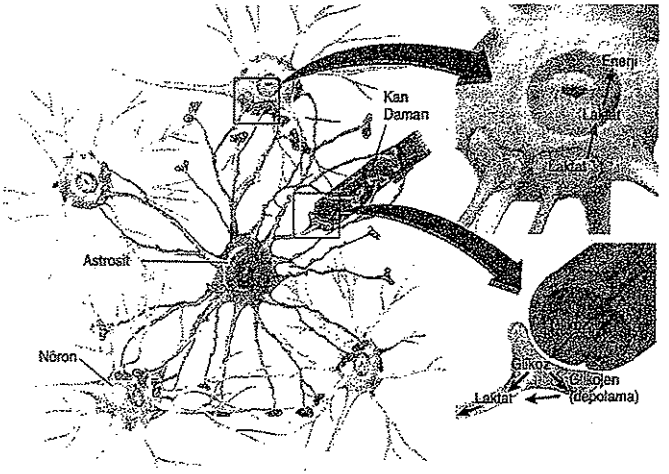
Fagositoziz: Hücresel yıkımın ortaya çıkardığı ölü doku ve diğer hücrelerin hücreler tarafından kaplanıp sindirilmesi süreci.

Oligodendrosit: Merkezi sinir sisteminde miyelin kılıfını yapan glial hücre tipi.

Miyelin kılıfı: Bitişik diğer aksonlardan gelen mesajlarına karışmasını önleyecek şekilde aksonları çevreleyen ve yalıtan bir kılıf.

ŞEKİL 2.6

Astrositlerin Şekilleri ve Yerleri: Astrositler kılcal damarları ve merkezi sinir sistemindeki nöronları çevrelerler.



biridir). Aksonun çıplak kısmına kâşifinin adıyla **Ranvier Boğumu** denir. Miyelinli akson uzun boncuk dizilerine benzer (aslında bu boncuklar enlerinin yaklaşık olarak sekiz katı uzunluğunda uzamışlardır).

Bir oligodendrosit 50 segment miyelin üretebilir. MSS'nin gelişimi sırasında, oligodendrositler kürek ucu şekline benzeyen formları biçimlendirirler. Her biri kürek şeklindeki çıkıntı kendini aksonun segmentinde birçok kez katlayarak miyelinin katmanlarını oluşturur. Böylece, her bir kürek ucu aksonun miyelin kılıflı segmentini oluşturur (Bkz. *Şekil 2.7* ve *2.8a.*).

İsminden de anlaşılacağı gibi **mikroglialar** en küçük glia hücreleridir. Bazı tip astrositler ve fagositlerin yaptığı gibi ölü ya da ölmek üzere olan nöronları parçalayıp yutarlar. Bunun yanında beyindeki bağışıklık sisteminin bir temsilcisi olarak beyni istilacı mikroorganizmalara karşı korurlar. En temel sorumlulukları ise beyin hasarına karşı inflamatuvar reaksiyon oluşturmaktır.

Dr. C., kalp krizinden öldüğünde yaklaşık 20 senedir multipl skleroz hastalığıyla yaşayan emekli bir nörologdu. 23 yıl önce eşiyle birlikte en sevdikleri restorandaki bir akşam yemeğindeydiler. Restorandan ayrılırken sendelediği; neredeyse düşüyordu. Eşi şakacı bir şekilde 'Hayatım, o son kadeh şarabı içmemeliydin' dedi. Şakaya karşılık gülümsedi, ancak o daha iyi biliyordu ki sakarlığının nedeni yemeğin yanında içtiği iki kadeh şarap değildi. Birden daha önceden fark etmesi gereken belirtileri yok saydığını fark etti.

Sonraki gün meslektaşlarından biriyle durumunu değerlendirdiğinde, o da onun teşhisinin muhtemelen doğru olduğuna katıldı: belirtileri multipl skleroza uyuyordu. Geçici çift görme problemleri vardı, bazen ayaklarında titremeler oluyordu ve sağ elinde bazen karıncalanma hissini fark ediyordu. Bu belirtilerden hiçbiri ciddi değildi ve yalnızca kısa süreliydi ve o da onları yok saydı. Belki de kendisini kandırarak onların önemli olmadığını düşündü.

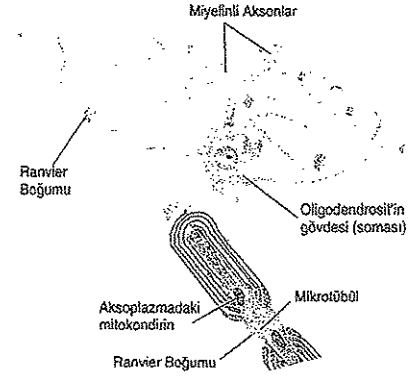
Dr. C.'nin ölümünden birkaç hafta sonra, bir grup tıp öğrencisi ve nörolog tıp fakültesinde otopsi için bir araya geldiler. Okulun nöropatolojisti Dr. D.'nin beynin ve omuriliğin bulunduğu çelik tepsiyi gösterdi.

Ranvier boğumu: Schwann Hücreleri ya da Oligodendroglia arasındaki bölüşük miyelinli aksonun çıplak kısmı.

Mikroglia: Fagositler gibi beyni istilacı mikroorganizmalara karşı koruyan en küçük glial hücrelerdir.

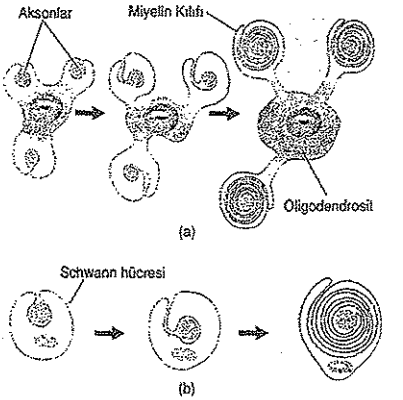
ŞEKİL 2.7

Oligodendirosit: Oligodendirosit merkezi sinir sisteminde birçok aksonu saran miyelini oluşturur. Her bir hücre aksondaki birçok bitişik kısmın bir tanesini oluşturur.



ŞEKİL 2.8

Miyelin'in Oluşumu: Gelişim sırasında bir oligodendrosit ya da tüm bir Schwann hücresi sıkıca bir aksonunu etrafında çevrilerek bir segment(kısım) miyelin kılıfını oluşturur: (a) oligodendrosit (b) Schwann Hücresi



'Bunlar Dr. C.' ye ait' dedi. 'Birkaç yıl önce organlarını tıp fakültesine bağışladı'. Herkes kişisel olarak tanımasalar da adını duydukları değerli klinisyen ve hocanın beynine daha yakından baktı. Dr. D. dinleyenleri MRI görüntülerinin asılı olduğu ışıklı kutuların yanına götürdü. Görüntü üzerindeki bazı beyaz noktaları işaret etti. 'Bu görüntü açıkça bazı beyaz cevher lezyonlarını gösteriyor, ancak bunlar altı ay sonra çekilen görüntüde görünmüyorlar. Ve bir tane daha var ama o da daha sonrakinde yok. Bağışıklık sistemi o noktadaki miyelin kılıflarına saldırmış ve glial hücreler enkazı temizlemiş. MRI bu yüzden lezyonu göstermiyor ama artık aksonlar mesajlarını iletemiyor.'

Dr. C.'nin beynini alan doktor birkaç kesit aldı. Kesitlerden birini aldı 'Burada, gördünüz mü?' diye sorarak beyaz cevher bandındaki rengi değişmiş bir lekeyi gösterdi. 'Bu bir sklerik plak – çevresini kaplayan dokudan daha sert olan bir parça. Bunlardan beyin ve omurilik boyunca çok fazla var ve bu nedenle hastalığa multipl skleroz deniyor.' Daha sonra omuriliği alarak omurilik boyunca baş ve işaret parmağıyla omuriliği taradı ve durup, 'evet, bir plak da tam olarak burada hissediyorum' dedi.

Dr. D. daha sonra omuriliği bırakarak 'Kim bana bu hastalığın etiyolojisini anlatabilir?' dedi.

Bir öğrenci şunları söyledi: "Bir oto bağışıklık sistemi (otoimmün sistem) hastalığıdır. Bağışıklık sistemi hassaslaşır ve kendi vücudunun miyelin proteinine zaman zaman saldırır, bu da çeşitli nörolojik belirtilere neden olur. Bazıları çocuklukta geçirilen viral bir enfeksiyon hastalığının bağışıklık sistemi tarafından proteinlerin yabancı maddeler olarak görülmesine yol açtığını söylemektedirler."

"Bu doğru."dedi Dr. D. "Multipl sklerozun teşhisindeki temel ölçüt zamana ve farklı alanlara yayılan nörolojik belirtilerdir. Bu belirtilen hepsi bir arada gözlenmez; bunlar sinir siteminin çok farklı bölümlerindeki farklı hasarlar nedeniyle ortaya çıkarlar ve bu da bize onların felç (stroke) sonucu olmadığını gösterir."

Schwann Hücreleri

Schwann hücresi: Çevresel sinir sistemindeki miyelinli aksonu çevreleyen ve miyelin kılıfı kısmı oluşturan hücredir.

Merkezi sinir sisteminde oligodendirositler aksonları destekler ve miyelin üretirler. Çevresel sinir sistemi'nde (periferik sinir sistemi) ise **Schwann hücreleri** aynı işlevi üstlenir. Çevresel Sinir Sistemi'nde (ÇSS) aksonların büyük bir bölümü miyelinlidir. Miyelin kılıfı MSS'ndeki gibi kısımlar (segmentler) halindedir,

her kısım aksonun etrafını birçok kez saran bir Schwann hücresinden oluşur. MSS' inde oligodendirositler birçok kürek ucu şeklini, birçok aksonun etrafını biçimlendirerek büyütürlerdi. ÇSS'de ise Schwann hücreleri yalnızca bir akson için miyelin sağlarlar ve tüm Schwann hücresi, yani yalnızca bir bölümü değil, aksonu kapsar (Bkz. *Şekil 2.8b.*).

MSS'deki oligodendirositlerle ÇSS'deki Schwann hücreleri arasındaki önemli fark üretükleri miyelin proteininin kimyasal yapısıdır. Multipl skleroz hastalarının bağışıklık sistemi yalnızca oligodendirositlerin ürettiği miyelin proteinine saldırırlar, çevresel sinir sisteminin miyelinleri ise kurtulurlar.

Kan-Beyin Bariyeri

Yaklaşık yüz yıl önce Paul Ehrlich, yaptığı bir deneyde mavi bir renklendirici maddeyi hayvan dolaşım sistemine enjekte etmiştir. Bunun sonucunda beyin ve omurilik dışında bütün dokular mavi rengi almıştır. Bununla beraber, aynı renklendirici beynin sıvı dolu ventriküllerine enjekte edildiğinde mavi renk MSS boyunca yayılmaktadır (Bradbury, 1979). İşte bu deney bizlere kan ve beyin hücrelerini çevreleyen sıvı arasında bir bariyer olduğunu göstermektedir; **kan-beyin bariyeri.**

Bazı maddeler kan-beyin bariyerini geçmeyi başarabilirler bazıları da bu bariyeri aşamaz. Böylelikle bunlara *seçici geçirgen/permeable* denir (Latincede *per* "arasından" ve *meare "geçmek"*). Vücudun çoğunluğunda kılcallar boyu dizilmiş hücreler birbirlerine tamamen sıkı bir şekilde geçmezler. Aralarında küçük boşluklar bulunur, böylece kan plazması ve vücut hücrelerini saran kılcalların dışındaki sıvı arasında rahat bir madde alışverişi vukuu bulur. Merkezi sinir sisteminde kılcalların bu boşluklara ihtiyaçları olur. İşte bu yüzden birçok madde kanı terk edemez. Böylece beyindeki kılcalların duvarları kan-beyin bariyerini oluştururlar (Bkz. *Şekil 2.9.*). Diğer maddeler ise aktif bir şekilde bazı özel proteinler tarafından kılcal damar duvarlarından taşınırlar. Örneğin Glikoz taşıyıcıları beyine yakıtını taşımaktadırlar ve diğer taşıyıcılar beyni toksik anklarından arındırmaktadırlar (Rubbin and Staddon, 1999).



Deri üzerinden etki eden dokunma, ısı değişimi, acı ve diğer duyusal olaylar unipolar (tek kutuplu) nöronların dendiritleri sayesinde fark edilir.

Kan-beyin bariyeri: Beynin kılcal damarların duvarlarındaki hücreler tarafından üretilen kan ve beyin arasındaki yarı geçirgen engel.

Postrema bölgesi: Medulada kan beyin-omurilik sıvısı arasındaki engelin en zayıf olduğu, zehirli maddelerin bulunduğu ve kusmayı başlatan alan.

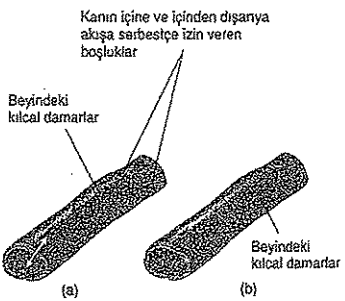
Peki, kan-beyin bariyerinin görevi nedir? Gördüğümüz üzere, beyindeki bir yerden başka bir yere olan bilgi aktarımı nöronlar arası maddelerle ve onları çevreleyen hücre dışı sıvı arasındaki ince bir dengeye bağlıdır. Eğer hücre dışı (ekstraselüler) sıvısı az dahi olsa bir değişime uğrarsa bilgi aktarımı bozulacaktır bu da beynin işlevinin bozulması demektir.

Kan-beyin bariyerinin mevcudiyeti ise bu sıvının birleşimini daha rahat kontrol etmeye yarar. Ayrıca yediğimiz çoğu besin de kimyevi bileşenler içerir, bunlar da nöronlar arası bilgi taşınımına aracı olurlar. Kan-beyin bariyeri bu kimyasalların beyine ulaşmalarını engeller.

Kan-beyin bariyeri sinir sistemi içinde aynı şekilde yer almaz.Çoğu yerde oldukça geçirgen, başka yerde rahatça geçiş yapamayan maddelerin geçmesini sağlayabilirler. Örneğin; **postrema bölgesi** beynin kusmayı kontrol eden bir parçasıdır. Kan-beyin bariyeri burada oldukça zayıftır, bu bölgedeki nöronların kandaki toksik maddeleri bulmalarını sağlar. Mideden kan dolaşımına giren bir zehir böylelikle bu bölgeyi tetikleyerek kusmanın gerçekleşmesini sağlar. Şanslıysak vücut bu zehri mideden başka bölgelere fazla yayılmadan kusma yoluyla atabilir.

ŞEKİL 2.9

Kan-Beyin Bariyeri: Bu şekil (a) beyin dışındaki kılcal damarların duvarlarındaki hücrelerin maddeleri geçişlerine izin veren boşlukları olduğunu ve (b) beyindeki kılcal damarların duvarlarındaki hücrelerin ise sıkıca bağlı olduğunu gösteriyor.



Ara Özet

Sinir Sisteminin Hücreleri

Sinir sisteminin en önemli hücreleri nöronlardır. Merkezi sinir sistemi (MSS) beyin ve omurilikten oluşur; periferik sinir sistemi (PSS) sinirler ve bazı duyu organlarından oluşmaktadır.

Nöronlar 4 ana bölümden oluşmaktadır. Bunlar, soma (hücre gövdesi), akson, dendritler ve terminal butonlardır. Nöronlar bir nöronun terminal butonu ile diğerinin somatik ya da dendritik membranı arasında bağlantı noktaları olan sinapslar aracılığıyla haberleşirler. Bir aksiyon potansiyeli akson boyunca ilerlediğinde, terminal butonundan iletişim kurulan nöron üzerinde baskılayıcı veya uyarıcı etki yapan kimyasallar salınır. En sonunda, bu uyarıcı ve baskılayıcı sinapslar kas kasılması şeklinde olan davranışa neden olur.

Nöronlar bir membran (zar) la çevrili bir miktar berrak sitoplazma içerir. Membranda özel bazı maddeleri hücre içine ve dışına taşımak gibi özel işlevleri olan protein molekülleri gömülüdür. Çekirdek (nükleus) genetik bilgiyi taşır-vücudun yapabileceği bütün proteinlerin formüllerini içerir. Mikrotübüller ve diğer protein lifleri hücre iskeletini (cytoskeleton) oluşturur ve kimyasalların bir yerden bir yere taşınmasına yardım eder. Mitokondriler hücrenin besinlerden elde ettiği enerjiyi kullanarak kimyasal reaksiyonların çoğunun ortaya çıktığı yer olarak hizmet eder. Nöronlar santral sinir sisteminin glial hücreleri ve periferik sinir sisteminin destekleyici hücreleri ile desteklenir. MSS'inde astrositler beslenme ve destek sağlar, nöronu saran sıvının kompozisyonunu düzenler ve bir doku zedelenmesi olduğunda ölü dokuları uzaklaştırarak skar dokusunu oluşturur. Mikroglia immün(bağışıklık) sistemi temsil eden fagositlerdir. Oligodendritler aksonları çevreleyen bir madde olan miyelini şekillendirir ve miyelinsiz aksonları da desteklerler. PSS'inde destek ve miyelin Schwann hücreleri tarafından sağlanır. Organların çoğunda moleküller kılcal (kapiller) damarlar içindeki kan ve hücreleri yıkayan hücre dışı sıvı arasında serbestçe difüze olurlar. Moleküller kapiller hattında sıralanan hücreler arasındaki boşluklar yoluyla geçerler. MSS'deki kapiller damarların duvarlarında bu boşluklar oldukça azdır; sonuç olarak çok az madde kan –beyin bariyerini geçerek beyine geçebilir ve çıkabilir.

Düşündüren Sorular

Gerçekte hücrelerimizde bulunan mitokondriler orijinal olarak bizim çok uzaktan atalarımızın işaret ettiği iki ya da daha fazla tür arasındaki etkileşimle oluşan evrimle enfekte olmuş mikroorganizmalardır. Birçok tür içinde yaşayan başka tür organizmalar barındırmaktadır; gerçekte bağırsaklarımızdaki parazitler sağlığımız için gereklidir. Bazı mikroorganizmalar genetik bilgilerini değiştirebilir, bir canlı içinde iken başkasına uyum yapabilecek şekilde mutasyona uğrayabilirler. Bizim sinir sistemimizin hücrelerinin bazı özelliklerinin başka türlerden atalarımıza miras kalmış olması mümkün müdür?

Nöron İçi İletişim

Bu bölüm nöron içi iletişimin doğasını anlatmaktadır. Bir faaliyet oluşumunun nasıl hücre gövdesine gönderildiği, oradan aksona ve terminal butona nasıl aktarıldığını, bazı nörotransmitter salınımının gerekliliğini ayrıntılı bir şekilde dile getiriyor. Sinaptik iletişim yani nöronlar arası bilgi alışverişi ise bir sonraki bölümde detaylı bir şekilde anlatılacaktır. Bu bölümde görüldüğü gibi, bir aksiyon potansiyeli, çeşitli maddelerin akson içi ve aksonu saran sıvı arasındaki hareketlerini düzenleyen aksonun zarındaki bir dizi değişimden oluşur. Bu değişimler sonucu elektrik akımı üretilir (*MypsychKit 2.2: Aksiyon potansiyeli*, aşağıdaki bölümün bilgilerini açıklamaktadır.).

mypsychkit

Animasyon 2.2
Aksiyon Potansiyeli

Nöral İletişim: Genel Bakış

Aksiyon potansiyellerini anlatmaya başlamadan önce isterseniz tekrar geriye dönüp nöronların bir davranışı nasıl oluşturduklarını inceleyelim. İncelemelerimize üç nöron ve geri çekme refleksini kontrol eden bir kasın basit yapılarını inceleyerek başlayalım. Sonraki iki şekilde (ve basit nöral döngüleri gösteren diğer şekillerde) mutipolar nöronlar en sade şekilde çok yönlü yıldızlar olarak çizilmişlerdir. Bu yıldızlardaki noktalar dendritleri temsil etmektedir ve aksonun son kısmında sadece bir ya da iki terminal buton gösterilmiştir. Bu örnekteki duyu nöronu acı

uyarımını ayırt etmektedir. Eğer bunların dendiritlere zarar verici bir uyaran (mesela sıcak bir cisme dokunmak gibi) tarafından uyarılırlarsa eksene bilgi yollayarak omuriliktekı terminal butonları harekete geçirirler (Bu hücrenin tek kutuplu bir nöron olduğunu hemen anlayacaksınız. Bkz. *Şekil 2.10.*). Duyu nöronlarının terminal butonları aranöron harekete geçiren bir nörotransmitter salgılarlar böylece kendi aksonuna mesajları ulaştırmış olur. İnternöronların terminal butonları motor nöronları harekete geçiren kendi aksonuna mesajlar yollayan bir nörotransmitter serbest bırakırlar.Motor nöronun aksonu kendi nörotransmitterlerini salgılayarak kas hücrelerini harekete geçirip elin sıcak nesneden çekilmesini tetiklerler (Bkz. *Şekil 2.10.*).

Şimdiye kadar uyarıcı etkileri olan sinapsları gördük. Şimdiyse işleri biraz daha karmaşıklaştırarak ketleyici sinapsların etkilerini görelim. Farzedelim ki güveci ocaktan aldınız. Güveci masaya koymak için elinize alıp masaya doğru ilerlediğinizde sıcaklık ince tutacaklardan iyice hissedilir duruma gelir. Sıcak güvecin sebep olduğu acı geriçekilme refleksini tetiklerken, güveci yere bırakma hissini uyandırır ama siz onu masaya kadar götürebilmek için dayanırsınız ve masaya ulaştırırsınız. Peki, geriçekilme refleksini engelleyip sizin güveci koridorda yere düşürmenizi engelleyen şey nedir?

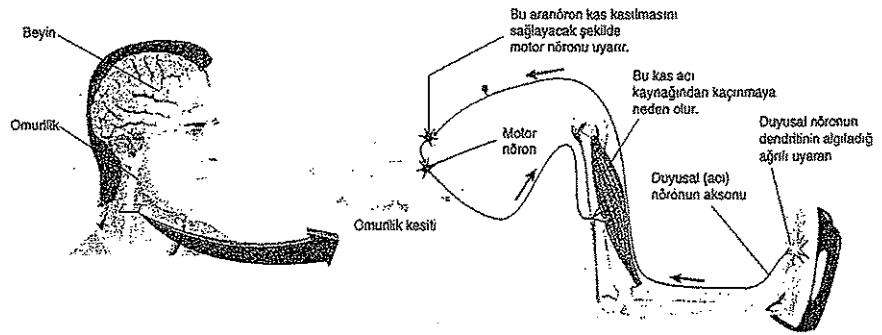
Sıcak güvecin verdiği acı, kişinin elini güveçten çekmesine neden olacak şekilde motor nöronlardaki uyarıcı sinaps aktivitesini arttırır. Bununla birlikte, bu eksitasyon bir diğer kaynaktan yani beyinden gelen *inhibisyon (ketleme)* ile karşılanır. Beyin eğer güveç yere düşürülürse nasıl bir felaket olacağını bilen nöral döngüye sahiptir. Bu nöral döngüler güveci düşürmenize neden olacak çekilme refleksini önleyen bilgiyi omuriliğe gönderir.

Şekil 2.11 bu bilginin omuriliğe nasıl ulaştığını göstermektedir. Görüldüğü gibi, beyindeki bir nörondan çıkan akson terminal butonunun baskılayıcı bir aranöron ile sinaps yaptığı yer olan omuriliğe ulaşır. Beyindeki bir nöron aktive olduğunda, terminal butonları bu ketleyici aranöronu uyarır. Bu aranöron motor nöronun aktivitesini azaltan ve geriçekilme refleksini bloke eden bir ketleyici nörotransmitteri serbest bırakır. Bu döngü iki yarışan eğilim arasındaki bir yarışma örneğidir: Güveci tutmak ve bırakmak (Bkz. *Şekil 2.11.*).

Tabii ki refleksler bu açıklamadan daha karmaşıkur ve onları engelleyen mekanizma da bundan daha fazlasıdır. Bu sürece binlerce nöron katılır. Çoğunu temsilen Şekil 2.11'de beş nöron gösterilmiştir.

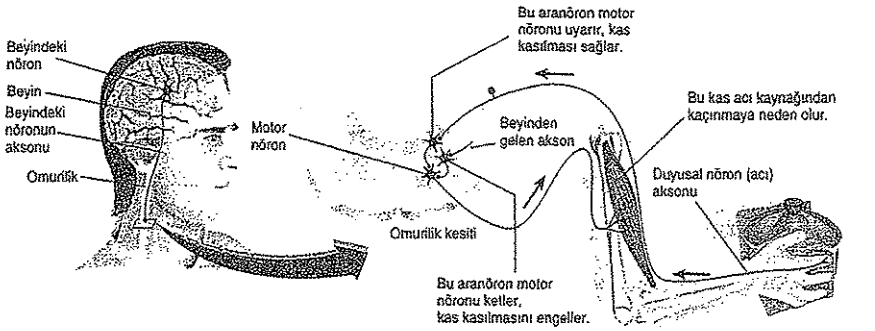
ŞEKİL 2.10

Geri Çekilme Refleksi: Şekil, sinir sisteminin yararlı bir işlevinin basit bir örneğini göstermektedir. Acı veren uyaran sıcak bir ütüden elimizi çekmemize neden olur.



Şekil 2.11

Ketlenmenin Rolü: Beyinden gelen ketleme sinyalleri güvecin düşmesine neden olabilecek geri çekilme refleksine engel olabilir.



duyusal nöronların düzinelercesi sıcak nesneyi fark eder ve onların aktivitesi ile yüzlerce aranöron uyarılır, yüzlerce motor nöron kasılma üretir ve eğer refleksin durdurulması gerekiyorsa beyindeki binlerce nöron aktive olmalıdır, bu basit model nöral iletişime genel bir bakış sağlar ancak bu bölümden sonra daha detaylı bir şekilde açıklanmaktadır.

Aksonların Elektriksel Potansiyellerinin Ölçülmesi

Şimdi de akson boyunca taşınan mesajın doğasını inceleyelim. Bunu yapmak için üzerinde çalışabileceğimiz büyüklükte bir akson olmalı. Neyse ki doğa, sinirbilimcilere mürekkep balığının dev aksonunu sundu (Burada dev olan akson, mürekkep balığı değil!). Bu akson 0.5 mm çapıyla en büyük memelinin aksonundan 100 kez daha büyüktür. (Bu büyük akson bir acil durum tepkisini kontrol eder: Mantonun aniden kasılmasını, mürekkep balığının su fışkırtarak hızlıca tehlike kaynağından uzaklaşmasını sağlar). İzole edilmiş mürekkep balığının devaksonunu deniz suyunun olduğu bir kaba, bir iki gün canlı kalabileceği şekilde yerleştirelim.

Akson tarafından üretilen elektrik yüklerini ölçmek için bir çift elektrot kullanmalıyız. Elektrotlar elektrik akımının giriş ve çıkış yaptığı bir ortamda akımı sağlayan elektriksel iletkenlerdir. Elektrotların birini deniz suyuna koyuyoruz. Diğerinin, özel bir elektrot olması gerekiyor çünkü bununla aksondaki mesajı ölçeceğiz. Mürekkep balığının dev aksonu bile zar potansiyelini aksona zarar vermeden ölçmek için küçük olduğundan, minik bir elektrot kullanmalıyız.

Elektrot: Elektriksel uyarımı uygulamayı sağlayacak ya da elektriksel potansiyeli kayıt etmeye yarayacak iletken bir araç.

Mikroelektrot: Genellikle tek bir nörondaki aktiviteyi kayıt etmek için kullanılan çok ince bir elektrot.

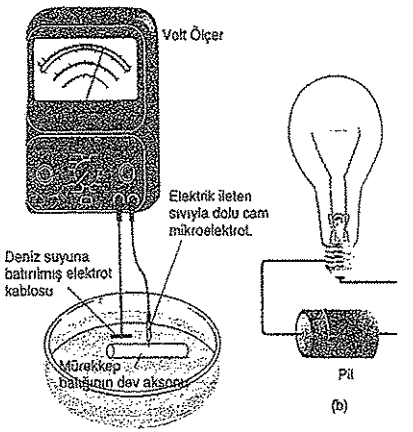
Membran potansiyeli: Hücre membranı boyunca oluşan elektriksel yüklülük; hücrenin içi ve dışındaki elektriksel potansiyel farkı.

Mikroelektrot metalden ya da camdan yapılmış olan basitçe çok küçük elektrotlara denir. Bu ölçümde ince cam tüplü çapı milimetrenin binde birinden daha küçük olan ısıtılmış olanı aşırı derecede hassas noktaya indiriyoruz. Cam iletken olmadığı için, tüpün içine mikro elektrot elektriği ileten potasyum klorid gibi bir sıvı doldurulur.

Elektrotu, teliyle beraber deniz suyunun içine ve mikro elektrotu aksona batırıyoruz. (Bkz. *Şekil 2.12a.*). Bunu yapar yapmaz da aksonun içinin dışarıya göre negatif yüklü olduğunu buluyoruz; yükteki fark 70 m V. Bu elektrik yüküne **membran potansiyeli** denir. Bu *potansiyel* terimi stoklanmış enerji kaynağına işaret eder

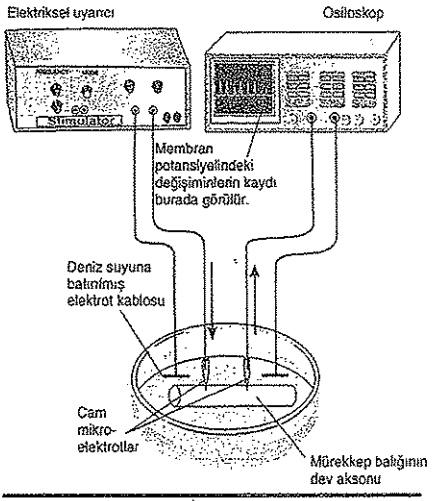
ŞEKİL 2.12

Elektrik Yükünü Ölçme: Şekil (a) aksonun zarındaki yüke duyarlı bir volt ölçeri ve (b) pilin iki ucundaki yükten etkilenen bir ampulü gösteriyor.



ŞEKİL 2.13

Aksonu Çalışması: Şekil zar potansiyeli kaydedildiği sırada bir aksonun nasıl çalıştığını gösteriyor.



ancak burada elektrik enerjisi anlamında kullanılmıştır. Örneğin, elektrik devresine bağlı olmayan bir işaret feneri pili devreleri arasında 1,5 V *potansiyel* yük vardır. Eğer bu devreyi bir ampule bağlarsak, (ışık) potansiyel enerji akıma girer ve radyant (ışık) enerjisine çevrilir (Bkz. *Şekil 2.12b.*). Aynı şekilde elektrotlarımızın birini aksonun içine diğerini dışına bağlayacak olursak potansiyel enerjinin hareket dönüşmesini, çok hassas bir volt ölçer metrenin ibresinde görebiliriz. Tabii ki, aksonal zardaki enerji pilin ampulde sağladığı orana göre çok küçüktür.

Göreceğiniz gibi akson boyunca iletilen mesaj membran potansiyelinde kısa bir değişim içerir. Bu değişim çok hızlı olduğu için bir volt ölçer kullansaydık gözle göremeyecektik. Bu hızlı akımı (mesajı) incelemek için bir osiloskop kullanacağız. Bu cihaz volt ölçere benzer şekilde voltaj ölçer, bunun dışında bu voltaj, bir zaman işlevi olarak grafik oluşturarak bir kayıt üretir. Bu grafikler bir televizyondakine benzer şekilde bir ekranda görünür: Dikey eksen voltajı gösterir ve yatay eksen zamanı temsil eder.

Biz bir mikroelektrodu aksona yerleştirdiğimizde aksona müdahale edilmediği sürece osiloskop -70 mV da düz yatay bir hat çizer. Membran boyunca oluşan bu elektriksel yüke istirahat potansiyeli denir. Şimdi istirahat potansiyeline müdahale edelim ve ne olacağını görelim. Böyle yapabilmek için başka bir alet daha kullanacağız: Belli bir bölgedeki membran potansiyelini değiştirmemizi sağlayacak olan elektriksel bir uyarıcı (Bkz. *Şekil 2.13.*). Uyarıcı akımı aksona yerleştirdiğimiz diğer mikroelektroda aktarır. Aksonun içi negatif yüklü olduğundan, membran içine uygulanan pozitif yükleme depolarizasyon oluşturur. Yani, elektroda yakın olan bölgedeki membran boyunca elektriksel uyarımın bir kısmını uzaklaştırarak membran potansiyelini azaltır.

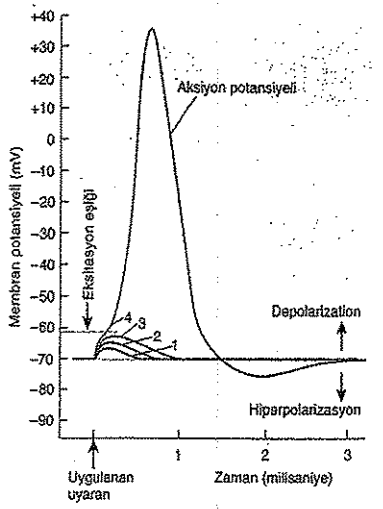
Osiloskop: Voltajı katot ışınlı tüp yüzeyinde bir zaman işlevi olarak grafiksel olarak gösterebilen laboratuvar cihazı.

İstirahat potansiyeli: Nöronun uyarıcı ya da ketleyici postsinaptik potansiyeller ile değiştirilmediğinde oluşan membran potansiyeli: Bir mürekkep balığının dev aksonunda yaklaşık olarak -70mV.

Depolarizasyon: Hücrenin membran potansiyelinin normal istirahat potansiyelinden daha az hale gelmesi (sıfıra doğru).

ŞEKİL 2.14

Bir Aksiyon Potansiyeli: Akson eğer Şekil 2.13'deki gibi farklı şiddetlerdeki depolarize edici uyaran ile uyarılırsa bunun sonuçları osiloskop ekranında görülebilir.



Membran potansiyeli bir noktada yapay olarak değiştirildiğinde bir aksonda neler olduğunu görelim. Şekil 2.14 kısa depolarize edici uyaran etkisini izleyen bir osiloskop tarafından çizilen grafiği göstermektedir. Bu ayrı uyaranların etkisinin grafikleri üst üste konularak bir biri ile karşılaştırılabilir. Çok zayıf bir uyarandan başlayarak ve gücü giderek arttırılarak bir seri depolarize edici uyaran oluşturulur (1 numara) her uyaran membran potansiyelini biraz daha fazla depolarize eder. Sonunda, biz 4 numaralı depolarizasyon yaptıktan sonra, membran potansiyeli aniden kendini tersine çevirir ve böylece hücre içi pozitif kalır (hücre dışı negatif olur). Membran potansiyeli çabucak normale döner fakat önce **hiperpolarizasyon** başlayarak istirahat potansiyeli kısa bir süre için aşılır. Bütün bu süreç yaklaşık 2 milisaniye sürer (Bkz. *Şekil 2.14*). Bu olguya (membran potansiyelinin hızla geri dönüşüne) **aksiyon potansiyeli** adı verilir. Mesaj bu şekilde hücre gövdesinden aksona ve terminal butona taşınır. Voltaj düzeyi, sadece depolarizasyon yapan 4 numaralı şok (buna **eksitasyon eşiği** adı verilir) ile ortaya çıkan aksiyon potansiyelini tetikler.

Zar (Membran) Potansiyeli: İki Gücün Dengesi

Aksiyon potansiyelinin neden oluştuğunu anlamak için öncelikle membran (zar) potansiyelini oluş nedenlerini anlamalıyız. Göreceğimiz gibi bu elektriksel yük; iki zıt gücün, difüzyon ve elektrostatik basıncın arasındaki denge sonucu oluşur.

Difüzyon Kuvveti

Bir kaşık dolusu şeker bir kaba boşaltıldığında dibe çöker. Bir süre sonra şeker çözünür ama hala dibe yakın bir yerde kalır. Çok daha sonra (belki birkaç gün sonra) şeker molekülleri kendilerini kimse karıştırmasa bile suya dağılırlar. Bu sürece, moleküllerin içinde çözüldükleri ortama dağılmalarına **difüzyon** denir.

Moleküller onları engelleyecek kuvvetler ya da engeller olmadığı sürece yüksek yoğunluktaki bölgelerden düşük yoğunluklu bölgeler doğru yayılırlar. Moleküller sürekli hareket halindelerdir ve hareketleri ısıyla orantılıdır. Yalnızca mutlak sıfırda [0 K (kelvin) = -273.15°C = -459.7°F] rastgele hareketlerini durdururlar. Diğer tüm ısılarda çarpışarak ve dağılarak farklı yönlere doğru birbirlerini iterek ilerlerler. Şeker ve su örneğinde bu çarpışmalar şeker moleküllerinin yoğun oldukları bölgelerden yukarıya doğru itilmesi(ve su moleküllerinin aşağıya doğru itilmesi) şeklindedir.

Elektrostatik Basınç Kuvveti

Bazı maddeler suda çözüldüklerinde her parça zıt elektrik yüklü olarak iki parçaya ayrılır. Bu özelliğe sahip maddelere **elektrolit**, oluştukları parçacıklara da iyon denir. İyonlar iki temel tiptedirler: Katotlar pozitif; anotlar ise negatif yüklüdür.

Hiperpolarizasyon: Normal dinlenme potansiyeline göre hücre zarı potansiyelindeki artış.

Aksiyon potansiyeli: Akson boyunca iletilen bilginin temelini oluşturan kısa elektrik uyarımı.

Uyarım(excitation) eşiği: Membran potansiyelinin aksiyon potansiyeli üretmek için ulaşması gereken değer.

Difüzyon: Moleküllerin yüksek yoğunluktaki bölgelerden düşük yoğunluktaki bölgelere hareket etmesidir.

Elektrolit: Çözülebilir asit, baz ya da tuz gibi iyonlaşmış su içeren solüsyon maddelerine denir.

Örneğin sodyum klorür (NaCl, sofra tuzu) suda çözüldüğünde, moleküllerinin çoğu sodyum katotlarına (Na^+) ve klorit anotlarına (Cl^-) ayrılır.

Şüphesiz daha önce öğrendiğiniz gibi aynı yükteki parçacıklar birbirlerini iter (+, +'yı iter, -, -'yi iter), fakat farklı yükteki parçacıklar birbirlerini çeker(+, -'yi çeker). Böylece, anotlar, anotları, katotlar katotları iterken, anotlar ve katotlar birbirlerini çeker. Bu çekme ve itme sırasındaki kuvvete elektrostatik basınç denir. Aynı difüzyon kuvvetinin molekülleri yüksek yoğunluktaki bölgelerden alçak yoğunluktaki bölgeler hareket ettirdiği gibi, elektrostatik basınç da iyonları bir yerden diğerine hareket ettirir: Katotlar katotların fazla olduğu bölgelerden itilirken, anotlar da anotların fazla olduğu bölgelerden itilir.

Hücre Dışı ve Hücre İçi Sıvıdaki İyonlar

Hücrelerin içindeki sıvı (hücre içi sıvı) ve onları çevreleyen sıvı (hücre dışı sıvı) farklı iyonlar içerir. Bu iyonların katkıda bulunduğu difüzyon ve elektrostatik basınç güçleri, membran potansiyeline neden olur. Membran potansiyeli difüzyon ve elektrostatik basınç güçleri arasındaki denge ile ortaya çıktığından bu potansiyeli yaratan şeyi anlamak hücre dışı ve hücre içi sıvılardaki çeşitli iyonların yoğunluğu hakkında bilgi sahibi olmamızı gerektirir.

Bu sıvılarda birkaç önemli iyon vardır. Bunlardan dördünü burada tartışacağız: Organik anyonlar (A^- ile sembolize edilir), klor iyonları (Cl^-), sodyum iyonları (Na^+) ve potasyum iyonları (K^+). Sodyum ve potasyumu Latince ifade eden kelimeler natrium ve kaliumdur; bundan dolayı, sırasıyla Na ve K olarak kısaltılır. Organik anyonlar-negatif yüklü proteinlerdir ve hücrenin metabolik süreçlerinin aracı ürünleridir- sadece hücre içi sıvıda bulunurlar. Her ne kadar diğer üç iyon hem hücre içi hem de hücre dışı sıvıda bulunursa da, K^+ baskın olarak hücre içi sıvıda bulunurken Na^+ ve Cl^- baskın olarak hücre dışı sıvıda bulunmaktadır. Şekil 2.15'deki kutuların büyüklükleri bu dört iyonun göreceli yoğunluklarını göstermektedir (Bkz. *Şekil 2.15*). Hangi iyonun nerede bulunduğunu hatırlamanın en kolay yolu, hücrelerimizi saran sıvının baskın olarak bir tuz solüsyonu, NaCl, olan deniz suyuna benzediğini hatırlamaktır. Hücrelerimizin primitif ataları okyanusta yaşadılar; bu yüzden deniz suyu onların hücre dışı sıvısıydı. Bizim hücre dışı sıvımız bu yüzden deniz suyuna benzer, Bölüm 11'de tanımlanan regülatuar (düzenleyici) mekanizmalarla üretilir ve sürdürülür.

Şekil 2.15'deki iyonları, her biri üzerine uygulanan difüzyon ve elektrostatik basınç güçlerini inceleyerek ve bulundukları yere neden her birinin yerleştirildiğinin mantığını anlayarak düşünelim. Organik anyon A^-, aksonun membranı yoluyla geçemez; bunun için bu iyonun hücre içinde bulunması membran potansiyeline katkıda bulunmakla birlikte, membran ona geçirgen olmadığı için bulunduğu yere yerleştirilir.

Potasyum iyonu K^+ akson içinde yoğunlaştırılmıştır; bu yüzden difüzyon gücü onu hücre dışına itme eğilimindedir. Bununla birlikte hücrenin dışarısı içerisine nazaran pozitif olarak yüklenir, böylece elektrostatik basınç katyonu içeriye zorlama eğilimindedir. Bu yüzden iki zıt güç dengelenir ve potasyum iyonları bulundukları yerde kalma eğilimindedir (Bkz. *Şekil 2.15.*).

Klor iyonu Cl^- aksonun dışında en yüksek yoğunluktadır. Difüzyon kuvveti bu iyonu içeriye doğru iter. Bununla birlikte aksonun içi negatif yüklü olduğundan, elektrostatik basınç anyonu dışarıya doğru iter. Tekrar iki zıt güç birbirini dengeler (Bkz. *Şekil 2.15.*).

Sodyum iyonu Na^+ da aksonun dışında en yüksek yoğunluktadır, böylece o, Cl^- gibi difüzyon gücü ile hücre içine itilir. Klordan farklı olarak sodyum iyonu pozitif yüklendiğinden elektrostatik basınç sodyumun hücreye girişini önlemez; gerçekte aksonun içindeki negatif yük Na^+u çeker (Bkz. *Şekil 2.15.*).

İyon: Yüklü bir molekül. Katyonlar pozitif yüklüdür ve anyonlar negatif yüklüdür.

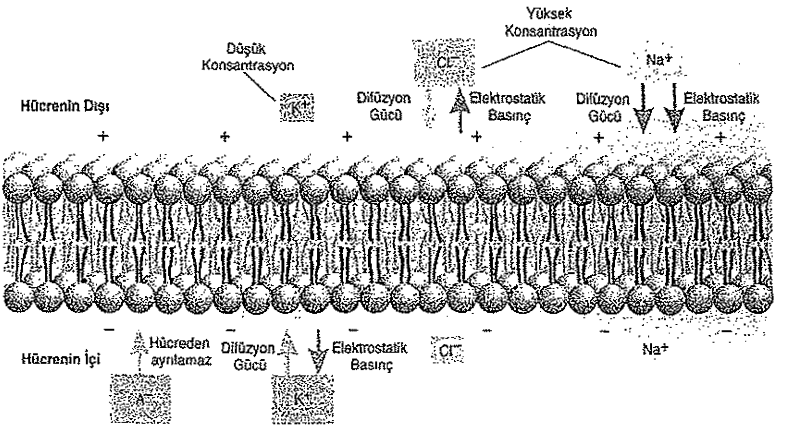
Elektrostatik basınç: Zıt işaretli atomik partiküller arasındaki çekici güç ya da aynı işaretle yüklü atomik partiküller arasındaki itici güç.

İntrasellüler sıvı: Hücre içinde yer alan sıvı.

Ekstrasellüler sıvı: Hücrelerin dışında yerleşmiş vücut sıvıları.

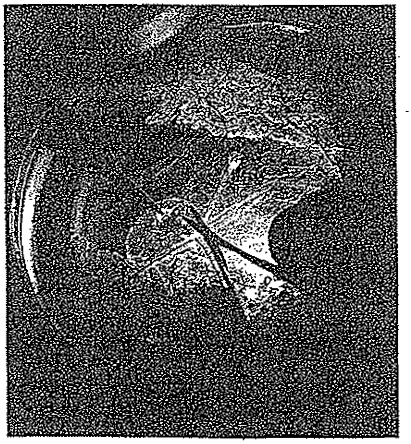
ŞEKİL 2.15

Membran Potansiyelinin Kontrolü: Şekil nöronun içindeki ve dışındaki bazı önemli iyonların göreceli yoğunluğunu ve onlar üzerine etki eden güçleri göstermektedir.



Sodyum-potasyum pompası: Sodyum iyonlarını hücre dışına çeken ve potasyum iyonlarını hücre içine taşıyan tüm hücrelerin membranlarında bulunan bir protein.

Her iki gücün (difüzyon ve elektrostatik basınç), onu içeri itme eğilimine karşın Na^+ hücre dışı sıvıda nasıl en yüksek yoğunlukta kalabilir? Cevap şudur: Bir diğer güç sürekli olarak sodyumu aksonun dışına itmektedir. Bu güç, hücre membranına gömülü, mitokondri tarafından üretilen ATP molekülünün sağladığı enerji ile harekete geçen büyük sayıda protein molekülleri tarafından sağlanır. **Sodyum-potasyum pompası** olarak bilinen bu moleküller, içeri ittikleri her iki potasyum iyonu için dışarı üç sodyum iyonu iterek K^+ için Na^+ u değiştirir (Bkz. *Şekil 2.16.*).



Mürekkep balığının (squid) dev aksonunu kullanarak araştırmacılar aksonlar tarafından taşınan mesajın doğasını keşfettiler.

Membran sodyuma çok geçirgen olmadığı için, sodyum-potasyum pompası, hücre içi Na^+ yoğunluğunu çok etkili bir şekilde düşük tutar. K^+ u hücre içine taşıyarak, aynı zamanda hücre içi K^+ yoğunluğunu azıcık artırır. Membran K^+ a, Na^+ dan yaklaşık 100 kat daha geçirgendir, böylece artış hafiftir fakat biz daha sonra bu bölümde nöral inhibisyon sürecini çalıştığımızda göreceğimiz gibi oldukça önemlidir. Sodyum-potasyum pompası dikkate değer enerji kullanır. Nöronun metabolik kaynaklarının % 40'ına kadarı onları işletmek için kullanılır. Nöronlar, kas hücreleri, glia- gerçekte çoğu vücut hücresi- membranlarında sodyum-potasyum pompası vardır.

Aksiyon Potansiyeli

Gördüğümüz gibi, hem difüzyon hem de elektrostatik basınç güçleri Na^+u hücre içine itme eğilimindedirler. Bununla birlikte membran bu iyona çok geçirgen değildir ve sodyum-potasyum pompası hücre içi Na^+ seviyesini düşük tutarak, sodyumu sürekli olarak dışarı pompalar. Fakat eğer membran

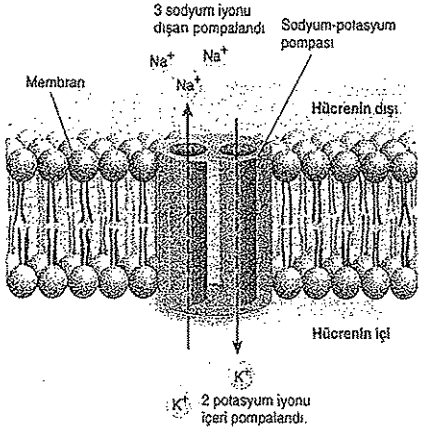
aniden sodyuma geçirgen olursa ne olacağını hayal edin. Difüzyon ve elektrostatik basınç güçleri Na^+'un hızla hücre içine girmesine neden olacaktır. Bu pozitif yüklü iyonların ani içeriye akışı membran potansiyelini büyük ölçüde değiştirecektir. Gerçekte, deneyler bu mekanizmanın kesin olarak aksiyon potansiyeline neden olan şey olduğunu göstermiştir: Membranın Na^+ a (bu iyonların hücre içine hızlı bir şekilde girmesine olanak sağlayan) geçirgenliğinde kısa bir artışı, hemen membranın K^+ a (bu iyonların hücre dışına hızlı bir şekilde çıkmasına olanak sağlayan) geçirgenliğinde geçici bir artış izler. Geçirgenlikteki bu geçici artıştan ne sorumludur?

Biz membran içine gömülü bir protein molekülü tipini zaten gördük-sodyum-potasyum pompası- aktif şekilde sodyum iyonlarını hücre dışına ve potasyum iyonlarını hücre içine pompalar. Diğer bir protein molekülü tipi iyonların hücreye girmesine ve hücreden ayrılmasına izin veren bir açıklık sağlar. Bu moleküller açılabilen ya da kapanabilen geçitler (portar) içeren iyon kanalları sağlar. Bir iyon kanalı açıldığında özel bir iyon tipi gözenek yoluyla akabilir ve böylece hücreye girebilir ya da hücreden ayrılabilir (Bkz. *Şekil 2.17.*). Nöral membranlar birkaç bin iyon kanalı içerir. Örneğin, mürekkep balığı dev aksonu, membranının her bir mikrometre karesinde birkaç yüz sodyum kanalı içerir (bir milimetre karede bir milyon mikrometre kare vardır; bu yüzden, bu kitaptaki bir küçük o harfi büyüklüğünde aksonal membran parçası, birkaç yüz milyon sodyum kanalı içerecektir). Her bir sodyum kanalı açıldığında her saniyede 100 milyon iyona kadar içeri alınır. Bu yüzden, belirli bir anda özel bir iyona membran geçirgenliği, açık olan iyon kanallarının sayısı ile belirlenir.

Aşağıdaki numaralı paragraflar aksiyon potansiyeli sırasında membran yoluyla iyonların hareketini tanımlar. Şekildeki sayılar aşağıdaki paragraftaki sayılara karşılık gelir (Bkz. *Şekil 2.18.*).

ŞEKİL 2.16

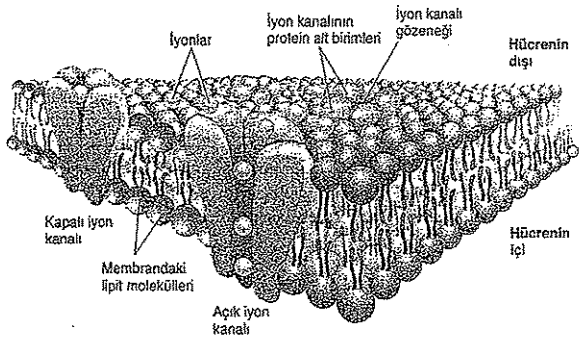
Hücre Membranına Yerleşmiş Bir Sodyum-Potasyum Pompası



İyon kanalı: Belirli iyonların hücreye girişine ve ayrılışına izin veren özelleşmiş bir protein molekülüdür.

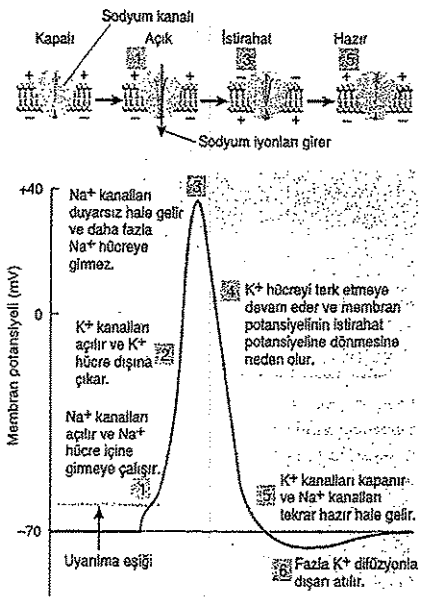
ŞEKİL 2.17

İyon Kanalları: İyon kanalları açık olduğunda, iyonlar hücre içine girme ya da hücreden ayrılma amacıyla onların içinden geçebilir.



ŞEKİL 2.13

Aksiyon Potansiyeli Sırasında Oluşan İyon Hareketleri: Üstteki gölgeli kutucuklar uyarılma eşiğinde açılan sodyum kanallarını, aksiyon potansiyeli en üst seviyede iken ortaya çıkan duyarsız durum ve membran potansiyeli normale döndüğündeki ortaya çıkan tekrar hazır oluş durumunu göstermektedir.



1. Uyarılma eşiğine ulaşır ulaşmaz membrandaki sodyum kanalları açılır ve Na^+ elektrostatik basınç ve difüzyon kuvvetleri tarafından itilerek hücre içine girer. Bu kanalların açılışı membran potansiyelinin azalması ile (kutuplaşma kaybolur) tetiklenir; bir aksiyon potansiyelinin başladığında o noktada kanallar da açılır. Uyarılma eşiği: Bu kanallar membran potansiyelinde ki değişmeler ile açıldığından bunlara **voltaja-bağımlı iyon kanalları** denir. Pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri doğru akışı membran potansiyelinde –70mV'dan +40mV'a kadar varan hızlı bir değişim yaratır.
2. Akson membranında voltaja-bağımlı potasyum kanalları vardır, fakat bu kanallar voltaja bağımlı sodyum kanallarından daha az duyarlıdır. Yani bu kanallar açılmadan önce daha büyük düzeyde kutuplaşma kaybolur gerekir. Bu nedenle sodyum kanallarından sonra açılmaya başlarlar.
3. Aksiyon potansiyeli neredeyse en üst düzeye ulaştığında (yaklaşık olarak 1 milisaniye) sodyum kanalları duyarsız hale gelir-kanallar bloke olur ve membran bir kez istirahat potansiyeline dönünceye kadar tekrar açılmaz. Bu durumda hücreye daha fazla Na^+ girişi olmaz.
4. Şimdiye kadar membrandaki voltaja-bağımlı potasyum kanalları açıktır ve K^+ iyonlarının serbestçe membrandan geçişini sağlar. Bu anda, aksonun içi pozitif yüklüdür ve böylece K^+ elektrostatik basınç ve difüzyon yoluyla hücre dışına atılır. Katyonların bu dışa akışı membran potansiyelinin normale dönmesini sağlar.
5. Membran potansiyeli normale döndüğünde sodyum kanalları başka bir kutuplaşma kaybolur ile tekrar açılmak üzere tekrar hazır hale gelir.
6. Gerçekte membran istirahat değerini (–70 mV) aşar ve sadece potasyum kanalları kapandıkça yavaş yavaş normale döner. Sonunda sodyum-potasyum pompaları içeri sızan Na^+ iyonlarını uzaklaştırır ve dışarı sızan K^+ iyonlarını geri çeker.

Deneyler aksiyon potansiyelinin mürekkep balığının dev aksonu içindeki Na+ iyon sayısını geçici olarak % 0.0003 artırdığını gösterdi. Her ne kadar sadece membran içindeki yoğunluk yüksek olsa da hücreye giren toplam iyon sayısı orada var olanlara göre oldukça azdır. Bu durum sodyum- potasyum pompalarının kısa vadede çok önemli olmadığı anlamına gelir. Aksoplazma içine sızmayı yönlendiren birkaç Na^+ iyonu ve Na^+ yoğunluğundaki hafif artış güçlükle fark edilebilecek düzeydedir. Bununla beraber, sodyum-potasyum pompaları *uzun vadede* önem kazanır. Sodyum-potasyum pompalarının aktivitesi olmaksızın aksoplazmadaki sodyum konsantrasyonu aksonu yeniden işlev görecek hale getirecek kadar artmazdı.

Aksiyon Potansiyelinin İletimi

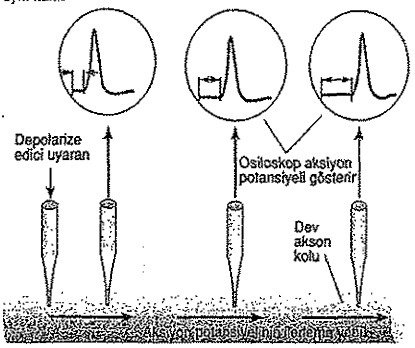
Voltaja-bağımlı iyon kanalı: Membran potansiyelinin düzeyine göre açılıp kapanan iyon kanalları.

Şimdiye kadar aksiyon potansiyelinin ortaya çıkışı ve membranın istirahat potansiyeli ile ilgili temel bir anlayış geliştirdik, iletinin akson boyunca hareketini

ya da aksiyon potansiyeli iletimini tasavvur edebiliriz. Bu olguyu incelemek için tekrar mürekkep balığının dev aksonunu kullanmak zorundayız. Aksonun sonlandığı yere yerleştirilmiş bir elektroda bir elektriksel uyarıcı bağlanır ve uyarıcı elektrottan belirli bir mesafeye de osiloskopa bağlı kayıt yapan elektrodlar bağlanır. Sonra akson sonuna, depolarize eden bir uyarım verilir ve aksiyon potansiyeli tetiklenir. Birbiri ardına gelen her bir aksiyon potansiyeli kayıt edilir. Bu şekilde aksiyon potansiyelinin akson boyunca nasıl ilerlediği görülür. Aksiyon potansiyeli ilerlerken büyüklüğü sabit kalır (Bkz. *Şekil 2.19.*)

ŞEKİL 2.19

Aksiyon Potansiyeli İletimi: Aksiyon potansiyeli tetiklendiğinde akson boyunca ilerlerken büyüklüğü değişmeden ve azalmadan aynı kalır.



Bu deney aksonal iletimin temel yasasını ortaya koyar: Ya hep ya hiç yasası. Bu yasa aksiyon potansiyelinin ya oluştuğunu ya da oluşmadığını ve bir kez tetiklendiğinde akson boyunca sonuna kadar aynı büyüklükte devam ettiğini ifade eder. Aksiyon potansiyelinin büyüklüğü azalmadan ve artmadan aynı şekilde kalır. Bir aksiyon potansiyeli akson dallanmalarının olduğu bir yere ulaştığında her bir kola ayrılarak ancak küçülmeden devam eder. Eğer aksonun uzunluğunun ortasında bir yerde başlamışsa akson bu aksiyon potansiyelini ya bir yöne ya da her iki yöne birden aktaracaktır. Bununla birlikte aksiyon potansiyeli canlı hayvanlarda her zaman sonda başladığı için aksonlar tek yönlü bir trafiğe sahiptir.

Bilindiği gibi bir kas kasılması çok zayıf da çok güçlü de olabilir ve bir uyaranın gücüde zor ölçülebilecek kadar zayıf düzeyden çok şiddetli düzeye kadar değişebilir. Bir aksiyon potansiyelinin varlığının kas kasılmasının gücünü belirlediği ve fiziksel uyarımın şiddetini gösterdiği bilinmektedir. Fakat eğer aksiyon potansiyeli bir ya hep ya hiç olayı ise, sürekliliği olan bir akım içindeyken farklı bilgileri nasıl temsil edebilir. Yanıt basittir; tek bir aksiyon potansiyeli bilginin temel unsuru değildir. Yani bilginin niteliği aksonun *ateşleme hızı* tarafından belirlenir (Bu bağlamda *ateşleme*, aksiyon potansiyelinin ürünüdür). Yüksek hızda ateşleme daha güçlü kas kasılmasına neden olur ve parlak bir ışık gibi güçlü bir uyaran gözlerde bulunan aksonlarda hızlı bir ateşleme sağlar. Bu nedenle ya hep ya hiç yasası, hız yasası ile desteklenir (Bkz. *Şekil 2.20.*).

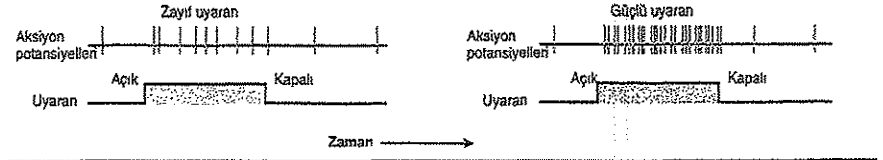
Memelilerin sinir sistemindeki küçük aksonlar dışındaki tüm aksonların miyelin kılıfı ile kaplı olduğu unutulmamalıdır; akson segmentleri PSS'nde ki (periferik sinir sistemi) Shwann hücreleri ya da MSS'ndeki (Merkezi sinir sistemi) oligodendrositler tarafından üretilen miyelin kılıfları ile kaplıdır. Bu segmentler aksonların çıplak kısımları olan Ranvier boğumları ile birbirinden ayrılır. Miyelinli bir aksonda aksiyon potansiyelinin iletimi miyelinle kaplı olmayan aksondaki iletimden belirgin şekilde farklıdır. MSS'nin schwann hücreleri ve oligodendrositleri akson ve kendi aralarında ölçülebilir oranda bir hücre dışı sıvı olamayacak kadar sıkı bir şekilde aksonu sarar. Miyelinize aksonun hücre dışı sıvı ile tek temas ettiği

Ya hep ya hiç yasası: İlke bir aksonda aksiyon potansiyeli tetiklendiğinde akson kablosu sonuna kadar herhangi bir kayıp olmadan ilerlemesidir.

Hız yasası: İlke, aksonda oluşan uyarının şiddetindeki farklılıklar ya da aksonda taşınan diğer bilgiler o aksondaki ateşleme hızındaki farklılıklara göre belirlenir.

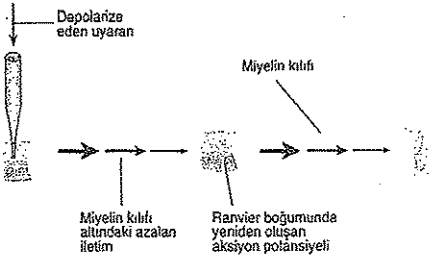
ŞEKİL 2.20

Hız Yasası: Uyaranın gücü bir aksondaki ateşleme hızı ile belirlenir. Her bir aksiyon potansiyelinin büyüklüğü sabittir.



ŞEKİL 2.21

Sıçrayıcı İletim: Şekil bir aksiyon potansiyelinin miyelinli bir aksonda ilerlemesini göstermektedir.



yer aksonun çıplak olduğu Ranvier boğumlarıdır. Miyelinli kanallarda hücre dışı Na^+ olmadığı için sodyum kanalları açıldığı zaman içeri doğru Na^+ akışı olmaz. Akson aksiyon potansiyelinin oluşturduğu elektriksel gerilimi bir Ranvier boğumundan diğerine iletir. Bu bir elektriksel akımın yalıtılmış bir kablo boyunca iletilmesi gibi pasif bir ilerlemedir. Bu elektriksel gerilim akson altına geçtiğinde ilerlerken giderek küçülür fakat yine de diğer boğumda yeni bir aksiyon potansiyeli yaratmaya yetecek büyüklüktedir (Gerilimdeki bu azalmaya *azalan iletim* denir). Aksiyon potansiyeli her bir Ranvier boğumunda tekrar tetiklenir ya da tekrarlanır ve elektriksel akım miyelinli alan boyunca diğer boğuma azalarak iletilir. Bu mesajın iletimi bir boğumdan diğerine zıplamalar şeklinde olur ve buna sıçrayıcı iletim denir. Latincede "saltare" dans etmek anlamına gelmektedir (Bkz. *Şekil 2.21.*).

Sıçrayıcı iletim iki avantaj sağlamaktadır. Birincisi ekonomik olmasıdır. Aksiyon potansiyelleri sırasında sodyum iyonları aksona girer ve bu iyonlar önünde sonunda geri çıkarılmalıdır. Sodyum-potasyum pompaları, Na^+ her yere girdiği için miyelinize olmamış aksonlar boyunca her yerde mevcut olmalıdır. Bununla birlikte, miyelinize aksonlarda sadece Ranvier boğumlarında girebildiği için daha az girer ve sonuç olarak çok daha azı yeniden pompalanmalıdır. Bu nedenle miyelinize aksonlar sodyum dengesini sürdürmek için daha az enerji harcarlar.

Miyelinin sağladığı ikinci avantaj hızdır. Aksiyon potansiyeli iletimi boğumlar arasındaki geçiş çok hızlı olduğu için miyelinli aksonlarda daha hızlıdır. Artmış hız bir hayvanın daha hızlı reaksiyon vermesini ve şüphesiz daha hızlı düşünmesini sağlar. İletim hızını artırmanın yollarından biri büyüklüğünü artırmaktır. Çok büyük olduğu için çapı 500µm olan akson kolu iletimi yaklaşık olarak 35m/saniye (bir saniyede metreler-ce) hızda iletim gerçekleştirir. Bununla beraber, miyelinli bir kedi aksonu sadece 6µm çapla aynı hıza ulaşır. 20 µm çapı olan en hızlı miyelinli akson 120m/saniye ya da 432 km/ saat hızda aksiyon potansiyeli iletebilir. Bu hızda bir uyarı bir aksonun sonundan diğerine hiçbir gecikme olmadan geçebilir.

Sıçrayıcı İletim: Aksiyon potansiyelinin miyelinli aksonlarda iletilme şekli. Aksiyon potansiyeli bir Ranvier boğumundan diğerine sıçrayarak ilerler.

Ara Özet

Nöron İçindeki İletişim

Geri çekilme refleksi nöronların nasıl yararlı davranışlarla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Bu refleksten sorumlu olan döngüde 3 takım nöron yer alır: duyusal nöronlar, ara nöronlar ve motor nöronlar. Bu refleks beyindeki nöronlar, motor nöronların sinapslarını oluşturan baskılayıcı ara nöronları aktive ettiğinde baskılanabilir. Akson boyunca iletilen mesaja bir aksiyon potansiyeli denir. Vücutta ki bütün hücrelerin membranları elektriksel olarak yüklenirler (şarj olurlar) fakat sadece aksonlar aksiyon potansiyeli üretebilir.

Membranın istirahat potansiyeli hücre içinde ve dışındaki sıvılarda bulunan farklı konsantrasyonlardaki çeşitli iyonlar sayesinde ortaya çıkar. Hücre dışı sıvı (deniz suyuna benzer şekilde) Na^+ ve Cl^- dan zengindir ve hücre içi sıvı ise K^+ ve A^- olarak gösterilen çeşitli organik anyonlardan zengindir.

Hücre zarı suya tam geçirgendir fakat çeşitli iyonlara özellikle de Na^+ ve K^+ iyonlarına olan geçirgenliği iyon kanalları tarafından düzenlenir. Membran istirahat potansiyelinde iken (–70mV) voltaja bağımlı sodyum-potasyum kanalları kapanır. Radyoaktif deniz suyu ile yapılan deney Na^+ un sürekli akson içine sızdığını fakat sodyum potasyum pompaları tarafından aynı anda potasyumu hücre içine pompalarken dışarı atıldığını göstermiştir. Bir elektriksel uyaran akson membranını uyarılma

eşiğine ulaştıracak potansiyeli sağlayacak şekilde depolarize ettiğinde voltaja bağımlı sodyum kanalları açılır ve elektrostatik basınç ve difüzyon yoluyla Na+ hücre içine dolar. Pozitif iyonların girişi sonra membran potansiyelini azaltır ve bu geri döndürmeyi sağlayarak içeriyi pozitif yapar. Sodyum kanallarının açılması geçici bir durumdur ve kısa bir süre sonra kapanır. Na+ içeri akışının neden olduğu kutuplaşma kaybolur voltaja bağımlı potasyum kanallarını aktive eder ve K+ aksondan çıkar ve konsantrasyonu(yoğunluğu) değişerek azalır. Bu K+ çıkışı membran potansiyelini tekrar istirahat potansiyeline getirir.

Belirli bir aksondaki aksiyon potansiyeli ya hep ya hiç olduğu için nöronlar ateşleme hızlarının şiddeti ile tanımlanırlar. Aksiyon potansiyeli normal olarak aksonun soma ile bağlandığı yer olan aksonun sonunda başlar. Aksiyon potansiyeli miyelinsiz aksonlarda terminal butonlara ulaşıncaya kadar büyüklüğü sabit kalarak kesintisiz ilerler (eğer akson dallanırsa her dalda aynı şekilde ilerler). Miyelinli aksonlarda ise aksonların diğer kısımları onları hücre dışı sıvıdan izole eden miyelinle kaplı olduğu için iyonlar sadece Ranvier boğumlarındaki membranlardan geçer. Bu nedenle aksiyon potansiyeli bir Ranvier boğumundan diğerine pasif olarak iletilir. Elektriksel mesaj bir boğuma ulaştığında voltaja bağımlı sodyum kanalları açılır ve yeni bir aksiyon potansiyeli tetiklenir. Bu mekanizma önemli ölçüde enerji tasarrufu sağlar çünkü tüm akson boyunca sodyum potasyum pompaları olması gerekmez. Sıçrayıcı iletim miyelinli olmayan aksonlardaki aksiyon potansiyellerinin iletiminden de daha hızlıdır.

Düşündüren Sorular

İnsan beyninin evrimi bütün karmaşıklığına rağmen olağan mekanizmalara bağlıdır. Örneğin, hücreler miyelin üretme yeteneği geliştirmese ne olurdu? Miyelinsiz aksonların aksiyon potansiyelini hızlı iletebilmek için çok daha büyük olmaları gerekirdi. Oligodendrositler miyelin üretmeseydi insan beyni ne kadar büyük olurdu? Miyelin olmadan insan beyni bildiğimiz şekline doğru evrimleşebilir miydi?

Nöronlar Arası İletişim

Nöronların temel yapısı ve aksiyon potansiyelinin doğasını öğrendiğimize göre şimdi artı nöronların birbiri ile etkileşimi daha iyi anlaşılabilir. Bu iletişim duyusal bilgi toplama, planlar yapma ve davranışı başlatmak için gereken nöron döngüsünü mümkün kılar. (**MyPsychKit 2.3, Sinapslar**; bundan sonra anlatılacak olan bilginin canlandırmasıdır).

mypsychkit

Animasyon 2.3
Sinapslar

Nöronlar arası iletişimin temel aracı sinaptik geçiştir. Mesajların bir nörondan diğerine geçişi sinapslar aracılığıyla sağlanır. Görüldüğü gibi mesajlar terminal butonlardan salınan nörotransmitterler ile taşınır. Bu kimyasallar sinapsları oluşturan bir nöronun membranı ve terminal butonlar arasındaki sıvı dolu boşluk içinde difüze olurlar. Bu bölümde anlayacağınız gibi nörotransmitterler kısa bir depolarizasyon ya da hiperpolarizasyon ile **postsinaptik potansiyeli** oluşturur ve bu durum postsinaptik nöron aksonunun ateşleme hızını arttırır ya da azaltır.

Nörotransmitterler etkilerini **bağlanma noktası** denilen bir reseptörün belirli bir bölgesine bağlanarak gösterirler. Kimyasal bir molekül, bir anahtarın bir kilide uyması gibi bu bağlanma noktasına uyum gösterir. Bağlanma noktasının şekli ve nörotransmitter molekülünün şekli birbirini tamamlar. Kimyasalı bağlanma noktasına bağlayan maddeye **ligand** adı verilir. *Ligare*'den gelir ve "bağlanma" anlamına gelir. Nörotransmitterler nöronlar tarafından üretilen ve salınan doğal ligandlardır, fakat doğada var olan başka kimyasallar da ligand işlevi görürler (asıl olarak bitkiler ya da hayvanların zehirli salgıları). Ayrıca laboratuvar ortamında suni ligandlarda üretilebilir. Bu kimyasallar ilaçlar ve etkilerinin ele alındığı 4. bölümde tartışılmaktadır.

Sinapsların Yapısı

Öğrendiğiniz gibi sinapslar bir nöronun akson dallarının sonlarında bulunan terminal butonlar ve diğer nöronun membranı arasındaki bağlantı noktalarıdır. Sinapslar dendritlerde, somada ve diğer aksonlarda olmak üzere 3 yerde bulunur. Bu sinapslara *akso-dendritik, akso-somatik* ve *akso-aksonik sinapslar* denir.

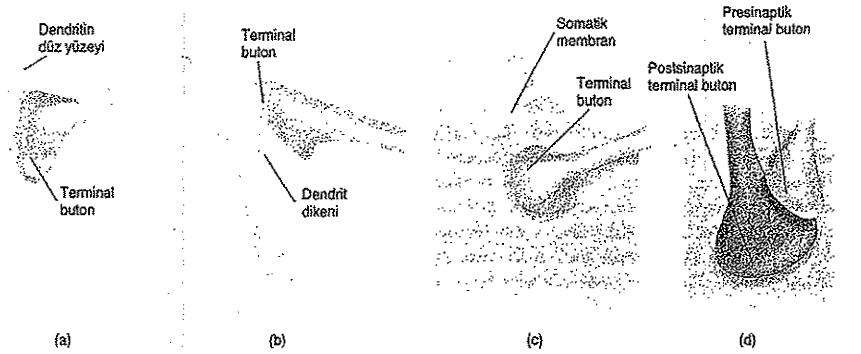
Postsinaptik potansiyel: Postsinaptik nöronun membran potansiyelinde sinapste nörotransmitterin ortaya çıkışı ile oluşan değişimler.

Bağlanma noktası: Bir reseptör proteinde ligand bağının bulunduğu yer.

Ligand: Bir reseptörün bağlanma noktası ile bağlanan bir kimyasal.

ŞEKİL 2.22

Sinaps Tipleri: Akso-dendiritik sinapslar (a) dendiritin düz yüzeyinde ya da (b) dendritin dikeninde (spine), (c) Akso-somatik sinapslar somatik membranda vardır. (d) akso-aksonik sinapslar iki terminal buton arasındaki sinapslardır.



Akso-dendritik sinapslar dendritin düz yüzeyinde ya da dendrit omurgasında olur. Dendritik omurgalar beyinde yer alan büyük nöron tiplerinde olan zımbamsı küçük çıkıntılardır (Bkz. *Şekil 2.22.*).

Şekil 2.23 bir sinapsı canlandırmaktadır. **Presinaptik membran** terminal butonun ucunda yer alan mesajı alan nöronda (postsinaptik nöron) bulunan **postsinaptik membran** ile karşı karşıya durur. Bu iki membran sinaptik aralık boyunca birbiri ile yüzyüzedir. Sinaptik aralık genellikle 20 nm genişliğinde olan fakat büyüklüğü sinapstan sinapsa değişen bir boşluktur. (bir nanometre-nm-bir metrenin milyarda biridir) Sinaptik aralık nörotransmitterin içine difüze olduğu hücre dışı sıvı içerir (Bkz. *Şekil 2.23.*).

Şekil 2.23'de fark etiğiniz gibi terminal buton sitoplazmasında mitokondri ve sinaptik veziküller olmak üzere iki önemli yapı vardır. Ayrıca, terminal buton ve soma arasında materyal taşıyan mikrotübülleri de görebiliriz. Mitokondri varlığı terminal butonun işlev görebilmesi için enerjiye ihtiyacı olduğunu gösterir. Sinaptik veziküller küre ya da ovoid şeklinde küçük ve yuvarlak nesnelerdir. Terminal buton tarafından salınan nörotransmitter molekülleri ile doludur (vezikül terimi "küçük kesecik" anlamına gelir.). Bir terminal buton birkaç yüzden birkaç milyona kadar varan sayılarda vezikül taşıyabilir. Bu veziküller en fazla sinaptik aralığa bakan presinaptik membran bölümündeki nörotransmitterin salındığı bölge olan salınım bölgesi denilen parçanın olduğu yerde bulunurlar (Bkz. *Şekil 2.23.*).

Bir elektron mikrografta terminal buton altında yer alan postsinaptik membran başka bir yerdeki membrandan daha kalın ve yoğun görünür. Bu postsinaptik yoğunluk, sinaptik aralıktaki nörotransmitterlerin varlığını araştıran özelleşmiş protein molekülleri olan reseptörler ve reseptörleri yerinde tutan protein bağları nedeniyle oluşur (Bkz. *Şekil 2.23.*).

Dendritik diken (spine): Bir sinapsı şekillendiren başka bir nöronun terminal butonu ile bir araya gelen dendrit yüzeyindeki küçük düğmemsi yapı.

Presinaptik membran: İçinden nörotransmitter salgılanan ve postsinaptik membrana paralel uzanan bir terminal buton membranı.

Postsinaptik membran: Sinapsta terminal butonun karşısında olan ve mesajı alan nöronun membranı.

Sinaptik aralık: Presinaptik membran ve postsinaptik membran arasındaki boşluk.

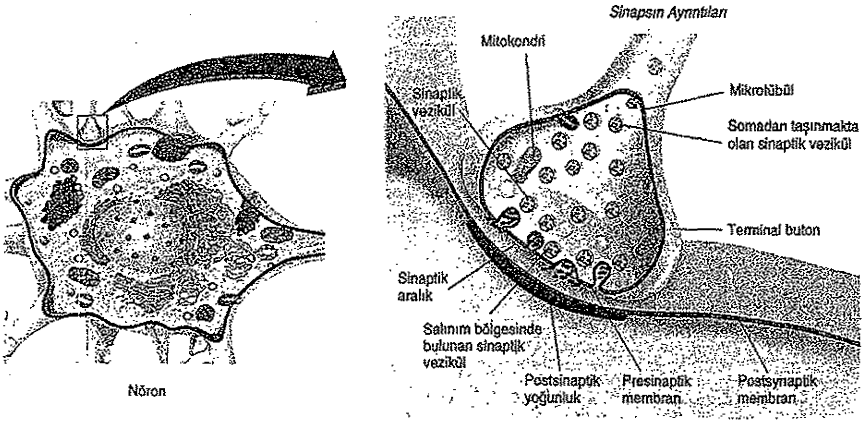
Sinaptik vezikül: Terminal butonlarda bulunan boncuğa benzer yapıda nörotransmitter içeren küçük keseler.

Salınım bölgesi: Sinaptik aralığa nörotransmitter salan ve sinaptik veziküllerin bağlandığı, sinapsın presinaptik membranının iç tarafında bir bölge.

Nörotransmitter Salınımı

Aksiyon potansiyeli aksondan aşağı doğru aksonun tüm dalları boyunca iletildiğinde terminal buton içinde bazı şeyler olmaya başlar; presinaptik membran içinde bulunan sinaptik veziküller membranla birleşir ve sonra açılarak içeriklerini sinaptik aralığa boşaltırlar.

ŞEKİL 2.23
Sinapsın Ayrıntıları



Heuser ve ark. (Heuser, 1977; Heuser, Reese, ve Dennis 1979) bu süreci canlandıran fotomikrograflar elde etiler. Nörotransmitter salınımı çok hızlı bir olay olduğu için (oluşması sadece birkaç mili saniye sürer) detaylarını inceleyebilmek için eylemi durduracak özel prosedürlere gerek vardır. Araştırmacılar kurbağa kasından izole edilmiş bir siniri elektriksel olarak uyardılar ve sonra kası 4K (yaklaşık –257 C) soğutulmuş saf bakır bloğuna koydular. Aşırı soğutulmuş metal, temas eden dokunun dış katmanını 2 milisaniyede dondurdu. Donma terminal butonun içeriğini kimyasal olarak yerinde tuttu ve elektron mikroskopla incelendi. Şekil 2.24 sinapsın bir bölümünü göstermektedir; presinaptik membran ile birleşik omega (Ω) şeklinde veziküller gösterilmektedir (Bkz. *Şekil 2.24 MyPsychKit 2.3, Sinapslar*).

mypsychkit

Animasyon 2.3
Sinapslar

Reseptörlerin Aktivasyonu

Nörotransmitter molekülleri postsinaptik membranda nasıl kutuplaşma kaybolur ya da yeniden kutuplaşma üretmektedir? Onlar bunu sinaptik aralık içine difüze olarak ve postsinaptik membranda **postsinaptik reseptör** denilen özelleşmiş protein moleküllerinin bağlanma noktasına bağlanarak yaparlar. Bağlanma olduğunda postsinaptik reseptörler **nörotransmittere bağımlı iyon kanallarını** açar ki bunlar bazı özel iyonların hücre içine ve dışına geçmesini sağlar. Yani sinaptik aralıkta nörotransmitter varlığı özel bazı iyonların membranı geçmesini sağlar ve lokal membran potansiyelini değiştirir.

Nörotransmitterler en azından iki farklı yolla iyon kanallarını açar; doğrudan ya da dolaylı olarak. Doğrudan yöntem daha basit olduğu için önce o açıklanacaktır. Şekil 2.25 kendi bağlanma noktası olan nörotansmitter-bağımlı iyon kanallarını canlandırmaktadır. Uygun bir nörotransmitter molekülü bağlandığında iyon kanalları açılır. Bu reseptör/ iyon kanalı kombinasyonunun formal ismi **iyonotropik reseptördür** (Bkz. *Şekil 2.25.*).

İyonotropik reseptörler ilk olarak *torpedo* adı verilen elektrikli vatozda elektriksel akım üreten organında keşfedildi (Elektrikli vatoz, güçlü bir elektrik akımı oluşturur). Bu asetilkolin denilen bir nörotransmittere duyarlı

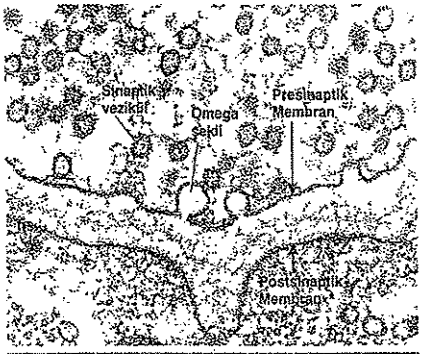
Postsinaptik reseptör: Bir sinapsın bir nörotransmitter için bağlanma noktası olan postsinaptik membranda bulunan bir reseptör molekülüdür.

Nörotransmitter-bağımlı iyon kanalı: Bir nörotransmitter molekülü postsinaptik reseptöre bağlandığında açılan iyon kanalı.

İyonotropik reseptör: Bir nörotransmitter için bağlanma noktası içeren bir reseptör ve bir nörotransmitter molekülü bağlanma noktasına bağlandığında açılan iyon kanalı.

ŞEKİL 2.24

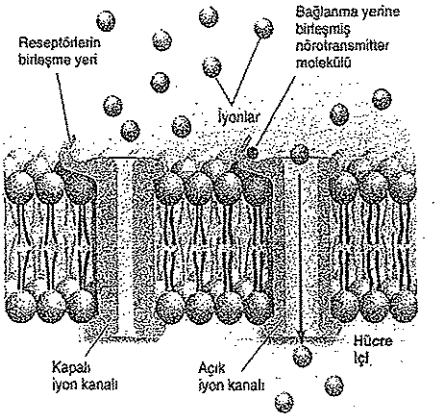
Nörotransmitter Salınımı: Bu fotoğraf bir sinaps kesitinin elektron mikroskoptaki görüntüsüdür. Omega şeklindeki oluşumlar kurbağa kasındaki sinapslarda ki terminal butonun presinaptik membran ile birleşen sinaptik veziküllerdir.



Kaynak: Heuser, J. E., in *Society for Neuroscience Symposia*, Vol. II, edited by W. M. Cowan ve J. A. Ferrendelli. Bethesda, MD: Society for Neuroscience, 1977. İzin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 2.25

İyonotropik Reseptörler: Bir nörotransmitter molekülü bağlanma noktasına bağlandığında açılan iyon kanalı. Şematik çizimde netliği sağlamak amacıyla yapılmış olanın aksine nörotransmitter molekülleri gerçekte iyonlardan çok daha büyüktür.



reseptörler sodyum kanalları içerir. Bu kanlar açıldığında sodyum iyonları, hücreye girer ve membranı depolarize eder.

Dolaylı yöntem daha karmaşıktır. Bazı reseptörler iyon kanallarını doğrudan açmazlar, onun yerine bir dizi kimyasal olay başlatırlar. Bu reseptörlere metabotropik reseptörler denir, çünkü bu reseptörler hücrenin metabolik enerji harcamasını gerektiren süreçler içerirler. Metabotropik reseptörler membrana bağlı başka bir protein olan G proteinine yakın bir yerde bulunurlar. Bir nörotransmitter molekülü reseptöre bağlandığında reseptörün yakınında bulunan membran içine yerleşmiş olan G proteinini aktive eder. G proteini aktive olduğunda o da ikincil haberci (seconder messenger) denilen bir kimyasalın üretimini uyaran enzimi aktive eder(nörotransmitterler birincil habercidir-first messenger).

İkincil haberci molekülü sitoplazmada dolaşır ve kendini iyon kanalarının hemen yanına bağlar ve böylece açılmasını sağlar. İyonotropik reseptörler tarafından üretilen postsinaptik potansiyelle karşılaştırıldığında metabotropik reseptörler tarafından üretilenlerin başlaması ve bitmesi daha uzun sürer (Bkz. *Şekil 2.26.*). Keşfedilen ilk ikincil haberci ATP tarafından sentez edilen *siklik AMP*'dir. Sonradan başka ikincil haberciler de keşfedilmiştir. Sonraki bölümlerde göreceğiniz gibi ikincil haberciler hem sinaptik hem de sinaptik olmayan iletişimde önemli bir rol oynarlar ve iyon kanallarını açmaktan daha fazlasını yapabilirler. Örneğin, nöronun çekirdeğine veya başka bölgelerine yolculuk yapabilirler ve hücrenin işlevlerini etkileyen biyokimyasal değişiklikleri başlatabilirler. Hatta bazı özelleşmiş genleri açıp-kapayabilir ve bu sayede özel bazı proteinlerin üretimini başlatabilir ve sonlandırabilirler.

Metabotropik reseptör: Bir nörotransmitter için bağlanma noktası olan reseptördür; bir nörotransmitter molekülü bağlanma noktasına bağlandığında hücre membranının başka alanlarında iyon kanallarını açan bir dizi olayı başlatan bir enzimi aktive eder.

G proteini: Metabotropik reseptörlerle eşleşen bir proteindir; ligandla bağlandığında diğer moleküllere mesaj ileten ve reseptörü aktive eden bir proteindir.

İkincil haberci: G proteini bir enzimi aktive ettiğinde üretilen kimyasaldır; iyon kanallarının açılmasını sağlayan uyarımı taşır ya da hücrede başka olayların başlamasına neden olur.

Postsinaptik Potansiyeller

Daha öncede bahsedildiği gibi postsinaptik potansiyeller ya depolarize (ketleyici) edicidir ya da hiperpolarize edicidir (eksitatör). Bir sinapsta postsinaptik

potansiyelin özelliğini nörotransmitterin kendisi değil postsinaptik reseptörlerin özellikleri belirler. Özellikle de açığı iyon kanalının özelliğine göre belirlenir.

Şekil 2.27'de görüldüğü gibi postsinaptik membranda üç önemli nörotransmitter-bağımlı iyon kanalı vardır. Bunlar, sodyum, potasyum ve klordur. Her ne kadar şekil doğrudan aktive olan (iyonotropik) iyon kanallarını gösterse de birçok iyon kanalının G proteini ile eşleşen metabotropik reseptörler tarafından dolaylı olarak aktive olduğunu bilmek gerekir.

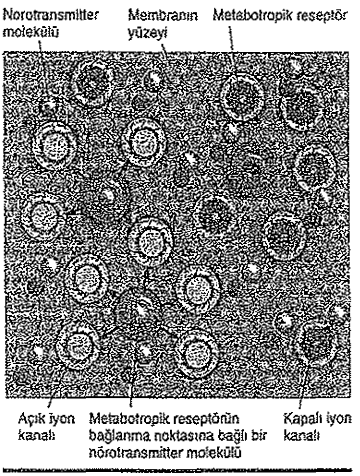
Nörotransmitter-bağımlı sodyum kanalı uyarıcı postsinaptik potansiyelin önemli bir kaynağıdır. Görüldüğü gibi sodyum-potasyum taşıyıcıları sodyumu içeri itecek olan elektrostatik basınç ve difüzyon kuvvetini bekleyecek şekilde sodyumu hücre dışında tutarlar. Sodyum kanalları açıldığında sonuç kutuplaşma kaybolurdur, yani uyarıcı postsinaptik potansiyeldir (EPSP) (Bkz. *Şekil 2.27a.*).

Biz ayrıca sodyum-potasyum taşıyıcılarının potasyum iyonlarının küçük bir bölümünün hücre içinde kalmasını sağladığını gördük. Eğer potasyum kanalı açılırsa bu katyonların bir bölümü bu çekimi izler ve hücrenin dışına çıkar. K^+ pozitif yüklü olduğu için dışarı doğru akışı membranı hiperpolarize eder ve böylece ketleyici postsinaptik potansiyel (IPSP) ortaya çıkar (Bkz. *Şekil 2.27b.*)

Sinapsların birçoğunda baskılayıcı nörotransmitterler potasyum yerine ya da ona ek olarak klor kanallarını açar. Klor kanallarının açılmasının etkisi nöron membranının potansiyeline bağlıdır. Eğer membran istirahat potansiyelinde ise hiçbir şey olmaz, çünkü daha önce de gördüğünüz gibi difüzyon kuvveti ve elektrostatik basınç klor iyonlarını mükemmel bir şekilde dengeler. Bununla birlikte eğer membran potansiyeli zaten yakınlarda lokalize olmuş uyarıcı sinapsların aktivitesi ile depolarize olmuş ise o zaman klor kanallarının açılması ile hücre içine Cl^- girer. Anyonların hücre içine akışı membranı geri normal istirahat durumuna döndürür. Bu nedenle Klor kanallarının açılması EPSP'leri nötralize eder (Bkz. *Şekil 2.27c.*).

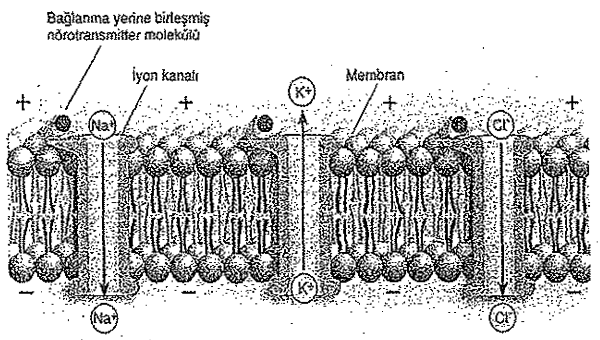
ŞEKİL 2.26

Metabotropik Reseptörler: Bir nörotransmitter molekülü bir reseptöre bağlandığında yakınlardaki iyon kanallarını açan bir ikincil haberci üretilir.



ŞEKİL 2.27

Postsinaptik Potansiyel Sırasında İyonların Hareketi



a. Na^+'nın içeri girmesi kutuplaşma kaybolmasına yol açar.

b. K^+'nın dışarı çıkması hiperpolarizasyona yol açar.

c. Cl^-'nin içeri girmesi hiperpolarizasyona yol açar.

Eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP): Terminal butondan bir nörotransmitter salınımının neden olduğu postsinaptik membranın eksitatör kutuplaşma kaybolur.

İnhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP): Terminal butondan bir nörotransmitter salınımının neden olduğu postsinaptik membranın baskılayıcı hiperpolarizasyonu.

Bir nöronun ateşleme hızı, dendiriti ve soması üzerindeki eksitatör(uyarıcı) ve baskılayıcı sinapsların aktivitesi tarafından kontrol edilir. Uyarıcı sinaps aktivitesi fazla olursa ateşleme hızı da yüksek olur. Eğer baskılayıcı sinapslarda aktivite fazla olursa ateşleme hızı azalır.

Otoreseptörler

Postsinaptik reseptörler sinaptik aralıkta bir nörotransimitter olup olmadığını araştırır ve uyarıcı ya da baskılayıcı sinaptik potansiyeli başlatır. Ancak Postsinaptik membran sadece nörotarnsimitterlere yanıt oluşturan reseptörlerin olduğu bir yer değildir. Nöronların birçoğunda otoreseptör denilen kendi salgıladığı nörotarnsimitterlere yanıt oluşturan reseptörlerde vardır.

Otoreseptörler hücre membranının herhangi bir yerinde bulunabilirler fakat bu tartışmada biz terminal butonda (düğmecik) yer alanları ele alacağız. Birçok durumda bu otoreseptörler iyon kanallarını kontrol etmezler. Bu nedenle otoreseptörler bir nörotransimitter molekülü ile uyarıldığında terminal butondaki membran potansiyelinde bir değişme yaratmazlar. Bunun yerine, nörotransimitterin sentez edilmesi ve salınmasını içeren iç süreçleri düzenlerler (tahmin ettiğiniz gibi otoreseptörler metabotropiktir-metabolizma geliştirici-; bu süreçler üzerindeki etkisi/gücü G proteinleri ve ikincil Messenger/haberciler sayesinde yerine getirilir). Birçok durumda otoreseptör aktivasyonunun etkisi baskılayıcıdır; yani nöronların olduğu yerde ekstraselüler (hücredışı) sıvı içinde bulunan nörotransimitterler, nörotransimitter sentez ve salınım hızında azalmaya neden olur. Birçok araştırmacı, otoreseptörlerin salınan nörotransimitter miktarını kontrol eden düzenleyici sistemin bir parçası olduğuna inanmaktadır. Eğer çok fazla salınım olursa otoreseptörler hem üretimi hem de salınımı inhibe eder/engeller; yeterince salınım yoksa üretim ve salınımın hızı artar.

Otoreseptör: Aynı nöron tarafından salınan nörotransimittere yanıt oluşturan nöron üzerindeki reseptör molekülü.

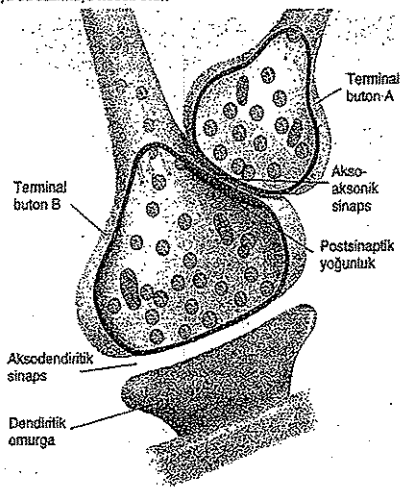
Presinaptik inhibisyon: Akso-aksonik sinapsta bir presinaptik terminal buton aktivitesi; postsinaptik terminal buton tarafından salınan nörotransimitter miktarı azalır.

Presinaptik yatkınlık: Akso-aksonik sinapsta bir presinaptik terminal buton aktivitesi; postsinaptik terminal buton tarafından salınan nörotransimitter miktarı artar.

Nöromodülatör: Nörotransimitterlere benzer aktivite gösteren ve doğal olarak salgılanan bir madde. Nörotransmitterden farkı sinaptik aralıkla sınırlı olmayıp hücre dışı sıvılarda da bulunmasıdır.

ŞEKİL 2.30

Akso-Aksonik Sinaps: Terminal buton A'da gerçekleşen aktivite terminal buton B'de nörotransimitter salınım miktarında artmaya ya da azalmaya neden olur.



Akso-Aksonik Sinapslar

Şekil 2.22'de görüldüğü gibi merkezi sinir sisteminde 3 tip sinaps vardır. İlk iki tip olan akso-dendiritik ve akso-somatik sinapsların aktivitesi postsinaptik eksitasyon ya da inhibisyona neden olur. Üçüncü tip olan akso-aksonik sinapslar nöral entegrasyona doğrudan katılmazlar. Onun yerine bu sinapsların aktivitesi postsinapstik aksonun terminal butonu tarafından salınan nörotransimitter miktarını değiştirir. Bu sinapslar presinaptik düzenleme/ayarlama yapar: Presinaptik inhibisyon veya presinaptik yatkınlık-facility.

Bildiğiniz gibi, terminal butondan bir nörotransimitter salınımı bile aksiyon potansiyeli ile başlar. Normal olarak, belirli bir terminal buton aksiyon potansiyeli ulaştığında belirli miktarda nörotransimitter salınımı yapar. Bununla birlikte nörotransimitter salınımı akso-aksonik sinaps aktivitesi tarafından düzenlenir. Eğer akso-aksonik sinaps aktivitesi nörotransimitter salınımını azaltırsa bu etkiye **presinaptik inhibisyon** denir. Salınım artarsa buna da **presinaptik yatkınlık** denir (Bkz. *Şekil 2.30.*).

Sinaptik Olmayan Kimyasal İletişim

Nörotransimitterler nöronların terminal butonları tarafından salınırlar ve çok yakın bir mesafede olan başka bir hücrenin membranındaki reseptörlere bağlanırlar. Her bir sinapstaki iletişim kendine özgüdür. Nöromodülatörler

nöron tarafından salınan nörotransmitterlerden daha uzağa giden ve yayılan kimyasallardır. Nöromodülatörlerin çoğu peptid bağları denilen kimyasal bağlarla birbirine bağlı amino asit zincirlerinden oluşan peptit yapısındadır. Nöromodülatörler büyük miktarlarda salgılanırlar ve uzak mesafelere kadar dağılırlar. Beynin belirli bölümlerindeki nöronlardaki aktiviteyi düzenlerler. Örneğin nöromodülatörler korku, ağrıya duyarlılık ve ihtiyatlı olma gibi genel davranışsal durumları etkilerler. 4. bölümde en önemli nörotransimitterler ve nöromodülatörler tartışılmaktadır.

Hormonlar, endokrin (Yunanca endo; içinde, krinein; salgılamak anlamına gelir) bezlerin hücreleri veya mide, beyin, böbrek ve bağırsak gibi organların hücreleri tarafından salgılanırlar. Hormonları salgılayan hücreler bu kimyasalları hücre dışı sıvıya salarlar. Sonra bu hormonlar kan akımı yoluyla vücudun diğer bölümlerine dağılırlar. Hormonlar hücre çekirdeğinde veya membran yüzeyinde lokalize olmuş/yerleşmiş, özelleşmiş reseptörler içeren hücrelerin (nöronlar dahil) aktivitelerini etkilerler. Belirli bir hormonun reseptörlerini içeren hücreler bu hormonlar için **hedef hücreler** olarak adlandırılırlar ve hormonun var olduğu durumlarda sadece bu hücrelerde yanıt ortaya çıkar. Nöronların birçoğunun hormon reseptörleri vardır ve hormonlar reseptörleri uyararak ve bu nöronların aktivitelerini değişirerek davranışı etkileyebilirler. Örneğin, seks hormonu olan testosteron erkek memelilerin çoğunda saldırganlığı arttırmaktadır.

Peptid: Birbirine peptid bağları ile bağlanmış olan aminoasit zinciri. Nöromodülatörlerin çoğu ve bazı hormonlar peptid molekülleri içerir.

Hormon: Bir endokrin bez tarafından salınan ve diğer organlardaki hedef hücreler üzerinde etkisi olan kimyasal madde.

Endokrin bez: Kan dolaşımı içine ve kapiller damarlar etrafındaki hücre dışı sıvıya sekresyonlarını gönderen bezler.

Hedef hücre: Belirli bir hormon için reseptörleri olan ve bu hormon tarafından etkilenen hücre tipi.

Ara Özet

Nöronlar Arasındaki İletişim

Sinapslar bir nöronun terminal butonu ve diğerinin membranı arasındaki bağlantılardan oluşur (kas hücresi ve bez hücresi gibi). Bir aksiyon potansiyeli akson boyunca iletildiğinde terminal butonlardan postsinaptik membranda hiperpolarizasyon ya da kutuplaşma kaybolur üreten bir kimyasal olan bir nörotransimitter salınır. Postsinaptik nöronun aksonunun ateşleme hızı "nöral entegrasyon" olarak bilinen bir fenomen olan, dendrit ve soma membranındaki uyarıcı ve baskılayıcı sinapsların birbiri ile ilişkili aktivitesi tarafından belirlenir. Terminal butonlarda nörotransimitter molekülleri ile dolu sinaptik veziküller bulunur. Aksiyon potansiyeli terminal butona ulaştığında nörotransimitter salınımına neden olur. Bazı sinaptik veziküller terminal butonun presinaptik membranı ile birleşir, açılır ve içeriğini sinaptik alana bırakır.

Postsinaptik reseptörlerin nörotransimitter molekülleri ile aktivasyonu nörotransimittere bağımlı iyon kanallarının açılmasını sağlayarak postsinaptik potansiyele neden olur. İyontropik reseptörler liganlar bağlandığında doğrudan açılan iyon kanallarına sahiptir. Metabotropik reseptörler aktive olduğunda iyon kanallarını "ikinci haberci/messenger" denilen bir kimyasal üreterek açan G proteinleri ile bağlantılıdır.

Postsinaptik potansiyelin doğası, belirli bir sinapsta bulunan postsinaptik reseptörler tarafından açılan iyon kanalının tipine bağlıdır. Sodyum (Na^+) hücreye girdiğinde uyarıcı postsinaptik potansiyel oluşur. İnhibitör potansiyel ise hücreden potasyum (K^+) çıkışı olduğunda ya da klor (Cl^-) girdiğinde ortaya çıkar. Postsinaptik potansiyel normalde kısa sürer. İki şekilde sonlanır. En yaygın olan mekanizma tekrar geri alımdır (reuptake); presinaptik membranda bulunan molekülleri tekrar sitoplazma içine taşıyan taşıyıcılar aracılığıyla nörotransimitter molekülleri sinaptik aralıktan geri çekilir. Asetilkolin asetilkolinesteraz enzimi ile etkisizleştirilir.

Presinaptik membranda, postsinaptik membran gibi nörotransimitter varlığını araştıran reseptörler vardır. Otoreseptörler de denilen presinaptik reseptörler nöronun saldığı nörotransimitter miktarını izler, sentez edilen ve salınan miktarı düzenler. Akso-aksonik sinapslar salınan nörotransimitter miktarını artırarak ya da azaltarak presinaptik inhibisyon ya da presinaptik yatkınlık yaratır.

Nöromodülatörler ve hormonlar, nörotransimitterlere benzer şekilde reseptörlerin bağlanma bölgelerine yapışır ve bu hücrelerde kimyasal ve elektriksel değişimler başlatarak aktivite gösterirler. Bununla birlikte, nörotransimitter aktivitesi bir yerde lokalizedir ama nöromodülatör ve hormonların aktivitesi daha yaygın bir etkiye sahiptir.

Düşündüren Sorular

1. Sinaptik transmisyon/geçiş neden kimyasalların salınımına neden olur? Nöronların doğrudan elektriksel eşlenmesi çok daha basittir. Öyleyse neden nöronlarımız bu yolu daha fazla kullanmıyorlar (insan beynindeki sinaptik bağlantıların çok küçük bir yüzdesi bu elektriksel eşlemeyi kullanır). Normal olarak, doğa bir sonuca ulaşmada mümkün olan en kolay yolu kullanır. Bu nedenle kimyasal geçişin bazı avantajları olmalı, bunlar neler olabilir?
2. Şekil 2.11'de gösterilen geri çekilme refleksinin kontrolünü düşünün. Aynı görevi yerine getirecek bir elektriksel sinaps dolaşımı dizayn edebilir misiniz?

SON SÖZ Myastenia Gravis

Kathryn "ben iyileştim mi?" diye sordu.

Dr. T. keşke der gibi gülümseyerek "keşke o kadar kolay olsaydı" dedi. "hayır, korkarım ki iyileşmediniz, fakat biz şimdi sizi halsizleştiren şeyin sebebini biliyoruz". Kathryn'in hayal kırıklığını görerek "bir tedavisi var" diye hızlıca ekledi. "myastenia gravis denilen bir hastalığın var. Sana yaptığım enjeksiyonun etkisi birkaç dakika sürer ama etkisi daha uzun süren ilaçlar verebilirim". Gerçektende Dr. konuşurken Kathryn kendini çok halsiz hissetmeye başlamıştı ve tekrar oturdu.

Myasthenia gravis ilk kez 1972'de bir İngiliz Dr. olan Thomas Willis tarafından tanımlandı. Sözlük olarak terim "çok ciddi kas zayıflığı" anlamına gelir. Çok sık görülen bir hastalık değildir, fakat uzmanların birçoğu vakaların çoğunluğunun Kathryn'in kinden çok daha hafif olduğu için tanı konulamadığına inanmaktadır. Kathryn'in hastalığı yüz, boyun ve gövde kaslarını tutmuştu ve bazende göz kaslarını tutuyordu. 1930'lardan önce Kathryn yatağa bağımlı bir hasta olurdu ve muhtemelen birkaç yıl içinde solunum güçlüğü ve öksürüğe neden olan pnömoni nedeniyle ölürdü. Kathryn'in geleceği ise bu kadar kötü değil. *Myasthenia gravis'in* nedeni çok iyi anlaşılmıştır ve iyileşme sağlanamasa da tedavi edilebilir bir hastalıktır. *Myasthenia gravis'in* tipik belirtisi aşırı yorgunluktur. Yani hasta dinlenme durumunda iken makul bir güce sahiptir ama hareket ettikten kısa bir süre sonra zayıf/ yorgun hissetmeye başlar. Araştırmacılar, yıllar içinde zayıflığın kasların kendisinde ya da sinir sisteminde değil kaslar üzerindeki sinapslarda olduğunu anladılar. 19. yüzyıl sonlarında bir doktor *myasthenia gravis* olan birinin cildine elektrotlar yerleştirdi ve bir kasa götüren bir siniri elektriksel olarak uyardı. Her uyardığında kasta kasılmalar oluştu ve bu kasılmalar yavaş yavaş zayıfladı. Bununla birlikte elektrotları kasın üzerine yerleştirdiğinde ve doğrudan kası uyardığında kasılmalarda zayıflama olmadı. Daha sonra elektriksel kayıt tekniklerinin gelişmesi ile araştırmacılar *myasthenia gravis'li* hastaların sinirlerindeki aksiyon potansiyelinin tamamen normal olduğunu gördüler.

Eğer sinirsel uyarım ve kas kasılmaları normal ise o zaman sinapslarda olmalıydı. 1934'de Dr. Mary Walker *myasthenia gravis* belirtilerinin kaslar üzerindeki sinapslardaki sinirsel aktarımı bloke eden bir zehir olan kürar etkisine benzediğini işaret etti. Kürar zehirlenmesinin antidotu asetilkolinesterazı (AChE) devre dışı bırakan fizostigmin denilen ilaçtır. Bu bölümde öğrendiğiniz gibi AChE asetilkolini yok eden ve onun ortaya çıkardığı post sinaptik potansiyeli sonlandırır. Fizostigmin AChE'i devre dışı bırakarak asetilkolinin postsinaptik membran üzerindeki etkisini arttırır ya da uzatır. Böylece kaslardaki sinapslarda sinaptik taşınma gücünü arttırır ve kürarın etkisini tersine döndürür (Bölüm 4'de kürar ve fizostigmin hakkında daha fazla bilgi verilecektir).

Dr. Walker fizostigminin kürar etkisini geri döndürüyorsa *myasthenia gravis* belirtilerini de geri döndürebileceğini düşündü ve bunu denediğinde birkaç dakika için bu geri dönüş gerçekleşti. Sonradan ilaç şirketleri ağızdan alınabilen ve daha uzun süreli etkili olan ilaçlar ürettiler. Günümüzde ilaçların enjeksiyon formları tanı koymak için, ağızdan alınan formları da tedavi için kullanılmaktadır. Araştırmacılar tekrar *myasthenia gravis'in* nedenlerini anlama çabalarına geri döndüler ve *myasthenia gravis'in* otoimmün bir hastalık olduğunu buldular. İmmün sistem normal olarak bizi mikroorganizmalarda bulunan proteinlere karşı uyararak enfeksiyonlardan korur. İmmün sistem yabancı proteinlere saldıran ve mikroorganizmaları öldüren antikorlar üretir. Bununla beraber immün sistem bazen hata yapar ve vücudumuzda normal olarak var olan bir proteine karşı duyarlı hale gelir. Araştırmacıların bulduğu gibi, *myasthenia gravis'li* hastaların kanı asetil kolin reseptörlerini oluşturan proteinlere karşı antikor içerir. Bu nedenle *myasthenia gravis* immün sistemin kişinin sinaptik geçiş için gerekli olan ACh reseptörlerine saldıran ve yok eden otoimmün bir hastalıktır.

Araştırmacılar son zamanlarda *myasthenia gravis* için bir hayvan modeli geliştirmeyi başardılar. Bir hayvan modeli, hastalığın insandakine benzer şekilde laboratuvar hayvanlarında üretilmesidir. Bu sayede hastalığın seyri üzerinde çalışılabilir ve muhtemel tedaviler ve iyileştirici yöntemler test edilebilir. Bu modelde, elektriksel ışınlardan(torpedo) ACh-reseptör proteini elde edilerek ve laboratuvar hayvanlarına enjekte edilerek hastalık oluşturuldu. Hayvanların immün sistemi proteine duyarlı hale geldi ve kendi ACh reseptörlerine saldıran antikorlar geliştı. Hayvanlar aynı *myasthenia gravis* olan insanlardaki gibi aşırı yorgunluk belirtileri gösterdiler ve fizostigmin gibi bir ilaç enjeksiyonundan sonra daha güçlü hale geldiler.

Çalışmalardan elde edilen umut verici sonuç, hayvanın immün sisteminin ACh reseptörlerini tahrip eden antikorları üretmeyecek şekilde duyarsızlaştırma olduğunun görülmesidir. Eğer ACh reseptör proteinleri modifiye edilip sonra hayvanlara enjekte edilirse, immün sistemleri değişmiş proteinlere antikor üretir. Bu antikorlar hayvanın kendi ACh-reseptör proteinlerine saldırmaz. Daha sonra eğer onlara saf ACH-reseptör proteini verilirse, *myasthenia gravis* geliştirmezler. Yani, saf protein hayvanların daha önce duyarlı hale getirildiği proteine öyle çok benzerdir ki immün sistem başka bir antikor üretmek için kendini yormaz. Belki de *myasthenia gravis'i* erken dönemlerde durdurmak için

kullanılabilecek ACh reseptörlerine saldıran antikorlar yerine kişinin immün sistemini zararsız antikor üretecek şekilde uyarım sağlayacak olan bir aşı geliştirilebilir.

Günümüzde doktorların kullanabileceği ilaçlar var olsa da myasthenia gravis halen ciddi bir hastalık olarak durmaktadır. İlaçlar kişinin gücünü normale döndürmez ve ciddi yan etkileri vardır. Fakat son yıllarda laboratuvar çalışmalarında görülen ilerlemeler bize Kathryn gibi insanlar için daha aydınlık bir gelecek umudu vermektedir.

Anahtar Kavramlar

SİNİR SİSTEMİ HÜCRELERİ

1. Nöronlar, bir soma, dendritler, bir akson ve terminal butondan oluşur. Birbirine bağlantılı olan nöronlar arasındaki iletişim sinir siteminin fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlar. Nöronlar Glia ve miyelin kılıfını, sinirlerin bakım onarımını ve fiziksel desteğini sağlayan Shwann hücreleri tarafından desteklenirler. Kan-beyin bariyeri kimyasalların beyine ulaşma mekanizmasını düzenlemeye yardım eder.

NÖRON İÇİ İLETİŞİM

2. Aksiyon potansiyeli bir aksonun membran potansiyeli uyarılma eşiğine ulaştığında oluşur. Her ne kadara aksiyon potansiyeli elektriksel olsa da sodyum-potasyum iyonlarının membrandaki voltaja bağımlı iyon kanallarından akışı ile ortaya çıkar. Miyelinli aksonlarda gerçekleşen sıçrayıcı ilerleme miyelinsiz akson iletiminden daha hızlı ve daha etkilidir.

NÖRONLAR ARASINDAKİ İLETİŞİM

3. Nöronlar presinaptik nöronların postsinaptik nöronlar üzerindeki uyarıcı ve inhibe edici etkiler üretmesini sağlayan sinapslar aracılığıyla iletişim kurar. Bu etkiler terminal butona aksiyon potansiyeli gönderen postsinaptik nöronun aksonunda hızı azaltır ya da arttırırlar.
4. Bir aksiyon potansiyeli aksonun sonuna ulaştığında bazı sinaptik veziküllerden sinaptik aralığa nörotransimitter salınmasını sağlar. Nörotransimitter molekülleri kendilerini postsinaptik membrandaki reseptörlere bağlar.
5. Postsinaptik reseptörler nörotransimitter molekülleri ile aktive olmaya başladığında, voltaj kontrollü sodyum, potasyum ya da klor iyon kanallarını açarak uyarıcı ya da baskılayıcı postsinaptik potansiyeller üretir.
6. Postsinaptik potansiyel nörotransimitterin imha edilmesi ile ya da terminal butona geri alınması ile sonlanır.
7. Otoreseptörler salınan nörotransimitter miktarını düzenlemeye yardım eder.
8. Akso-aksonik sinapslar iki terminal buton arasında bağlantı sağlar. İlk terminal butondan nörotransimitter salınım ikinci terminal buton tarafından salınan nörotransimitter miktarını arttırır ya da azaltır.
9. Nöromodülatörler ve hormonlar nörotransimitterlere benzer aktivite gösterirler. Hedef hücreler üzerindeki ya da içindeki reseptörlere bağlanır ve aktive ederler.

Önerilen Kaynaklar

Aidley, D. J. *The Physiology of Excitable Cells*, 4th ed. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1998.

Bean, B. P. The action potential in mammalian central neurons. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, *8*, 451–465.

Cowan, W. M., Südhof, T. C., and Stevens, C. F. *Synapses*. Baltimore,MD: Johns Hopkins University Press, 2001.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., and Jessell, T. M. *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Nicholls, J. G., Martin, A. R., Fuchs, P. A., and Wallace, B. G. *From Neuron to Brain*, 4th ed. Sunderland, MA: Sinauer, 2001.

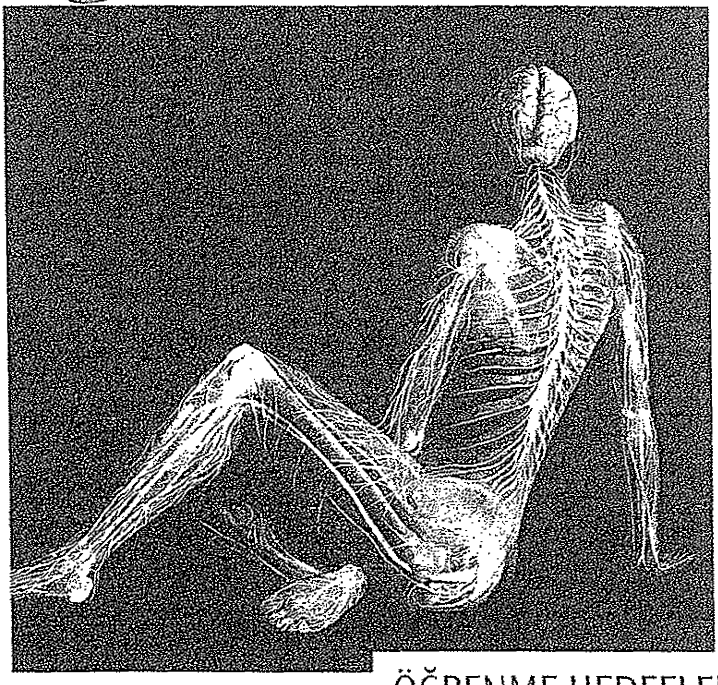
Ek Kaynaklar

Bu bölümde anlatılan materyali çalışmak ve gözden geçirmek için www.mypsychkit.com adresini ziyaret edin. MyPsychKit sitesi içinde çalışma testleri alabilirsiniz ve gözden geçirmenizi sağlayacak bir çalışma planı bulabilirsiniz. Onlarca animasyon, öğreticiler ve Web bağlantıları da mevcuttur. Bu kitabın interaktif elektronik versiyonunu kullanarak da gözden geçirme yapabilirsiniz. MyPsychKit sitesi için kayıt yaptırmanız gerekecektir. Detayları görmek için www.mypsychkit.com adresini görün.

bölüm 3

Sinir Sisteminin Yapısı*

- Sinir Sisteminin Temel Özellikleri
  - Genel Bir Bakış
  - Meninksler
  - Ventriküler Sistem ve Serebrospinal Sıvı Üretimi
- Merkezi Sinir Sistemi
  - Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi
  - Ön Beyin
  - Orta Beyin
  - Arka Beyin
  - Spinal Kord (Omurilik)
- Çevresel Sinir Sistemi
  - Spinal Sinirler
  - Kraniyal Sinirler
  - Otonom Sinir Sistemi



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Beynin dış görünümünün tanımlanması ve kesit düzlemleri ile yönlerin belirlenmesinde kullanılan terimlerin açıklanması.
2. Sinir sistemine ait meninks, ventriküler sistem gibi bölümlerin tanımlanması ve serebrospinal sıvı üretimiyle birlikte bu sıvının beyin içerisinde akış seyrinin tanımlanması.
3. Merkezi sinir sisteminin gelişim safhaları ile ilişkili ana hatların tanımlanması
4. Ön beynin iki ana yapısından birisi olan telensefelonun tanımlanması.
5. Diensefalona ait iki ana ait yapının tanımlanması.
6. Orta beyin, arka beyin ve spinal kord bölümlerini oluşturan ana yapıların tanımlanması.
7. Otonom sinir sistemine ait iki bölümü de içerecek bir biçimde çevresel sinir sisteminin tanımlanması.

* Çeviren: Uzman Dr. Utkan TİYEKLİ

ÖN SÖZ Sol Taraf Kaybı

Bayan S., ilaç tedavisine yanıt vermeyen bir yüksek tansiyon hastalığı öyküsü olan 60 yaşındaki bir kadındı. O akşam telefon çaldığı sırada sandalyesinde oturmuş gazetesini okuyordu. Sandalyesinden kalktı ve telefona doğru yürüdü. Bu esnada, kendisini sersemlemiş gibi hissetmeye başladı ve mutfak masasına tutunmak amacıyla durdu. Bundan sonra ne yaptığı hakkında hiçbir şey hatırlamıyordu.

Ertesi sabah, arada sırada Bayan S. ile kahve içmek için uğrayan bir komşusu onu anlamsız bir şekilde mırıldanır halde yerde yatarken buldu. Komşusu Bayan S.'nin hastaneye kaldırılması için hemen bir ambulans çağırdı.

Hastaneye yatışından iki gün sonra, nöroloji klinik şefinin öncülüğündeki bir grupla birlikte onu odasında ziyaret ettim. Hastanın durumundan sorumlu olan nöroloji asistanı buraya gelmeden önce bize hastanın beyninin sağ arka kısmında bir iame geçirmiş olduğundan bahsetmişti. Duvardaki ışıklı panoya bir BT filmini iliştirmiş ve bize özel bir beyin bölgesinde kan birikiminin olduğunu göstermişti (Dilerseniz Şekil 5.17'de gösterilen bu taramayı inceleyebilirsiniz.).

Yaklaşık bir düzine kişiyle birlikte Bayan S.'nin odasına girdik. Uyanık olmasına rağmen yine de bir parça şaşkın bir durumdaydı. Asistan önce hastayı selamladı ve kendisini nasıl hissettiğini sordu. Hasta ilk önce "İyiyim sanırım" dedi ve devam etti: "Neden burada olduğumu hala bilmiyorum."

"Odadaki diğer kişileri görebiliyor musun?"

"Tabii ki görüyorum, neden?"

"Kaç kişi görüyorsun?"

Kafasını sağa doğru çevirdi ve saymaya başladı. Yatağının ayakucunda bulunan kişileri saydığında ise durakladı. "Yedi" diye yanıtladı. Yatağın sol tarafından gelen bir ses ise "Peki ya biz?" diye sordu. "Ne?" dedi az önce saydığı kişilere bakarak. "Buraya, soluna doğru... Hayır, sol tarafına doğru!" diyerek ses tekrarladı. Yavaşça, hatta istemeyerek kafasını sola doğru çevirmeye başladı. Konuşan kişinin oldukça ısrarlı olması üzerine en sonunda kimin konuştuğunu farketti. "Aa" dedi, "Sanırım sizden daha çok var."

Asistan yatağın soluna doğru yanaştı ve hastanın koluna dokundu. "Bu nedir" diye sordu. O ise bu soruyu "Neresi?" diye yanıtladı. Asistan hastanın kolunu kaldırdı ve nazik bir biçimde yüzünün önüne getirerek "Burası" dedi.

"Aa, bu bir kol"

"Bir kol? Kimin kolu?"

"Bilmem... Sanırım sizin olmalı"

"Hayır, bu sizin kolunuz. Bakın bu sizin bir parçanız." Asistan bu sırada parmaklarını hastanın kolundan omzuna kadar gezdiriyordu.

Hasta sonunda ikna olmamış bir sesle "Eh, eğer siz öyle diyorsanız" diyerek cevap verdi.

Asistan doktor odasına döndüğümüz sırada, nöroloji kliniğinin şefi bize özel bir beyin bölgesinde oluşmuş bir hasar sonucunda ortaya çıkan klasik bir tek taraflı ihmal vakası örneğini görmüş olduğumuzdan bahsetti. "Böyle birçok vaka gördüm" diyerek devam etti: "İnsanlar vücutlarının sol yarısından duyum almaya devam edebilirler ancak buna aldırış etmezler. Bir kadın yüzünün yalnız sol tarafına makyaj yaparken, bir erkek sakalının sadece yarısını traş edebilir. Bir gömlek ya da palto giydiklerinde, sağ kollarını ve omuzlarını geçirmek amacıyla sol ellerini kullanırlar ancak daha sonrasında sol kollarını ve omuzlarını tam anlamıyla unutup giysiyi bir omuzlarından sarkmış halde bırakırlar. Bir keresinde kahvaltısını henüz bitirmiş olan bir erkek hasta görmüştüm. Önünde bir tepsiyle yatağında oturuyordu. Tabağında yarısı yenmiş bir krep vardı. "Tamamen bitirdin mi?" diye sordum. "Tabii ki" diye yanıtladı. Yenmemiş kısım sağına gelecek şekilde tabağı çevirdim. Bana ürkütücü bir bakış fırlatarak "hangi cehennemden geldi bu böyle?" dedi.

Nörobilimsel araştırmaların temel hedefi beynin nasıl çalıştığını anlamaktır. Bu araştırmaların sonucunda elde edilen bilgileri kavramanız açısından sinir sisteminin temel yapısını biliyor olmanız gerekir. Bu bölümde yer alan terimlerin sayısı minimum düzeyde tutulmuştur (ancak sizin de göreceğiniz gibi minimum hali bile hayli fazladır). Bu nedenle bu bölüm için hazırlanmış olan MyPsychKit "Şekiller ve Diyagramlar" alıştırması sinir sistemine ait ana yapıların isimlerini ve yerleşimlerini öğrenmenizde size yardımcı olacaktır (*Bkz. MyPsychKit "Şekiller ve Diyagramlar"*). Bu bölümden ve MyPsychKit'den elde edeceğiniz temel bilgilerle birlikte, diğer bölümlerde de sunulan materyali öğrenmeniz açısından herhangi bir sorun yaşamayacağınızı düşünüyoruz.

mypsychkit
Şekiller ve Diyagramlar

Sinir Sisteminin Temel Özellikleri

Sinir sisteminin tanımına başlamadan önce bu sistemin tanımlanmasında kullanılan terimlerden söz etmek istiyorum. Beynin gros anatomisi uzun bir süre önce tanımlanmış olup mikroskop yardımı olmaksızın görülebilen her şey isimlendirilmiştir. Erken dönem anatomistler sıradan objelerle benzerliklerine göre

birçok beyin yapısını adlandırmışlardır: bunlara ilişkin amigdala, ya da "bademşekilli cisim"; hipokampus, ya da "denizatı"; genu ya da "diz"; korteks ya da "kabuk"; pons ya da "köprü"; uncus ya da "kanca" gibi bazı örnekler verilebilir. Çeviriyle birlikte bu terimlerin daha kolay hatırlanmaları nedeniyle bu kitapta bir yandan size anatomik terimleri tanıtırken bir yandan da bunların isimlerini çevireceğim. Örneğin, korteks teriminin "kabuk" anlamını taşıdığını bilmek (bir ağacın kabuğu gibi), sizin korteksin beynin dış tabakasını oluşturduğunu hatırlamanıza yardımcı olacaktır.

Beyin gibi kompleks bir yapının özelliklerini tanımlarken yön gösteren terimleri kullanmamız gerekir. Normalde sinir sisteminde yönler tanımlanırken beynin önünden spinal korda doğru çizilen hayali bir hat olan **nöraksis** esas alınır. Basit anlaşılması açısından düz bir nöraksis'e sahip olan bir hayvanı ele alalım. Şekil 3.1'de bir timsah ile iki insan gösterilmektedir. Bu timsah tamamen doğrusal bir tarzda konuşlanmıştır; dolayısıyla gözlerinin arasından başlayan ve spinal kordun merkezinden devam eden düz bir hat çizebiliriz (Bkz. *Şekil 3.1.*). Ön sonlanım noktası **anteriorda**, kuyruğu ise **posteriorda** yerleşmiştir. **Rostral** (ağıza doğru) ve **kaudal** (kuyruğa doğru) terimleriyse özellikle beyin kastedildiğinde kullanılagelen terimlerdir. Kafanın tepesi ile sırt bölgesi **dorsal** yüzeye ait olan kısımlar iken, **ventral** (ön) yüzün tabanına doğru anlamına gelir. (*Dorsum* "sırt" anlamında, *ventrum* ise "karın" anlamındadır). Bu tarif edilen yönler insanlarda bir bakıma daha karmaşıklardır; bunun sebebi, ayakta durduğumuzda nöraksisimizin eğilmesi, dolayısıyla kafa tepesinin sırta dik konuma gelmesidir. (Aynı zamanda *üst* ve *alt* terimleriyle de karşılaşacaksınız. Beyin kastedildiğinde bu terimler herhangi bir değer yargısı taşımazlar. *Üst* (süperior) basitçe "üstte" anlamındayken, *alt (içinde)* "aşağıda" anlamına gelir. Örneğin, *üst* kolikuluslar *alt* kolikulusların üzerinde yer alırlar). Hem

Nöraksis: Spinal kord tabanından ön beynin önüne doğru merkezi sinir sisteminin ortasından geçen hayali hat.

Anterior: Merkezi sinir sistemi göz önüne alındığında kafanın yanında ya da kafaya doğru yerleşim gösteren.

Posterior: Merkezi sinir sistemi göz önüne alındığında kuyruğun yanında ya da kuyruğa doğru yerleşim gösteren.

Rostral: Merkezi sinir sistemi göz önüne alındığında nöraksis boyunca yüzün önüne doğru bir yönde "ağıza doğru".

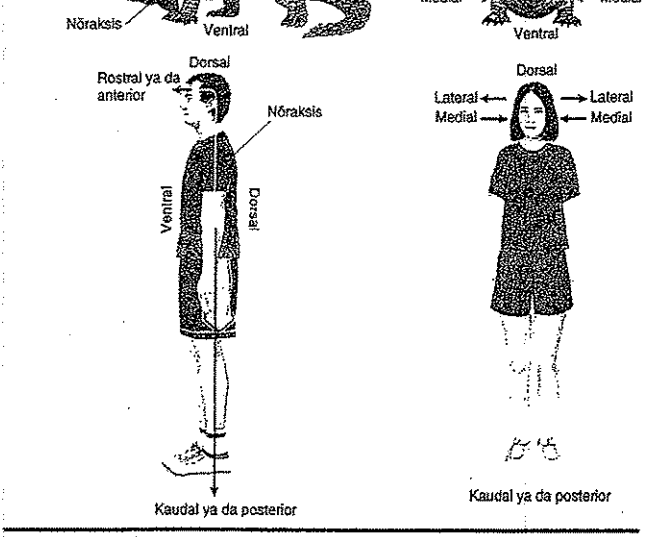
Kaudal: Merkezi sinir sistemi göz önüne alındığında nöraksis boyunca yüzün önünden uzağa doğru bir yönde "kuyruğa doğru".

Dorsal: Merkezi sinir sistemi göz önüne alındığında nöraksise dik bir biçimde kafa ya da sırt tepesine doğru bir yönde "sırta doğru".

Ventral: Merkezi sinir sistemi göz önüne alındığında nöraksise dik bir biçimde kafatası tabanına ya da vücut ön yüzeyine doğru bir yönde "karına doğru".

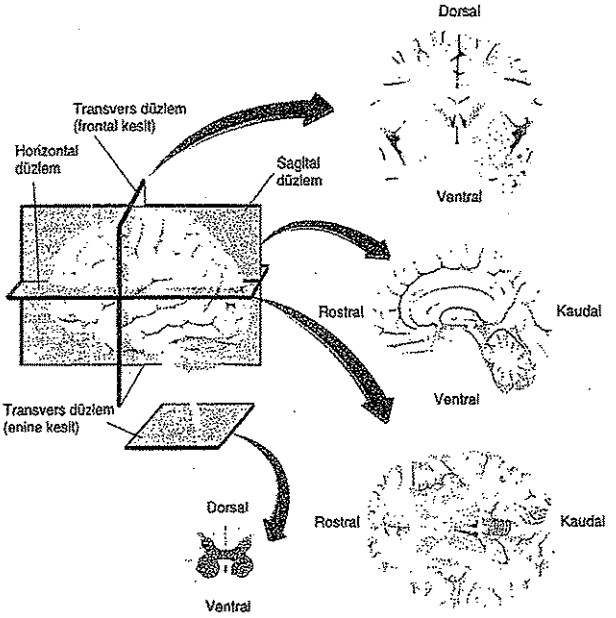
ŞEKİL 3.1

Timsah ve İnsan Görünümleri: Burada yer alan yan ve ön bakış açıları anatomik yönleri belirtmek için kullanılan terimleri göstermektedirler.



ŞEKİL 3.2

Beyin Kesitleri ve Düzlemleri: İnsan merkezi sinir sistemine ait kesitsel düzlemler.



timsaha hem de insana ait frontal görüntüler lateral ve medial terimlerine işaret etmektedirler: Bunlar sırasıyla yana ve orta hatta doğru anlamı taşırlar (Bkz. *Şekil 3.1.*).

Diğer iki kullanışlı terim ise *ipsilateral* ve *diğer taraf (Kontralateral)* terimleridir. **İpsilateral,** vücudun aynı tarafında anlamına gelir (İpsi "aynı" anlamındadır). Eğer olfaktör bulb (tomurcuk-soğan) yapısının kendi aksonlarını ipsilateral yarı küreye gönderdiğini söylüyorsak, sol olfaktör tomurcuk aksonlarının sol yarı küre, sağ olfaktör tomurcuk sağ yarı küreye gönderdiğini ima ederiz. **Diğer taraf,** vücudun karşısında yer alan anlamına gelir. Sol serebral kortekse ait özel bir bölgenin *diğer taraf* el hareketlerini kontrol ettiğini söylüyorsak, bu bölgenin sağ el hareketlerini kontrol ettiğini ima ederiz.

Sinir sisteminin içinde ne olduğuna bakabilmemiz için açmamız gerekir; bulduğumuz bilgiyi aktarabilmemiz için de standart bir biçimde kesitlerine ayırırız. Şekil 3.2'de insan sinir sistemi gösterilmektedir. Sinir sistemini kesitlerine üç biçimde ayırabiliriz.

1. Bize **enine kesitleri** verecek bir biçimde, salam keser gibi **transvers** bir biçimde (aynı zamanda beyin kastedildiğinde **frontal kesitler** olarak da bilinir)
2. **Horizontal kesitler** için yere paralel bir biçimde
3. **Sagital kesitleri** verecek bir biçimde yere dik ve nöraksise paralel olacak bir biçimde. **Midsagital düzlem** ise beyni simetrik iki yarı parçaya böler. Şekil 3.2'deki sagital kesit midsagital düzlemdedir.

Dik bir postüre sahip olmamız nedeniyle spinal korda ait enine kesitlerin yere paralel olduğuna dikkat edin (Bkz. *Şekil 3.2.*).

Lateral: Orta hattın uzağına, yana doğru yerleşim gösteren vücut kısmı.

Medial: Yan taraftan orta hatta doğru yerleşim gösteren vücut kısmı.

İpsilateral: Vücudun aynı tarafında yerleşim gösteren.

Diğer taraf: Vücudun karşı tarafında yerleşim gösteren.

Enine kesit: Merkezi sinir sistemi göz önüne alındığında nöraksise dik açıda olacak bir biçimde alınan beyin kesiti.

Horizontal kesit: Yere paralel olacak bir biçimde alınan beyin kesiti.

Sagital kesit: Nöraksise paralel, yere dik olacak bir biçimde alınan beyin kesiti.

Midsagital plan: Beyni simetrik iki yarı küreye bölecek bir biçimde, yere dik olan nöraksis düzlemi.

TABLO 3.1 Sinir Sisteminin Ana Bölümleri

Merkezi Sinir Sistemi (MSS)	Çevresel Sinir Sistemi (ÇSS)
Beyin	Sinirler
Spinal kord (Omurilik)	Çevresel gangliyonlar

Genel Bir Bakış

Sinir sistemi, beyin ve spinal kordtan oluşan *merkezi sinir sistemi (MSS)* ile kraniyal sinirler, spinal sinirler ve çevresel gangliyonlardan oluşan *çevresel sinir sisteminden (ÇSS)* meydana gelir. MSS kemik içerisine gömülü haldedir: kafatası beyni çevrelerken, spinal kord vertabral kolumna içerisine gömülüdür (Bkz. *Tablo 3.1*).

Şekil 3.3'te beyin ve spinal kordun vücudun geri kalan kısmıyla olan ilişkisi gösterilmektedir. Bu şekil üzerinde bulunan henüz alışkın olmadığınız tanımlarla ilgilenmeyin; bu yapıların tanımları daha sonra yapılacaktır. (Bkz. *Şekil 3.3*). Beyin, nöronlar, glia ve diğer destek hücrelerinden meydana gelen büyük bir kütledir. Sert, kemiksi bir yapıya sahip olan kafatasının içerisinde gömülü halde bulunan beyin, serebrospinal sıvı havuzu içerisinde yüzmekte olup vücudumuzda yer alan en korunaklı organdır. Ayrıca oldukça bol kan desteğine sahip olup kimyasal açıdan da kan-beyin bariyeri ile korunmaktadır.

Meninksler

Tüm sinir sistemi—beyin, spinal kord, kraniyal ve spinal sinirler ile çevresel gangliyonlar—sert bir bağ doku ile kaplıdırlar. Beyin ve spinal kord etrafında bulunan koruyucu kılıflara meninksler adı verilir (tekil: menînks). Meninksler şekil 3.3'te gösterilmiş üç katmandan oluşurlar. Dış katman kalın, sert, bükülgen ancak gerilmeye dirençli bir yapıya sahiptir; dura mater olarak adlandırılan bu yapı "sert anne" anlamına gelir. Meninklerin orta katmanı olan araknoid membran, adını yapısında bulunan ve çıkıntılar gösteren ağ benzeri *araknoid trabekülden* alır (yunanca *arakne* "örümcek" anlamına; trabekül ise "kiriş" anlamına gelmektedir). Yumuşak ve süngerimsi olan araknoid membran dura materin altında uzanır. Beyne ve spinal korda yakın bir biçimde bitişik halde duran ve bütün kıvrımları saran yapıya ise pia mater adı verilir ("pious-dinine bağlı anne"). Beyin ve spinal korda ait daha küçük yüzeyli kan damarları bu katman içerisinde bulunurlar. Pia mater ile araknoid membran arasında yer alan aralığa da subaraknoid boşluk adı verilir. Bu boşluk serebrospinal sıvı (SSS) adını alan bir sıvıyla doludur (Bkz. *Şekil 3.3*).

Çevresel sinir sistemi (ÇSS) iki meninks tabakasıyla kaplanmıştır. Orta katman ve bu katmanla ilişkili olan SSS sadece beyin ve spinal kordda bulunur. Merkezi sinir sisteminin dışında kalan yerlerde ise dış ve iç katmanlar (dura mater ve pia mater) spinal ve kraniyal sinirlerle birleşerek çevresel gangliyonları saran bir kılıf oluştururlar.

Meninksler: Merkezi sinir sistemi içerine gömülmüş üç katmanlı doku: Dura mater, araknoid membran ve pia mater.

Dura mater: Meninklerin en dışı; sert ve bükülgen.

Araknoid zar: Meninklerin dış dura mater ile iç pia mater arasında yer alan orta katmanı.

Pia mater: Meninklerin beyin yüzeyine sarılı olan katmanı; ince ve narin.

Subaraknoid boşluk: Araknoid membran ile pia mater arasında yer alan ve beyne yastık etkisi yaratan sıvı dolu boşluk.

Serebrospinal sıvı (SSS): Beynin ventriküler sistemiyle beyin ve spinal kordu çevreleyen subaraknoid boşluğu dolduran kan plazmasına benzer berrak sıvı.

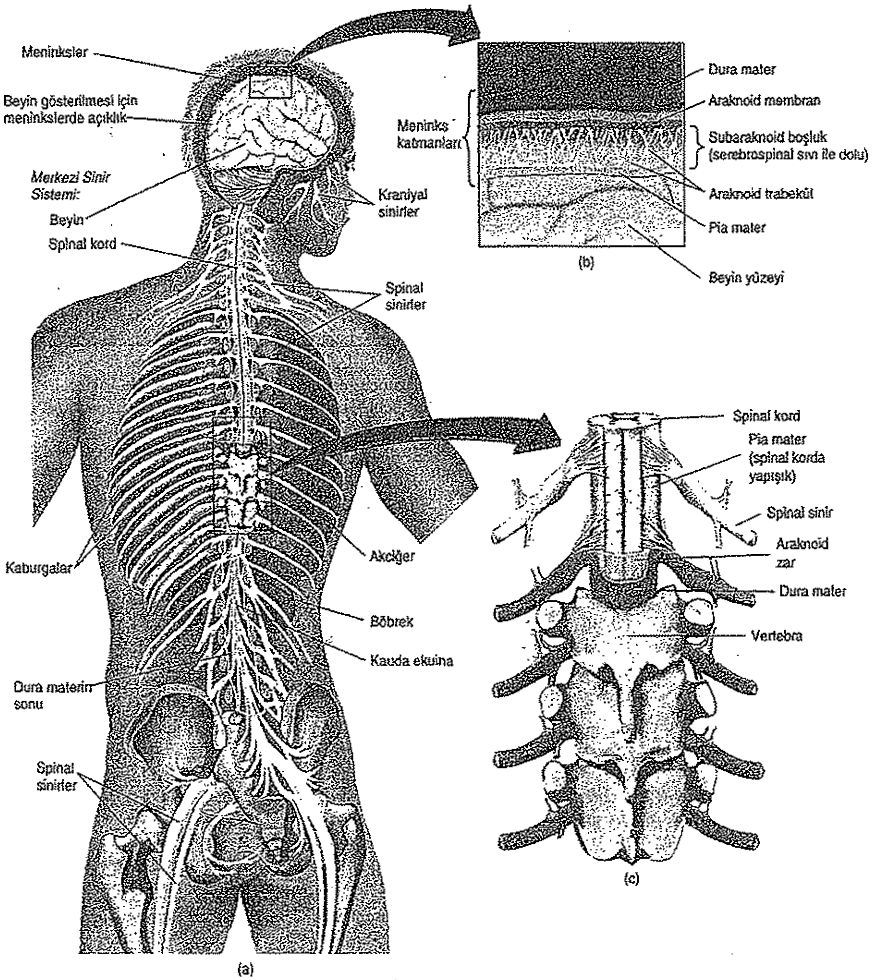
Ventrikül: Beynin serebrospinal sıvıyla dolu olan içi boş yapılarından birisi.

Ventriküler Sistem ve Serebrospinal Sıvı Üretimi

Beyin oldukça yumuşak ve jölemsi bir yapıya sahiptir. Narin yapısının yanı sıra dikkate değer bir ağırlığının da olması (yaklaşık 1400 gr) insan beyninin şoktan korunmasını zorunlu kılar. Neyse ki, beyin iyi korunur bir konumda tutulmaktadır. Beyin, subaraknoid boşluk içerisinde yerleşmiş olan SSS içerisinde yüzer. Beynin tamamen sıvı içerisine batmış olmasının sonucunda net ağırlığı yaklaşık 80 grama düşürülmüştür; böylece beynin bazal kısmı üzerinde bulunan basınç oldukça belirgin derecede azaltılmıştır. Beyin ve spinal kordu çevreleyen SSS sayesinde kafa hareketleri ile birlikte merkezi sinir sisteminin maruz kalabileceği olası bir şok durumundan bu yapılar korunur.

ŞEKİL 3.3

Sinir Sistemi: Şekiller (a) sinir sisteminin vücudun geri kalanıyla olan ilişkisini, (b) merkezi sinir sistemini saran meninkslerin detaylarını ve (c) spinal korda ve vertebraya yakından bir bakışı göstermektedirler.



Beyin, yapısında içi SSS ile dolu olan ve **ventriküller** ("küçük karınlar") adıyla anılan bir dizi içi boş, birbirine bağlantılı odacıklar barındırır (Bkz. *Şekil 3.4.*). Bunlardan en büyükleri olan **lateral ventrikülle**r ise **üçüncü ventrikülle** bağlantılı bir haldedirler. Üçüncü ventrikül beynin orta hattında yer alır; duvarları da çevre beyin dokusunu simetrik iki yarı parçaya bölerler. *Massa intermedia* adı verilen nöral doku köprüsü ise üçüncü ventrikülün ortasından geçerek uygun bir referans noktası görevini görür. Uzun bir tüp şekline sahip **serebral akuadukt**

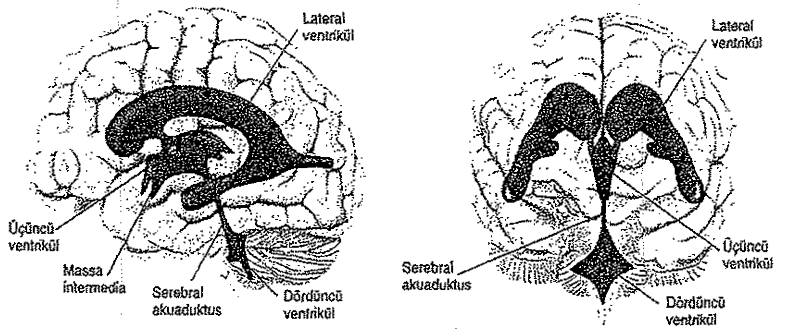
Lateral ventrikül: Telensefalon merkezinde yerleşim gösteren iki ventrikülden biri.

Üçüncü ventrikül: Diensefalon merkezinde yerleşim gösteren ventrikül.

Serebral akuadukt: Mezensefalon merkezinde yerleşim gösteren ve üçüncü ile dördüncü ventrikülleri birbirine bağlayan dar tüp.

ŞEKİL 3.4

Beyin Ventrikülleri Sistemi: Şekil, (a) beynin sol tarafına ait lateral bir görünüm ile (b) frontal bir görünümü göstermektedir.



Dördüncü ventrikül: Serebellum ve dorsal pons bölgelerinin arasında kalan, metensefalonun merkezinde yerleşim gösteren ventrikül.

Koroid pleksus: Ventriküllerin iç kısımlarına doğru uzanan ve oldukça yoğun bir damarlanma göstererek serebrospinal sıvının üretilmesini sağlayan oluşum.

olarak adlandırılan yapı üçüncü ventrikülü dördüncü ventriküle bağlar. Lateral ventriküllerin gerçekte birinci ve ikinci ventrikülleri oluşturmalarına rağmen hemen hemen hiç bu adla anılmazlar (*Bkz. Şekil 3.4.*).

Serebrospinal sıvı kan kökenli olup içeriği kan plazmasına benzer. Oldukça zengin bir kan desteğine sahip olan bu sıvı, dört ventriküle de uzanım gösteren ve **koroid pleksus** adı verilen özel bir doku tarafından üretilir. SSS üretimi süreklidir; SSS'nin toplam hacmi yaklaşık 125 ml olup bu sıvının yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir (ventriküler sistem içerisinde SSS'nin yarısının taze sıvı ile yer değiştirmek için geçirdiği süre). Dolayısıyla her gün koroid pleksus tarafından bu sıvının fazla miktarlarda üretilmesi sağlanır.

Lateral ventriküllerin koroid pleksuslarında üretilen serebrospinal sıvı ilk olarak üçüncü ventriküle geçer. Bu ventriküle ait koroid pleksus tarafından daha da fazla miktarda üretilen SSS, ardından serebral akuaduktus aracılığıyla halen üretimi süren dördüncü ventriküle geçer. SSS son olarak beyni çevreleyen subaraknoid boşlukla bağlantısı olan dördüncü ventriküldeki küçük açıklıklardan subaraknoid boşluk içerisine doğru akar ve bu boşluktan tekrar kan sistemine absorbe olur. (Bkz. *MyPsychKit 3.1, Menenksler ve SSS*).

MyPsychKit

Animasyon 3.1
Menenksler ve SSS

Ara Özet

Sinir Sisteminin Temel Özellikleri

Vücudumuzda yer alan oluşumların tanımlanması amacıyla anatomistler bir dizi terim ortaya koymuşlardır. Anterior kelaya doğru, posterior kuyruğa doğru, lateral yana doğru, mediyal ortaya doğru, dorsal arkaya doğru ve ventral de öne doğru olan vücut yüzeylerini tarif etmek amacıyla kullanılan terimlerdir. Özellikle sinir sistemi için kullanılan terimlerden rostral ağıza (ya da burna) doğru, kaudal ise kuyruğa doğru anlamındadır. İpsilateral "aynı taraf"; diğer taraf "karşı taraf" anlamına gelir. Enine bir kesit için (ya da beyin kastedildiğinde frontal bir kesit) sinir sisteminin nöraksise paralel olduğu bir kesit aklımıza gelirken, horizontal bir kesit için yere paralel olarak alınan kesit, sagital kesit için ise nöraksise paralel ve yere dik olacak bir şekilde alınan kesit düşünülür.

Merkezi sinir sistemi (MSS), beyin ve spinal kord kısımlarından oluşurken, çevresel (periferal) sinir sistemi ise (ÇSS) kraniyal sinirler, spinal sinirler ve çevresel (periferal) gangliyonlardan oluşmaktadır. MSS meninksler ile kaplı bir haldedir: Dura mater, araknoid mater ve pia mater. Araknoid membranın altında yer alan boşluğu beynin yüzer bir durumda kalmasına olanak sağlayan serebrospinal sıvı (SSS) doldurur. ÇSS sadece dura mater ve pia mater ile kaplıdır. SSS lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerin koroid pleksuslarında üretilmektedir. Bu sıvı öncelikle iki lateral ventrikülden üçüncü ventriküle, oradan serebral akuadukt aracılığıyla dördüncü ventriküle, daha sonrasında da subaraknoid boşluğa akmakta ve en sonunda tekrar kan sistemine geri dönmektedir.

Merkezi Sinir Sistemi

mypsychkit

Animasyon 3.2
Döndürülebilir Beyin Tasarımı

mypsychkit

Animasyon 3.3
Beyin Kesitleri

Her ne kadar oldukça karmaşık bir yapıda olsa da, beynin gelişiminde yer alan temel özelliklerin anlaşılması bu organa ait önemli yapıların yerleşim yerlerinin öğrenilmesini ve hatırlanmasını kolaylaştırmaktadır. Size burada merkezi sinir sisteminin gelişimi bağlamında sondan başa doğru giderek bu özellikleri tanıtacağım. İki animasyon, beyin yapısını öğrenmenize ve hatırlamanıza yardımcı olacaktır. *MyPsychKit 3.2, Döndürülebilir Beyin Tasarımı* anlamını tamamen karşılayan bir başlıktır: Üç boyutlu olarak döndürebildiğiniz bir insan beyni resmi. Daha içte yer alan bazı yapıları seçebilir ya da serebral kortekse ait özel bölgeleri görebilirsiniz. *MyPsychKit 3.3, Beyin Kesitleri* ise daha kapsamlı bir biçimde hazırlanmış olup transvers (frontal) ve horizontal düzlemlerde alınmış iki insan beynine ait iki kesit fotoğrafından oluşmaktadır. İmleci kesitlerden birisine doğru hareket ettirdiğinizde beyin bölgelerinin ana hatları belirerek bu bölgelerin adları ortaya çıkmaktadır. Bu isimlerin nasıl telaffuz edildiğini öğrenmek isterseniz bölge üzerine tıklamanız yeterli olacaktır. Aynı zamanda her bir kesite ait büyütülmüş görüntülere de bakabilir ve bunları da tıklayıp sürükleyerek gezinebilirsiniz. İsterseniz kendinizi test edebilirsiniz: Bilgisayar size her bir kesitte gösterilen bölgelerin isimlerini sunacak ve siz de doğru olan yere tıklamaya çalışacaksınız.

Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi

Merkezi sinir sistemi kendini ilk olarak erken embriyonik yaşamda içi boş bir tüp olarak gösterir ve bu temel şeklini tamamen geliştikten sonra da sürdürür. Gelişimi sırasında bu tüpün kısımları gerilip uzayarak cepler ve katlantılar oluşturur ve beyin en son şeklini alana dek tüp etrafında bulunan doku kalınlaşmaya devam eder.

Beyin Gelişimine bir Genel Bakış

Sinir sisteminin gelişimi konsepsiyondan sonra yaklaşık on sekizinci gün civarında başlar. Embriyonun sırtında yer alan ektoderm (dış katman) kalınlaşır ve bir plak oluşturur. Bu plağın kenarları, boylamsal bir eksen boyunca rostral-kaudal bir yönde birbiri üzerine kıvrılan çıkıntılar oluştururlar. Yirmi birinci günden itibaren bu çıkıntıların birbirine temas etmesiyle birlikte beynin ve spinal kordun oluşmasını sağlayan bir tüp—nöral tüp—meydana getirecek biçimde bu yapılar kaynaşırlar.

Yirmi sekizinci günden itibaren nöral tüp kapanır ve rostral ucunda birbirine bağlı üç odacık geliştirir. Bu odacıklar ventrikül halini alırlar ve bunları çevreleyen doku da beynin majör kısımlarını oluşturur: Ön beyin, orta beyin ve arka beyin (Bkz. *Şekiller 3.5a* ve *3.5c*). Gelişim ilerledikçe rostral odacık (ön beyin) iki lateral ventrikül ile üçüncü ventrikülü oluşturacak biçimde üç ayrı kısma bölünür. Lateral ventriküllerin etrafında yer alan bölge telensefalon ("son beyin"), üçüncü ventrikül etrafında yer alan bölge ise diensefalon ("ara beyin") halini alır. (Bkz. *Şekiller 3.5b ve 3.5d.*). Son şeklini aldığında, orta beyin içerisinde yer alan odacık (mezensefalon) serebral akuaduktı yapısını oluşturacak bir biçimde daralır ve arka beyin içerisinde iki yapı ortaya çıkar: Metensefalon ("sonraki beyin") ve miyelensefalon (öz beyin) (Bkz. *Şekil 3.5e.*).

Tablo 3.2 burada bahsedilen terimleri özetlemekte ve beyinde yer alan bazı majör yapıları açıklamaktadır. Tabloda yer alan renkler Şekil 3.5'tekilerle örtüşmektedirler. Bu yapılar Tablo 3.2'de listelendikleri sırayla bölümün geri kalan kısmında açıklanacaklardır (Bkz. *Tablo 3.2.*).

Beyin Gelişiminin Ayrıntıları

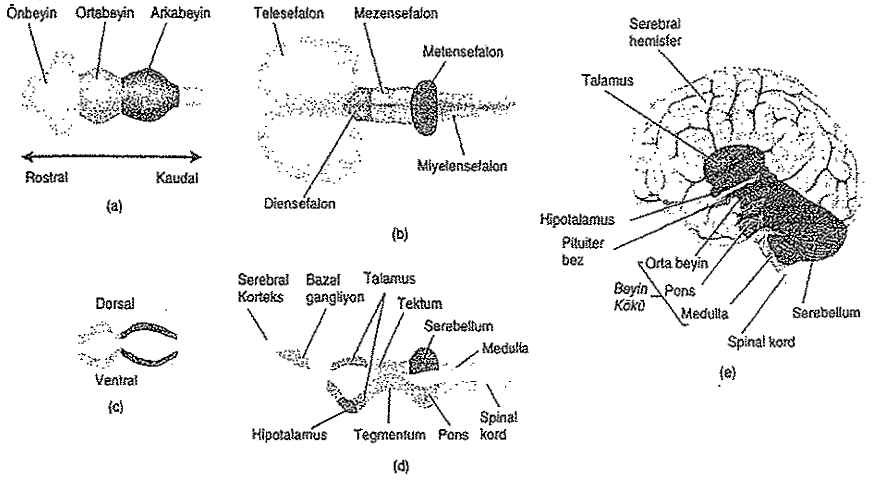
Beyin gelişimi ince bir tüp ile başlayıp sonunda yaklaşık 1400 gram (takriben 3 lb) ağırlığında ve yüz milyarlarca hücreyi içeren bir yapı halini alır. Peki, bu hücreler nereden gelirler ve bu hücrelerin büyümelerini kontrol eden nedir?

Gelin en bilinen yapı olan serebral korteksin gelişimine bir göz atalım. Burada tanımlanan ilkeler beynin diğer bölgelerinin gelişimine de uyarlanabilirler (Bu sürecin

Nöral tüp: Erken embriyonik gelişim safhasında ektodermal tüpten köken alan, rostral ucu kapalı içi boş bir tüp.

ŞEKİL 3-5

Beyin Gelişimi: Beyin gelişimiyle ilgili olan bu şemada beynin ventriküllerle olan ilişkisi gösterilmektedir. (a) ve (c) erken gelişim evresini göstermektedir. (b) ve (d) ise geç gelişim evresini göstermektedir. (e) yarı transparan bir insan beynin sol tarafına ait lateral bir bakışı yansıtmakta olup beyin sapı "gölgelenmiştir". Tüm şekillerin renkleri ilgili bölgeleri temsil etmektedirler.



detayları için bkz Honda, Tabata ve Nakajima, 2003; Ayala, Shu ve Tsai, 2007 ve Cooper, 2008). *Korteks* "kabuk" anlamına gelmekle birlikte, yaklaşık 3 mm kalınlığında olan **serebral korteks** serebral yarı küreleri bir ağaç kabuğu gibi çevreler. Serebral korteks, vücut büyüklüklerine göre karşılaştırıldığında insanlarda diğer türlerle daha büyük bir boyuta sahiptir. Bu kitapta daha sonradan da göreceğimiz gibi, serebral korteks içerisinde yer alan nöron devreleri, biliş ve hareketlerin kontrolü açısından oldukça önemli bir role sahiptirler.

Nöral tüpün iç kısmını döşeyen hücreler—**ventriküler zon**—merkezi sinir sistemi hücrelerini meydana getirirler. Serebral korteksin gelişimi içten dışa doğrudur; ventriküler zonda üretilen ilk hücreler yakın bir mesafeye göç ederek

TABLO 3.2 Beynin Anatomik Alt Bölümleri

Majör Bölüm	Ventrikül	Alt bölüm	Ana Yapılar
Ön Beyin	Lateral	Telensefalon	Serebral korteks Bazal gangliyonlar Limbik sistem
	Üçüncü	Diensefalon	Talamus Hipotalamus
Orta beyin	Sylvius Kanalı	Mesensefalon	Tektum Tegmentum
Arka beyin	Dördüncü	Metensefalon	Pons Serebellum
		Miyelensefalon	Medulla oblongata

Serebral korteks: Serebral yarı kürelere ait gri maddenin en dış katmanı.

Ventriküler zon: Nöral tüpün iç kısmını döşeyen hücre tabakası: Merkezi sinir sistemi hücrelerini meydana getirmek üzere bölünen öncü hücreleri içerir.

Öncü hücreler: Merkezi sinir sistemi hücrelerini meydana getirmek üzere bölünen ventriküler zon hücreleri.

ilk—ve en derin—tabakayı oluştururlar. İkinci sıra yeni doğmuş hücre topluluğu ise birinci katmanı geçerek ikinci katmanı oluşturur—serebral korteksin altı katmanı da oluşturulana dek bu böyle devam eder. Üretilen son hücrelerin kendilerinden önceki tüm hücreleri geçmeleri gerekir.

Beyin hücrelerini meydana getiren ventriküler hücrelere öncü hücreler adı verilir. (bir *öncü* kendisinden sonra gelen neslin atasıdır). Gelişimin ilk safhasında bu öncü hücreler yeni öncü hücreleri oluşturmak ve ventriküler zon büyüklüğünü artırmak amacıyla bölünürler. Her bir öncü hücrenin bölünerek yeni iki öncü hücreyi oluşturduğu bu faza simetrik bölünme adı verilir. Bu bölünmeyle birlikte ventriküler zon büyüklüğünün artması sağlanır. Konsepsiyondan yedi hafta sonra, öncü hücreler asimetrik bölünme periyodunun başlatılması için bir sinyal alırlar. Bu faz sırasında öncü hücreler başka bir öncü hücreyle birlikte bir beyin hücresi üretmek amacıyla asimetrik bölünmeye başlarlar.

Asimetrik bölünme yoluyla ilk olarak üretilenler radyal glia hücreleridir. Radyal glia hücrelerinin gövdeleri ventriküler zonda kalırken bu hücreler ventriküler zondan dışarıya doğru bir tekerleğin ispitleri gibi radyal sinir lifleri gönderirler. Bu sinir liflerinin ucunda bulunan çanakvari bacaklar dış yüzeyde serebral korteksi oluşturmak üzere pia matere kadar uzanırlar. Korteks inceldikçe bu radyal glia sinir lifleri daha fazla uzayarak pia materle olan bağlantılarını korurlar.

Asimetrik bölünme ile üretilen diğer bir beyin hücre takımı ise Cajal-Retzius (C-R) hücreleri adı verilen özel nöronlardır. C-R hücreleri radyal glianın uç kısımlarında pia materin hemen içerisinde yer alan bir katmanda kendilerini oluştururlar. C-R hücrelerinin alında ayrı bir ikinci nöron katmanı da oluşturulur. Bu nöronlar serebral kortekse ait altı tabakanın ilk ve en iç katmanını oluştururlar. *Nörojenez* (yeni nöron üretimi) sürdükçe hücreler ventriküler zonu terk ederek ilk nöron katmanını geçerler ve kendilerini C-R hücrelerinin hemen altında oluştururlar. Her yeni başarılı nöron topluluğu daha önceden oluşmuş nöronları geçerek bir diğer kortikal katmanını oluşturur. Yeni doğan nöronların yolculuklarına da radyal glia hücrelerine ait sinir lifleri kılavuzluk eder. Nöronlar radyal sinir lifleri boyunca amipler gibi sürünerek daha erken doğmuş nöronları iterler ve sonunda C-R hücre katmanına zıt bir biçimde uzanırlar. C-R hücrelerinden salınan kimyasallar ise nöronların radyal glia sinir liflerinden ayrılmalarını ve korteksin en dış katmanını oluşturmalarını sağlarlar (Bkz. *Şekil 3.6*.).

Asimetrik bölünme periyodu yaklaşık 3 ay sürer. İnsan serebral korteksinin yaklaşık 100 milyar nöron içermesi nedeniyle radyal glia sinir lifleri günde yaklaşık bir milyar nöron boyunca göç ederler. En son dış katmanı üreten nöronların diğer beş nöron katmanını geçmeleri gerekir ki bunların göç etmeleri de yaklaşık 2 haftayı alır. Öncü hücrelerin bu hücrelerin ölmelerine neden olan bir kimyasal sinyal salgılamaları ile birlikte kortikal gelişim tamamlanır—bu kavram apopitoz olarak bilinir (kelime anlamı "gerileme"). Bu sinyalin aktarılmasını sağlayan kimyasal moleküller hücre içinde bulunan öldürücü genleri aktive eden reseptörlere bağlanırlar. (Bu gen tüm hücrelerde vardır ancak sadece belli hücreler bu kimyasal sinyallere yanıt olarak bu genleri aktive eden reseptörlere sahiptirler).

Simetrik bölünme: İki benzer öncü hücrenin oluşmasını sağlayacak biçimde öncü bir hücrenin bölünmesi; böylece ventriküler zon büyüklüğü arttırılarak beyin gelişimi sağlanır.

Asimetrik bölünme: Beyin içerisinde ulaşması gereken son yere ventriküler zondan göç edecek olan bir nöron ile birlikte başka bir öncü hücrenin oluşmasını sağlamak amacıyla öncü bir hücrenin bölünmesi.

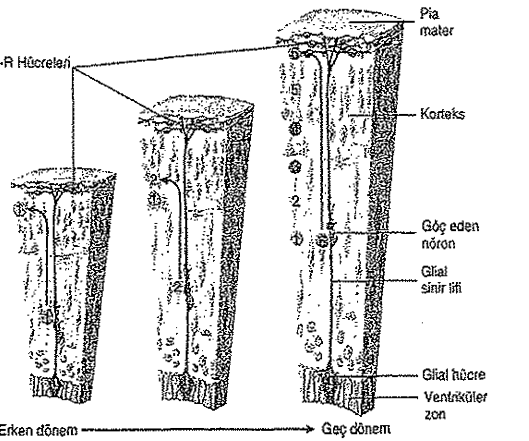
Radyal glia: Ventriküler zondan korteks yüzeyine doğru radyal bir biçimde büyüyen sinir liflerine sahip özelleşmiş glia hücresi; beyin gelişimi sırasında dışa göç eden nöronlara kılavuzluk sağlar.

Cajal-Retzius (C-R) hücreleri: Kortikal gelişim sırasında radyal glia uç kısımlarında, pia materin hemen içerisinde bulunan bir katmanda kendilerini oluşturan özelleşmiş nöronlar; korteks katmanları içerisinde göç eden nöronların oluşumlarını kontrol eden bir kimyasal salgılarlar.

Apopitoz: Hücre içerisinde genetik bir mekanizmayı aktive eden bir kimyasal sinyal nedeniyle ortaya çıkan hücre ölümü.

ŞEKİL 3.6

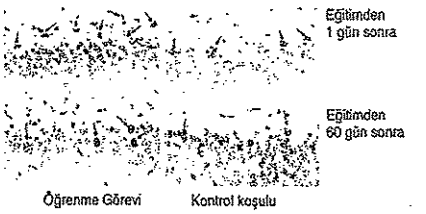
Sinir Sisteminin Gelişimi: Erken gelişim evresi içerisinde bulunan sinir sistemine ait bir enine kesit. Radyal yerleşimli glial hücreler yeni oluşmuş nöronların ventriküler zondan serebral korteks içerisinde son ulaşacakları yere göç etmelerine yardımcı olurlar. Her bir başarılı nöron dalgası daha önceden göç etmiş nöronları geçer ve böylece en son oluşan nöronlar kortikal yüzeye daha yakın yerleşimli olan katmanları oluştururlar.



Uyarlanan kaynak; Rakic, P. Hücre için küçük, insanlık için büyük bir adım: Evrimsel açıdan neokortikal genişlemeye ilişkin bir hipotez. Trends in Neuroscience, 1995, 18, 383–388.

ŞEKİL 3.7

Öğrenmenin Nörojenez Üzerine Etkisi: Bu şekilde, göreve dayalı bir öğrenme süreci ile birlikte eğitim almış olan sıçanlarla; öğrenmenin sağlanmadığı bir kontrol koşuluna maruz bırakılmış olan sıçanlara ait hipokampus parçalarının kesitleri gösterilmektedir. Oklar yeni oluşmuş hücrelere işaret etmektedirler.



Kaynak: Leuner, B., Mendolia-Loffredo, S., Kozorovitskiy, Y., Samburg, D., Gould, E. ve Shors, T.J. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 7477–7481.

Bu sırada bazı radyal hücreler apopitoza uğramakla birlikte bunların çoğu astrositlere ya da nöronlara dönüşürler.

Nöronlar son yerleşim yerlerine göç ettiklerinde diğer nöronlarla bağlantılar kurmaya başlarlar. Bu nöronlar, diğer nöronların aksonlarına ait terminal filizlerle bağlantılı dendritler ile birlikte kendi aksonlarını oluştururlar. Bazı nöronlar kendi dendritleri ve aksonları komşu nöron sırasıyla, bazı nöronlar da beynin uzak bölgelerindeki diğer nöronlarla bağlantılar oluşturacak şekilde lateral bir biçimde uzanırlar.

Gelişimle birlikte beyin içerisinde binlerce farklı yolak—bir beyin bölgesiyle diğeri arasında bağlantı kuran akson grupları—ortaya çıkar. Bu yolakların birçoğunda bu bağlantılar düzenli ve sistematiktirler. Örneğin, cilt dokusundan gelen duyusal nöronların aksonları beyinde düzenli bağlantılar oluştururlar: Küçük parmağa ait aksonlar bir bölgede sinaps oluştururken, yüzük parmağından gelenler ise komşu bölgede sinapslar oluştururlar ve bu böylece devam eder. Aslında vücut yüzeyi beyin yüzeyinde "haritalandırılmış" bir haldedir. Benzer bir biçimde göz retinasının yüzeyi de başka bir beyin yüzeyi bölgesinde "haritalandırılmıştır".

Uzun yıllar boyunca araştırmacılar, tamamen gelişimini tamamlamış olan bir beyinde nörojenezin sona erdiğine inanmışlardır. Ancak daha yakın dönemde gerçekleştirilen çalışmaların sonucunda bu inancın doğru olmadığı gösterilmiştir—erişkin beyni bazı bölünebilen ve nöron üretebilen kök hücrelerine sahiptir (bu hücreler beyin gelişimini sağlayan öncü hücrelerle benzerlik gösterirler). Yeni üretilmiş hücrelerin gösterilmesi açısından hücrelerin nörojenez sırasında DNA'yı üretmelerinde kullandıkları nükleotid bazlar radyoaktif olarak işaretlenmiş ve bir sonraki gün bu hayvan beyinleri çıkartılarak Bölüm 5'te anlatılan yöntemlerle incelenmiştir. Bu tür çalışmalar sayesinde, nörojenezin erişkin beyninde özellikle iki bölgede gerçekleştiğine dair kanıtlar elde edilmiştir: Başlıca öğrenme açısından önemli olan hipokampus ile koku duyusunda yeri olan olfaktör soğan (bulb) (Doetsch ve Hen, 2005). Elde edilen kanıtlara dayanarak yeni kokulara maruz bırakmanın yeni olfaktör soğan nöronlarının sağ kalımlarını arttırdığı ve göreve dayalı bir öğrenme eğitiminin de hipokampus içerisinde nörojenezi arttırdığı gösterilmiştir (Bkz. *Şekil 3.7.*). Bunun yanı sıra, Bölüm 15'te görebileceğimiz gibi, depresyon ya da strese maruz kalma sonucu hipokampusta nörojenez baskılanırken, stresi azaltan ilaçlar sayesinde nörojenez tekrar etkinleştirilebilmektedir. Ne yazık ki, kafa travması ya da inme nedeniyle ortaya çıkan beyin hasarı sonucu ortaya çıkan etkilerin tamiri için fayda sağlayabilecek yeni nöronların geliştirilebilmesine yönelik henüz bir kanıt yoktur.

İnsan Beyninin Evrimi

Erken dönem omurgalıların beyinleri evrimsel açıdan daha sonra gelen hayvan beyinlerine göre daha küçük ve daha basitti. Evrimsel süreçlerle birlikte daha fazla bağlantılara ve daha karmaşık bir yapıya sahip olan beyinlerin gelişmesi için zemin hazırlayan genetik değişimler ortaya çıkmıştır. Vücut yüzeyine göre düzeltildiği zaman insan beyni diğer daha büyük hayvanlara göre daha büyüktür. Örneğin; beynimiz, en yakın akrabamız olan şempanzeyle kıyaslandığında üç kattan daha fazla bir büyüklüğe sahiptir. Peki, büyük bir beyin için ne tip genetik değişiklikler gerekir?

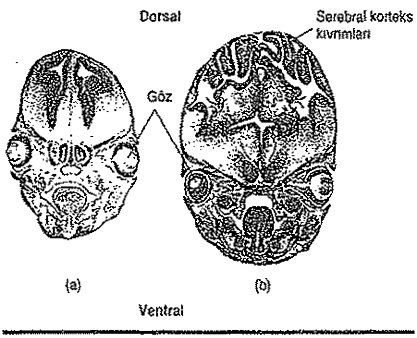
Rakic (1988, 1995), bu her iki beyin arasında meydana gelen büyüklük farklarının oldukça basit bir süreç nedeniyle oluştuğunu öne sürmüştür. Az önce, ventriküler zon büyüklüğünün burada yerleşim gösteren öncü hücrelerin simetrik bölünmeleri sayesinde artış gösterdiğinden bahsettik. Rakic'in de belirttiği gibi, her bir simetrik bölünmeyle birlikte öncü hücre sayısı ikiye katlanmakta ve bu da beyin büyüklüğünü ikiye katlamaktadır. İnsan beyni bir rhesus şebek maymununa göre on kat daha büyüktür. Dolayısıyla,

bu iki beyin arasındaki büyüklük farklarının nedeni öncü hücrelerin üç ya da dört ek simetrik bölünme geçirmiş olmaları olabilir. Aslında, simetrik bölünme evresi, insanlarda üçten fazla bölünmenin gerçekleşmesi için yeterli bir süreyi sağlar bir biçimde yaklaşık 2 gün daha uzun sürer. İnsan korteksinin yüzde 15 daha kalın olduğunu gösterir bir biçimde periyodik asimetrik bölünme periyodu aslında daha uzundur. Dolayısıyla, insanlarda beyin büyüklüğünün artmış olmasının nedeni simetrik ve asimetrik gelişim periyodlarının sonlanmasında ortaya çıkan gecikmeler olabilir. Bu gecikmelerin nedeniyse beyin gelişimini kontrol eden genlerde ortaya çıkan basit mutasyonlar olabilir.

İnsanlarla primat akrabalarımız arasında ne tür genetik farklılıkların olduğunu halen bilmiyoruz ancak araştırmacılar beyin gelişiminde rol alan faktörleri keşfetmeye başlamışlardır. Örneğin, β-katenin isimli bir proteinin hücre bölünmesi ile doku büyümesinin düzenlenmesinde yer aldığı bulunmuştur. Araştırmalar sonucunda bu proteinin aynı zamanda öncü hücrelerin simetrik bölünmelerini kontrol ederek serebral korteks boyutlarında da artış sağladığı gösterilmiştir. Chenn ve Walsh (2002), fare fetuslarına ait nöral öncü hücrelerde bulunan β-katenin üretimini arttıran bir genetik mühendislik yöntemi uygulayarak bir yandan öncü hücre sayısının şaşırıcı bir biçimde arttığını, diğer yandan bu farelerin daha büyük beyinlere ve bu beyinlere uyum sağlayacak daha büyük kafa yapılarına sahip olduklarını göstermişlerdir. Serebral korteks öyle büyümüştür ki, normalde sadece daha karmaşık ve büyük beyinlerde görülebilen kıvrımlar ortaya çıkmıştır. (Bkz. *Şekil 3.8.*). Bir takip çalışmasında (Woodhead ve ark, 2006) ventriküler zonda β-katenin sinyalizasyonunun engellenmesinin daha küçük bir serebral korteks gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. İnsan genomunda ortaya çıkan mutasyonlar sonucunda, β-katenin üretimi ya da bu proteinin etkileşim içerisinde olduğu diğer bazı kimyasalların etkilenmeleri sağlanarak daha büyük beyinlerin gelişmiş olmaları olasıdır.

ŞEKİL 3.8

Gelişim Üzerine β-Katenin Etkisi: Bu fotoğraflar, (a) normal bir fare kafasıyla, (b) oldukça daha büyük bir beyinde ve normalde sadece daha büyük memelilerin serebral korteklerinde görülebilen kıvrımların oluşmasını sağlayan genetik yapısı değiştirilmiş olan bir fare kafasını göstermektedirler.



Kaynak: Chenn, A. ve Walsh, C.A. *Science*, 2002, 297, 365–369. Copyright © 2002. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

Ön Beyin

Görmüş olduğumuz gibi ön beyin nöral tüpün rostral ucunu çevreler. Telensefalon ve diensefalon bölümleri iki ana komponenti oluşturmaktadırlar.

Telensefalon

Telensefalonun büyük bölümü serebrumu oluşturan iki simetrik serebral yarı küreden oluşmaktadır. Limbik sistemin ve bazal gangliyonların dahil oldukları serebral yarı küreler serebral korteks tarafından çevrelenirler. Bu iki yapı beynin primer subkortikal bölgelerini oluşturur—ve bunlar serebral korteksin altında ve derinde yerleşmişlerdir.

Serebral Korteks: Görmüş olduğumuz gibi, korteks "kabuk" anlamına gelmekle birlikte, serebral korteks serebral yarı küreleri bir ağaç kabuğu gibi sarar. İnsanlarda serebral korteks büyük ölçüde kıvrımlı bir yapıya sahiptir. Sulkuslar (küçük oluklar), fissürler (büyük oluklar) ve giruslar (komşu sulkus ya da fissür arasında bulunan kabarıklıklar) adı verilen yapılardan oluşan bu kıvrımlar aynı büyüklükteki düz bir beyinle karşılaştırıldığında korteks yüzey alanını büyük ölçüde genişletirler. Aslında, korteks yüzeyinin üçte ikisi bu oluklar arasında saklanmıştır; dolayısıyla, girus ve sulkusların varlığı serebral korteks alanını üç kat arttırmaktadır. Toplam yüzey alanı yaklaşık 2360 cm^2 (2.5 ft^2) olup kalınlığı yaklaşık 3 mm'dir.

Serebral korteks çoğunlukla glia ve hücre gövdelerinden, dendritlerden ve nöronlar arası bağlantıları sağlayan aksonlardan oluşmaktadır. Hücrelerin çoğunlukta

Ön beyin: Üç ana beyin bölümünün, en büyüğü olan rostralde; telensefalon ve diensefalon yer almaktadır.

Serebral yarı küre: Serebral korteks ile çevrili olan iki ana ön beyin parçasından birisi.

Subkortikal bölge: Kortikal yüzeyin altında yerleşim gösteren beyin bölgesi.

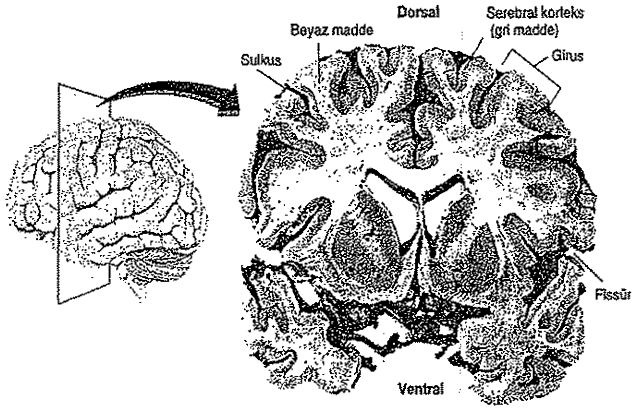
Sulkus: Serebral yarı kürelerin yüzeyinde bir fissüre göre daha küçük olan bir oluk.

Fissür: Beyin yüzeyinde bir sulkusa göre daha büyük olan bir majör oluk.

Girus: Sulkus ya da fissürlerle ayrılmış olan bir serebral korteks kıvrımı.

ŞEKİL 3.9

İnsan Beyninin Enine Kesiti: Bu beyin kesitleri, fissürler ve giruslar ile birlikte bu kıvrımları takip eden serebral korteks tabakasını göstermektedir.



olmaları nedeniyle, serebral korteks gri kahverengi bir görünümdedir ve bu nedenle bu yapıya gri madde adı verilir (Bkz. *Şekil 3.9.*). Serebral korteksin altında milyonlarca akson vardır ve bunlar beyin içerisinde herhangi başka bir yerde yerleşim gösteren nöronlarıyla bağlantı kurarlar. Bu aksonların etrafında bulunan yoğun miyelin konsantrasyonu bu dokuya opak beyaz bir görünüm sağlarlar—dolayısıyla burada da beyaz madde terimi kullanılmaktadır.

Serebral korteksin farklı bölgeleri farklı işlevlerden sorumludur. Üç bölge duyusal organlardan bilgi alınmasını sağlar. Görsel bilgiyi alan **primer görsel korteks** beynin arka tarafında serebral yarı kürelerin iç yüzeylerinde yerleşim gösterir—primer olarak **kalkarin fissürün** üst ve alt kenarlarında yerleşmiştir. (*Kalkarin* "mahmuz şekilli" anlamındadır (Bkz. *Şekil 3.10.*). **Santral sulkusun** hemen kaudalinde yerleşim gösteren bir vertikal korteks bantı olan **primer somatasensör korteks** vücut duyumlarından gelen girdileri alır. Şekil 3.10'da da gösterildiği gibi, primer somatasensör kortekse ait farklı bölgeler farklı vücut bölgelerinden bilgi alırlar. Bunun yanı sıra, somatosensör korteks tabanı tad ile ilişkili bilgilerin alınmasını sağlamaktadır (Bkz. *Şekil 3.10.*).

Olfaksiyon (koku) ve gustasyon (tat) dışındaki vücut duyularından ya da çevreden gelen duyusal bilgiler, diğer yarı küreye ait primer somatosensör kortekse gönderilirler. Dolayısıyla, sol yarı küreye ait primer somatosensör korteks sağ elde neyin tutulduğunu, sol primer görme korteksi ise kişinin sağında neler olduğunu anlamasını sağlar.

Doğrudan hareketlerimizin kontrolünden sorumlu olan serebral korteks bölgesi **primer motor korteksdir.** Farklı primer motor korteks bölümlerinde yer alan nöronlar vücudun farklı yerlerinde bulunan kaslarla bağlantılıdırlar. Serebral korteksin duyu bölgelerinde olduğu gibi bu bağlantılar da diğer tarafta (kontralateral) yerleşim gösterirler; sol primer motor korteks vücudun sağ kısmını kontrol eder ve bunun aksi de doğrudur. Dolayısıyla, eğer bir cerrah primer motor korteks yüzeyine bir elektrot yerleştirir ve zayıf bir elektrik akımıyla bu nöronları uyarırsa, belirli bir vücut bölümünde hareket sağlanır. Bu elektrotun farklı bir noktaya taşınması ise farklı bir vücut bölümünün hareketini sağlayacaktır (Bkz. *Şekil 3.10.*). Ben primer motor korteks şeridini her bir tuşunun farklı bir hareket kontrolünü sağladığı bir piyano klavyesine benzetmeyi tercih ediyorum. (Bu piyanoyu çalan piyanistin kim olduğuna kısaca bakacağız).

Primer görsel korteks: Primer girdisinin görsel sistem olduğu posterior oksipital lob bölgesi.

Kalkarin fissür: Beynin mediyal yüzünde yerleşimli bir oksipital lob fissürü (yarığı); primer görsel korteksin çoğu bu fissürün üst ve alt kenarlarında yerleşmiştir.

Primer işitme korteksi: Primer girdisinin işitme sistemi olduğu üst temporal lob bölgesi.

Lateral fissür: Temporal lobu frontal ve parietal loblardan ayıran fissür.

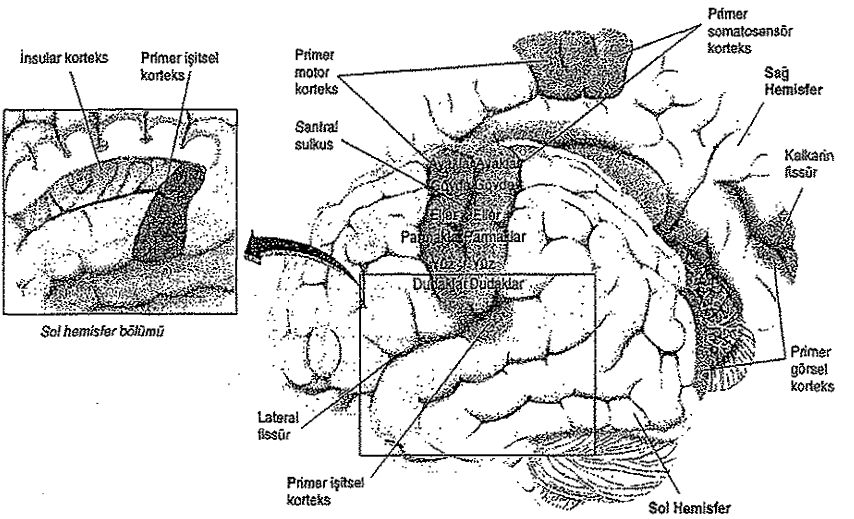
Primer somatosensör korteks: Primer girdisinin somatosensör sistem olduğu anterior parietal lob bölgesi.

Santral sulkus: Frontal lobu parietal lobdan ayıran sulkus.

Primer motor korteks: İskelet kaslarının hareketlerini kontrol eden nöronlardan oluşan posterior frontal lob bölgesi.

ŞEKİL 3.10

Beynin Primer Duyusal Bölgeleri: Bu şekil beynin sol yarı küresine ait lateral bir bakış ile birlikte sağ yarı kürenin iç yüzeyinin bir kısmını göstermektedir. Ekteki küçük resimde, lateral fissürün ventral kenarını oluşturan dorsal temporal lob yüzeyde bulunan primer işitme korteksini görmemize olanak sağlamak amacıyla sol yarı küreye ait frontal lobun bir kısmının çıkartıldığı bir kesit gösterilmektedir.



Primer duyusal ve motor korteks bölgeleri sadece küçük bir serebral korteks bölgesini işgal ederler. Serebral korteksin geri kalan kısmı ise duyumlarla harekete geçme arasında gerçekleşen diğer olaylardan sorumludur; algı, öğrenme ve hatırlama, planlama ve harekete geçme. Santral sulkus, rostral ve kaudal serebral korteks bölgeleri arasında önemli bir ara hat oluşturur (Bkz. *Şekil 3.10.*). Rostral bölge planlama ve düzenleyici davranışlar gibi hareketle-ilişkili aktivitelerden sorumludur. Kaudal bölge ise algılama ve öğrenmeden sorumludur.

Serebral kortekse ait çeşitli bölgeleri adlandırarak tartışmamız daha kolay olacaktır. Aslında serebral korteks onları çevreleyen kafatası kemiklerinden adını alan dört bölgeye ya da *loblara* ayrılmıştır: frontal lob, parietal lob, temporal lob ve oksipital lob. Kuşkusuz beyinde her birisi bir yarı kürede olacak bir biçimde her lobdan iki tane vardır. **Frontal lob** ("ön") santral sulkusun önünde yer alan her şeyi kapsar. **Parietal lob** ("duvar") frontal lobun kaudalinde santral sulkusun hemen arkasında bulunan serebral yarı kürede yerleşim gösterir. **Temporal lob** ("tapınak") frontal ve parital lobların ventralinde beyin tabanının hemen önünde yer alır. **Oksipital lob** (Latince *ob* "arkasında" ve *kaput* "kafa") parietal ve temporal lobların kaudalinde, beynin en arkasında yer alır. Şekil 3.11'de bu loblar serebral yarı kürelere ait üç farklı bakış açısı ile gösterilmektedir: Ventral bir bakış (tabandan görünüm), midsagital bir bakış (sol yarı kürenin çıkarılması sonrasında sağ yarı kürenin iç yüzeyinden görünüm) ve lateral bir bakış şeklinde (Bkz. *Şekil 3.11.*).

Serebral kortekse ait her bir primer duyusal bölge **duyusal asosiyasyon korteksi** adı verilen komşu bölgelere bilgi gönderir. Duyusal asosiyasyon korteksindeki nöron devreleri, primer duyusal korteksten gelen bilgileri analiz ederler;

Frontal lob: Parietal lobun rostralinde ve temporal lobun dorsalinde yerleşim gösteren anterior serebral korteks parçası.

Parietal lob: Frontal lobun kaudalinde ve temporal lobun dorsalinde yerleşim gösteren serebral korteks parçası.

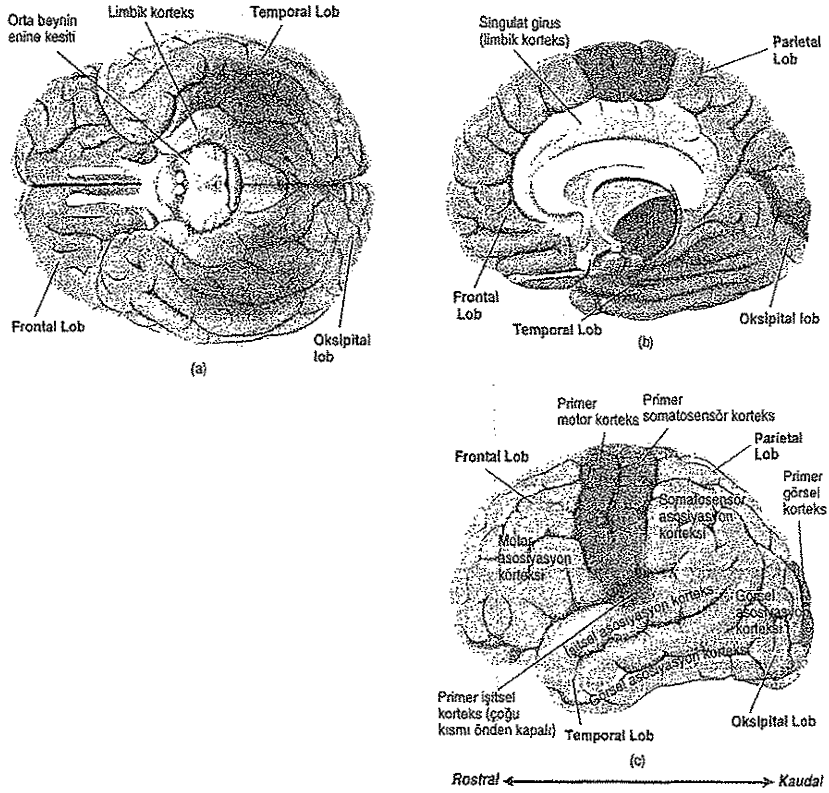
Temporal lob: Oksipital lobun rostralinde ve parietal ve temporal lobların ventralinde yerleşim gösteren serebral korteks bölgesi.

Oksipital lob: Parietal ve temporal loblarını kaudalinde yerleşim gösteren serebral korteks bölgesi.

Duyusal asosiyasyon korteksi: Primer duyusal korteks bölgelerinden bilgi alan serebral korteks bölgeleri.

ŞEKİL 3.11

Dört Serebral Korteks Lobu: Bu şekilde dört lobun, primer duyusal ve motor bölgelerin ve de serebral korteks asosiyasyon bölgelerinin yerleşimleri gösterilmektedir: (a) beyin tabanından ventral bakış; (b) serebellum ve beyin sapı çıkarılmış bir biçimde midsagital bakış; ve (c) lateral bakış



ayrıca algılama burada gerçekleşmekte ve anılar burada saklanmaktadır. Primer duyu alanlarına en yakın yerleşimli olan duyusal asosiyasyon korteks bölgeleri sadece bir duyu sisteminden bilgi alınmasını sağlar. Örneğin, primer görsel kortekse en yakın olan bölge görsel bilgiyi analiz eder ve görsel anıları hafızaya alır. Primer duyu alanlarından uzak yerleşimli duyusal asosiyasyon korteks bölgeleriyse daha çok sayıda duyu sisteminden bilgi alınmasını sağlar; dolayısıyla bunlar algı ve bellek açısından çok daha çeşitlidirler. Bu bölgeler birden fazla duyu sisteminden bilginin entegre edilmesini mümkün kılarlar. Örneğin, belirli bir yüz görünümü ile belirli bir ses arasında bağlantı kurabilmemiz ve öğrenmemiz sağlanır (Bkz. *Şekil 3.11.*).

Somatosensör asosiyasyon korteksinde bir hasar meydana gelirse, genelde somatoduyusal ve çevre ile ilişkili defisitler ortaya çıkar; örneğin, bu kişiler görmeden dokundukları objelerin şekillerinin algılanmasında zorluklar yaşayabilirler, vücut kısımlarını adlandıramayabilirler (aşağıdaki vakaya bakınız) ya da

harita çizmede ya da harita takibinde zorluk yaşayabilirler. Primer görsel korteksin hasara uğraması körlükle sonuçlanır. Her ne kadar görsel asosiyasyon korteksinde hasarı olan kişiler körlük yaşamasalar da, gördükleri cisimleri hatırlamada zorluk yaşayabilirler. İşitsel asosiyasyon korteksi hasarlı olan kişiler konuşmaları anlamada ya da anlamlı konuşmada zorluk yaşabilirler. Somatosensör, görsel ve işitsel işlevlerin örtüştüğü üç posterior lob bileşkesinde bulunan asosiyasyon korteks bölgelerinde hasara sahip olan kişiler ise okuma ya da yazma konusunda zorlanırlar.

Bir otobüs şoförü olan Bay. M. Bir yolcuyu almak amacıyla durdu. Yolcunun bir soru sorması üzerine Bay M. aniden yolcunun sorduğu bu soruyu anlamadığını fark etti. Onu duyabiliyor olmasına rağmen duyduğu sözcükler kendisi için herhangi bir anlam ifade etmiyordu. Cevap vermek için ağzını açtı. Bazı sesler çıkardı ancak karşısında duran kadının yüzünde söylemeye çalıştığının ne olduğunu anlamadığını belirten bir ifade vardı. Motoru durdurdu ve etrafındaki yolculara bakarak onlardan yardım dilediğini anlatmaya çalıştı. Bir şey söyleyemediği halde etrafındakiler bir şeylerin yolunda gitmediğini anladılar ve bir ambulans çağırdılar.

MRI taramasında Bay M.'nin intraserebral bir hemoraji geçirdiği ortaya çıktı— bu durum beyin damarlarının rüptürü (yırtılması) sonucu ortaya çıkan bir inmeydi. Bu inme sol parietal lobunda hasar yaratmıştı. Bay M.'nin konuşma ve diğerlerini anlayabilme yetisi günden güne iyileşti ancak bazı defisitleri olduğu gibi kaldı. Bir meslektaşım olan Dr. D ile birlikte geçirdiği inmeden haftalar sonra Bay M. ile görüştük. Aramızda geçen diyalog şöyleydi:

"Bana elini göster"

Kollarına baktı ve daha sonra da sol ön koluna dokundu "Elim ... elim".

"Bana çeneni göster"

Önce kollarına, daha sonra aşağıya doğru baktı ve elini karnın üstüne koydu.

"Bana sağ dirseğini göster"

Sağ kolunun yukarısına ve aşağısına doğru baktı ve sonunda sağ omzuna dokundu.

Gördüğünüz gibi, Bay M. işaret ettiğimiz vücut kısımlarını anlayabildi ve konuşmamız sırasında bu vücut kısımlarını tekrar edebildi ancak bu vücut kısımlarının nerede olduklarını tanımlayamadı. Sol parietal lob hasarında görülebilen bu ilginç defisit ototopagnozi ya da "kişinin kendi topografisini tanımlama zorluğu" olarak adlandırılmaktadır. (Bence daha iyi bir terim ototopanomi ya da "kişinin kendi topografisine ait isimleri tanımlama zorluğu" olabilir ancak kimse benden bu terimi seçmemi istemedi). Parietal loblar uzamsal alanlarla ilgili bölgelerdir: Sağ taraf primer olarak dış uzamsal alanla, sol taraf ise kişinin kendi vücudu ve kişisel alanıyla ilgilidir. Buna benzer bozukluklardan daha çok dil mekanizmalarıyla bağlantılı bir biçimde Bölüm 13'te bahsedeceğim.

Beynin posterior kısmında yer alan duyu asosiyasyon korteksi bölgelerinin algılama ve hatırlama ile ilgili bölgeler iken, frontal asosiyasyon korteksi de planlama ve hareketlerin düzenlenmesinde rolü olan bölgedir. **Motor asosiyasyon korteksi** (aynı zamanda *premotor korteks* olarak da bilinir) primer motor korteksin tam olarak rostralinde yerleşmiştir. Bu bölge primer motor korteksin kontrolünü sağlar; dolayısıyla doğrudan davranışın kontrolünde rol oynar. Primer motor korteks, piyanonun klavyesiyse; motor asosiyasyon korteksi de piyanisttir. Motor asosiyasyon korteksinin rostralinde bulunan frontal lob bölümü ise **prefontal korteks** olarak bilinir. Bu beyin bölgesi hareket kontrolünden daha çok planlama ve strateji oluşturma görevini üstlenir.

Her iki serebral yarı küre birbiriyle işbirliği içinde olsa dahi birbirine tamamen benzer işlevler göstermezler. Bazı işlevler lateralize edilmiştir—primer olarak beynin bir kısmında yerleşim gösterirler. Genellikle sol yarı küre bilgi analizinde —yani bir deneyimin tamamını oluşturan elemanların seçilip çıkarılmasında rol oynar. Sol yarı kürenin bu yeteneği özellikle de—olayı oluşturan elemanların birisinin diğerinden sonra ortaya çıktığı—seri olayların hatırlanması ve de ardışık davranışların kontrolü açısından önemlidir. (bazı insanlarda sol ve sağ yarı kürenin

Motor asosiyasyon korteksi: Primer motor korteksin rostralinde yerleşim gösteren frontal lob bölgesi; aynı zamanda premotor korteks olarak da bilinir.

Prefrontal korteks: Motor asosiyasyon korteksinin rostralinde yerleşim gösteren frontal lob bölgesi.

ŞEKİL 3.12

Korpus Kallosumda Bulunan Akson Demetleri: Difüzyon tensör görüntülemelerin ortalamalarıyla elde edilen bu şekil korpus kallosumu oluşturan birbirinden farklı serebral korteks bölgelerine hizmet eden akson demetlerini göstermektedir.



Neuroimage, 32, Hofer, S. ve Frahm, J. İnsan Korpus Kallosum Topografisi Tekrar gözden geçirilmiş—Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme Kullanılarak Kapsamlı Fiber Traktrografisi, 89-994. Copyright 2006. Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

işlevleri birbirinin tersi yerleşim gösterirler). Sol yarı küre tarafından gerçekleştirilen seri işlevler arasında konuşma, diğer insanların konuşmalarını anlama, okuma ve yazma gibi verbal aktiviteler vardır. Çeşitli sol yarı küre bölgelerinde oluşmuş hasarlar sonucunda bu yetenekler bozulurlar. (Bölüm 13'te dil ve beyin işlevlerinden daha çok bahsedeceğim).

Buna karşın, sağ yarı küre *sentez* konusunda özelleşmiştir; bu bölge özellikle nesnelerin bütününü oluşturan izole elemanların birlikte değerlendirilmesi açısından önemlidir. Örneğin, taslak oluşturma (özellikle üç-boyutlu objelerde), harita okuma ve küçük elemanlardan oluşan karmaşık objelerin iskeletini çizme gibi yeteneklerimiz özellikle sağ yarı kürede yerleşim gösteren nöronal devrelerle bağlantılıdırlar. Sağ yarı kürede meydana gelen hasarlar sonucunda bu yeteneklerimiz bozulur.

Her bir yarı kürenin dış dünyayı birbirinden farklı bir biçimde algılıyor olmalarının ayrımına varmamız imkansızdır. Her ne kadar her iki serebral yarı küre bir şekilde birbirinden farklı işlevler gösterseler de algılarımız ve anılarımız bir bütün halindedirler. Bu bütünlüğü sağlayan organ olan **korpus kallosum**, sağ ve sol yarı kürelerde ilişkili asosiyasyon korteks kısımlarını birbirine bağlayan büyük bir akson bandından ibaretir: Sol ve sağ temporal loblar, sol ve sağ parietal loblar birbirine bağlanırlar ve bu böyle devam eder. Korpus kallosum sayesinde her bir asosiyasyon korteksi karşı tarafta bulunan bölgede neler olduğundan haberdar olur. Korpus kallosum aynı zamanda her iki yarı kürenin farklı bölgelerinin birbirine bağlanmasını sağlayan az sayıda bağlantıya da sahiptir. *Şekil 3.12'de*, Bölüm 5'te tanımlanan özel bir tarama yöntemi olan difüzyon tensör görüntüleme ile elde edilmiş olan görüntülerde korpus kallosumu oluşturan akson demetleri gösterilmektedir.

Korpus kallosum: Beynin her iki tarafında bulunan ilişkili asosiyasyon korteks bölgelerini birbirine bağlayan geniş akson demeti.

Neokorteks: Primer duyu korteksi, primer motor korteks ve asosiyasyon korteksinden oluşan filogenetik olarak en son gelişim göstermiş olan korteks.

Limbik korteks: Serebral yarı kürelerin mediyal kenarında (limbus) yerleşim gösteren filogenetik açıdan yaşlı olan korteks.

Singulat girus: Korpus kallosumun hemen üstünde yer alan ve serebral yarı kürelerin lateral duvardan boyunca uzanan limbik korteks bantı.

Limbik sistem: Anterior talamik çekirdekler, amigdala, hipokampus, limbik korteks ile hipotalamus kısımlarının yanı sıra bunları birbirine bağlayan sinir lifi demetlerden oluşan bir grup beyin bölgesi.

Şekil 3.13'te beynin midsagital bir görünümü gösterilmektedir. Beyin (ve spinal kordun bir kısmı) iki simetrik yarıküreye bölünecek bir biçimde ortadan kesilmiştir. Sol tarafın çıkarılmış olması nedeniyle sağ yarım kürenin iç yüzeyini görebilmekteyiz. Serebral yarı küre yüzeylerinin çoğunluğunu çevreleyen serebral kortekse neokorteks (görece daha yakın bir evrimsel kökene sahip olması nedeniyle "yeni" korteks) adı verilmektedir. Başka bir serebral korteks formu olan limbik korteks ise serebral yarı kürelerin mediyal kenarında yerleşim göstermektedir (*limbus* "sınır" anlamındadır). Limbik korteksin önemli bir bölgesi olan singulat girus bu şekilde görülebilmektedir. (Bkz. *Şekil 3.13.*). Bunun yanı sıra, Şekil 3.11 (a) ile 3.11 (b)'ye tekrar bakacak olursanız limbik korteksin renklendirilmemiş olan bölgeleri kapsadığını göreceksiniz. (Şekiller 3.11a ve 3.11b).

Şekil 3.13'te aynı zamanda korpus kallosum da gösterilmektedir. Beyni iki simetrik yarıküreye bölebilmek için korpus kallosumun ortasından kesit alınması gerekir. (Bölüm 1'de korpus kallosumun kesildiği beyin-ayırma operasyonunu hatırlayın).

Daha önceden de belirtildiği gibi, hazırlamış olduğum animasyonların birisinde çeşitli açılardan beynin görüntülenmesi ve serebral kortekse ait özelleşmiş bölgelerin görülebilmesi sağlanmışır (*Bkz. MyPsychKit 3.2, Döndürülebilir Beyin Tasarımı*).

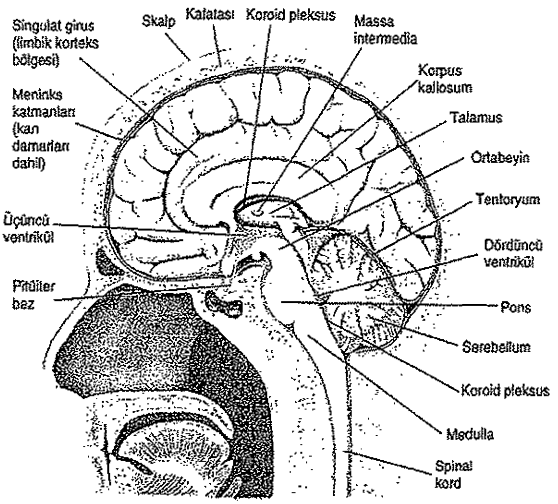
mypsychkit

Animasyon 3.2
Döndürülebilir Beyin Tasarımı

Limbik Sistem: Papez isimli bir nöroanatomist (1937), başlıca işlevlerinin motivasyon ve duygular olduğu birbirine bağlı beyin yapılarından oluşmuş bir halkanın varlığını öne sürmüştür. Bu sistem çeşitli limbik korteks bölgeleri ile birlikte ön beyin merkezini çevreleyen birbiriyle bağlantılı bir dizi yapıdan oluşmaktadır. Bir fizyolog olan MacLean (1949), bu sistemi diğer yapıları da içine alacak bir biçimde

ŞEKİL 3.13

Beyin İle Spinal Korda Ait Midsagital Bir Görünüm



Hipokampus: Limbik sistemin önemli bir kısmını oluşturan temporal loba ait bir ön beyin yapısı; esas hipokampus (Ammon boynuzu), dentat girus ve subikulüm işimli kısımlardan oluşur.

Amigdala: Bir dizi çekirdekten oluşan rostral temporal lobunun iç kısmına yerleşmiş bir yapı; limbik sistemin önemli bir parçası.

Forniks: Hipotalamusun mamiller cisimciklerinin de içinde bulunduğu diğer beyin yapılarını ile hipokampusu birleştiren bir sinir lifi demeti; limbik sistemin parçası.

Mamiller cisimcikler: Hipotalamusun arka ucunda yer alan ve bazı hipotalamik çekirdekleri içeren beyin tabanında yerleşimli bir protrüzyon.

Bazal gangliyonlar: Kaudat çekirdek, globus pallidus ve putamenden oluşan telensefalonda yerleşimli bir grup subkortikal çekirdek.

Çekirdek: Merkezi sinir sisteminde yerleşim gösteren belirli bir nöral hücre gövdesi grubu.

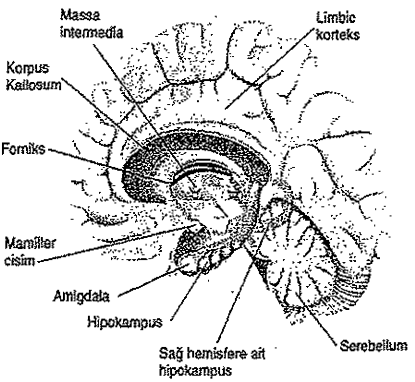
genişletmiş ve **limbik sistem** terimini türetmiştir. Limbik sistemin limbik korteks dışında kalan en önemli kısımları ise **hipokampus** ("deniz atı") ve temporal lob içerisinde lateral ventrikül komşuluğunda olan **amigdaladır** ("badem"). Bazı hipotalamus kısımlarını içeren beyin tabanındaki protrüzyonlardan oluşan **mamiller** ("memeşekilli") **cisimciklerin** de aralarında olduğu diğer beyin bölgeleri ile hipokampusu birleştiren akson demetlerine **forniks** ("ark") adı verilmektedir (Bkz. *Şekil 3.14.*).

MacLean, ilk ve en basit serebral korteks formlarının da dahil olduğu bu sistemin geçirdiği evrimin duygusal yanıtların gelişimi ile birlikte olduğuna işaret etmiştir. Bölüm 12'de de göreceğiniz üzere limbik sistemi oluşturan kısımlar (hipokampal formasyon ile bunu çevreleyen limbik korteks bölgesi) öğrenme ve bellek işlevlerinde yer alırlar. Amigdala ile birlikte bazı limbik korteks bölgeleri özellikle duygulardan sorumludurlar: Yani duyguların hissedilmesi ve ifade edilmesi, emosyonel anıların oluşturulması ve diğer kişilerde ortaya çıkan duyguların fark edilmesinden sorumludurlar.

Bazal Gangliyonlar: **Bazal gangliyonlar**, lateral ventrikküllerin ön kısımlarının altında yer alan bir subkortikal çekirdek kümesidir. Çekirdekler benzer şekilli bir grup nörondan oluşurlar. (Yunanca "nut" kelimesinden gelen nükleus-çekirdek kelimesi bir atomun iç kısmı, kromozomları içeren hücre yapısı—ya da burada olduğu gibi—beyin içerisinde yerleşim gösteren bir nöron topluluğu anlamına gelebilmektedir). Bazal gangliyonların ana kısımlarını *kaudat çekirdek, putamen* ve *globus pallidus* ("kuyruklu çekirdek", "kabuk" ve "solgun küre") oluşturmaktadır (Bkz. *Şekil 3.15.*). Bazal gangliyonlar hareketlerimizin kontrolünde yer alırlar. Örneğin,

ŞEKİL 3.14

Limbik Sistemi Oluşturan Ana Yapılar: Limbik sistemin dışında kalan tüm sol yan küre çıkartılmıştır.



Parkinson hastalığı, orta beyinde yerleşim gösteren ve kaudat çekirdek ile putamene aksonlarını gönderen belirli nöronların dejenerasyonları sonucu meydana gelir. Bu hastalığın belirtileri ise güçsüzlük, tremor, bacaklarda rijidite, denge bozukluğu ve hareketleri başlatmada zorluk şeklindedir.

Diensefalon: Üçüncü ventrikülü çevreleyen ön beyin bölgesi; talamus ve hipotalamustan oluşur.

Talamus: Hipotalamusun üstünde yerleşim gösteren en büyük diensefalon bölümü; serebral korteksin spesifik bölgelerine bilgi gönderen ve buradan bilgi alan çekirdeklere sahiptir.

Projeksiyon sinir lifi: Terminal uçlarının beynin diğer bir bölgesinde yer alan nöronlarla sinapslar oluşturduğu bir beyin bölgesine ait nöron aksonu.

Lateral genikulat çekirdek: Retinadan gelen sinir liflerini alan ve primer görsel kortekse sinir liflerini projekte eden ve de talamus lateral genikulat cisimciği içerisinde bulunan bir grup hücre gövdesi.

Medial genikulat çekirdek: Talamus medial genikulat cisimciği içerisinde bulunan bir grup hücre gövdesi; işitsel sistemden gelen sinir liflerini alır ve primer işitme korteksine bu sinir liflerini projekte eder.

Ventrolateral çekirdek: Serebellumdan gelen girdileri alan ve aksonlarını primer motor kortekse gönderen talamus çekirdeği.

Diensefalon

Beynin ikinci ana bölümü olan diensefalon telensefalon ile mezensefalon arasında yer alır; üçüncü ventrikülü çevreler. Önemli iki yapısı ise talamus ve hipotalamustur (Bkz. *Şekil 3.15*).

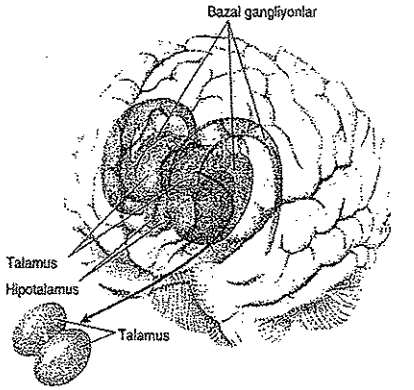
Talamus: Talamus (Yunanca *thalamos* "iç odacık") diensefalonun dorsal kısmını oluşturur. Bazal gangliyonların hemen mediyalinde ve kaudalinde serebral yarı kürelerin ortasına yakın bir biçimde yerleşmiştir. Talamus, üçüncü ventrikülün ortasından geçen massa intermedia isimli bir gri madde köprüsüyle birbirine bağlı iki loba sahiptir (Bkz. *Şekil 3.15.*). Çoğu insan beyninde var olmaması nedeniyle massa intermedia muhtemelen önemli bir yapı değildir. Bununla birlikte beyin diyagramlarına bakarken kullanışlı bir referans noktası görevini görmektedir; Şekil 3.4, 3.13, 3.14 ve 3.16'da görülmektedir.

Serebral kortekse gelen çoğu nöral girdi talamustan gelir; aslında kortikal yüzeyin çoğunluğu talamusun spesifik kısımlarından gelen projeksiyonlara göre bölünebilir. Projeksiyon lifleri ise beynin bir bölgesinde yerleşim gösteren hücre gövdelerinden köken alan ve başka bir bölgedeki nöronlarla sinaps yapan akson dizileridirler (yani bu bölgelere *projekte* olurlar).

Talamus birçok çekirdeğe ayrılmıştır. Bazı talamik çekirdekler duyu sistemlerinden gelen duyusal verileri alırlar. Bu çekirdeklerdeki nöronlar daha sonra bu duyusal verileri serebral korteksin spesifik duyu projeksiyon bölgelerine aktarırlar. Örneğin, lateral genikulat çekirdek, gözden elde ettiği bilgilerle birlikte aksonlarını primer görsel kortekse gönderirken medial genikulat çekirdek, iç kulaktan aldığı bilgilerle birlikte aksonlarını primer işitme korteksine gönderir. Diğer talamik çekirdekler spesifik serebral korteks bölgelerine projeksiyon gösterirler ancak duyusal verileri aktarmazlar. Örneğin, ventrolateral çekirdek serebellumdan bilgi alır ve primer motor kortekse projeksiyon gösterir. Bölüm 8'de de göreceğimiz gibi, serebral korteksin tamamının uyarılmasını kontrol eden birçok çekirdek vardır.

ŞEKİL 3.15

Bazal Gangliyonlar ve Diensefalon: Bazal gangliyonlar ile diensefalon (talamus ve hipotalamus) yarı transparan bir beyin içerisinde gösterilmiştir.

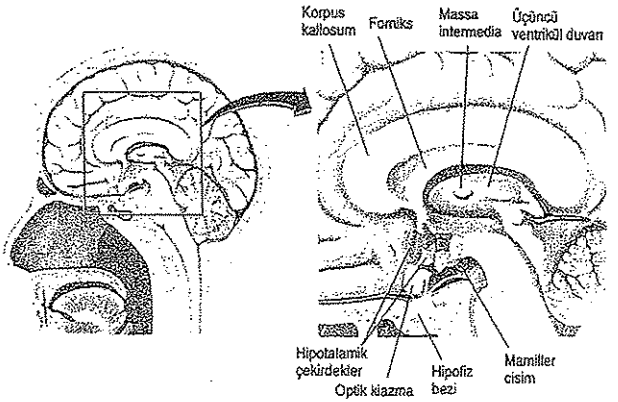


Hipotalamus: Adından da anlaşıldığı gibi, hipotalamus, talamusun altında, beyin tabanında yerleşmiştir. Hipotalamus görece küçük bir yapıda olmasına rağmen oldukça önemlidir. Otonom sinir sistemi ile endokrin sistemi kontrol eder ve türler açısından yaşamsal öneme sahip olan davranışları düzenler—ki bunlar İngilizcede dört F olarak adlandırılırlar: fighting (savaş), feeding (beslenme), fleeing (kaçma) ve mating (çiftleşme).

Hipotalamus üçüncü ventrikül ventral bölümünün her iki tarafında yer alır. Hipotalamus birçok çekirdek ve sinir lifinden oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir. Şekil 3.16'da yerleşimi ve boyutları gösterilmektedir. Hipofiz (pitüiter) bezinin, hipofiz sapı aracılığıyla hipotalamus tabanına bağlanmış olduğuna dikkat edin. Hipofiz sapının hemen önünde yer alan optik kiazma ise optik sinirlere (her iki gözden gelen) ait aksonların yarısının beyin içerisinde çaprazlaştığı yerdir (Bkz. *Şekil 3.16.*). Bu kitapta yer alan birçok

ŞEKİL 3.16

Beynin Bir Kısmının Midsagital Görünümü: Bu şekil hipotalamusun bazı çekirdeklerini göstermektedir. Bu çekirdekler sağ hemisferin içerisinde üçüncü ventrikül duvarının uzağında yerleşmişlerdir.



Hipotalamus: otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde, anterior ve posterior hipofiz bezlerin kontrolünde ve türe-özel davranışların bütünleştirilmesinde rolü olan ve de talamus altında yerleşim gösteren bir grup diensefalon çekirdeği.

Optik kiazma: Beyin tabanının altında, hipofiz glandın anteriorunda yerleşim gösteren ve optik sinirler arasında bulunan X şekilli bağlantı.

Anterior hipofiz bez: Hipofiz bezin anterior kısmı; sekresyonlarının hipotalamik hormonların kontrolü altında olduğu bir endokrin salgı bezi.

Nörosekretuar hücre: Hormon ya da hormon benzeri bir madde sekrete eden nöron.

Posterior hipofiz bez: Hipofiz bezin posterior kısmı; hücre gövdelerinin hipotalamusta yerleşim gösterdiği hormon-salgılayıcı terminal tomurcuklar içeren bir endokrin salgı bezi.

bölümün içerisinde hipotalamusun az önce bahsedilen dört F'nin kontrolündeki (ve içme ve uyku gibi diğer davranışlardaki) rolünden bahsedilecektir.

Endokrin sistemin çoğunluğu hipotalamusta yer alan hücreler tarafından üretilen hormonlarla kontrol edilir. Özelleşmiş bir kan damar sistemi sayesinde hipotalamus ile anterior hipofiz bez arasındaki bağlantı sağlanır. (Bkz. *Şekil 3.17*). Hipotalamik hormonlar hipofiz sapının tabanına yakın bir yerleşime sahip olan ve nörosekretuar hücreler adı verilen özelleşmiş nöronlar tarafından salınırlar. Bu hormonlar anterior hipofiz bezi kendi hormonlarını salması için uyarırlar. Örneğin, gonadotropin-salgılatıcı hormon, üreme fizyolojisi ve davranışı açısından önemli bir role sahip olan gonadotropik hormonların salgılanmaları için anterior hipofiz bezi uyarır.

Anterior hipofiz bez tarafından salgılanan hormonların birçoğu diğer endokrin salgı bezlerinin de kontrolünü sağlarlar. Bu işlevi nedeniyle anterior hipofiz bez vücudun "şef salgı bezi" olarak adlandırılır. Örneğin, gonadotropik hormonlar erkek ya da dişi cinsiyet hormonlarını salmaları için gonadları (overleri ya da testisleri) uyarırlar. Salgılanan bu hormonlar, bir kısmı beyin, bir kısmı da vücut içerisinde de yer alan bazı hücreleri etkilerler. Diğer anterior hipofiz hormonlar ise—prolaktin ve somatotropik hormon (büyüme hormonu)—diğer salgı bezlerini etkilemezler ancak bir son mesajcı şeklinde hareket ederler. Çoğu anterior hipofiz hormona ait davranışsal etkiler daha sonraki bölümlerde tartışılmaktadır.

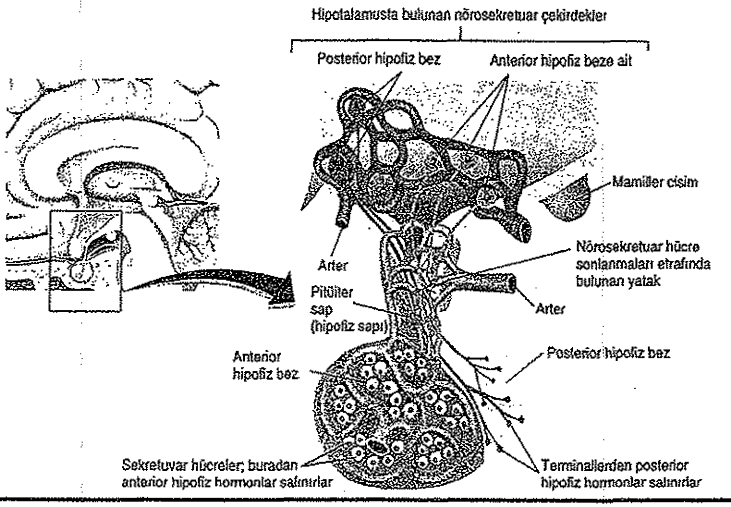
Posterior hipofiz bez ise birçok bakımdan hipotalamusun bir uzantısı şeklindedir. Hipotalamus posterior hipofiz hormonları üretir ve salgılanmalarını doğrudan kontrol eder. Bu hormonlar arasında yer alan oksitosin süt salgılanmasını ve doğum kontraksiyonlarını uyarırken, vazopresin ise böbrekler tarafından gerçekleştirilen idrar çıkışını düzenler. Bu hormonlar, aksonlarının hipofiz sapının içerisinden geçerek posterior hipofiz bezde sonlandığı iki farklı akson dizisi tarafından üretilirler. Bu hormonlar bu nöronların aksoplazmaları içerisinde yer alan veziküllerde taşınırlar ve posterior hipofiz bez



Prolaktin hormonu hipofiz bezinin ön tarafından üretilen bir hormondur, emziren bir annenin süt üretimini uyarır. Oksitosin, hipofiz bezinin arka tarafından salınan bir hormon, bebek annesini emerken süt salınımını uyarır.

ŞEKİL 3.17

Hipofiz Bezi: Hipotalamus içerisinde yer alan nörosekretuar hücreler tarafından salgılanan hormonlar bu hormonların kontrol edildikleri yer olan anterior hipofiz beze kapiller damarlar içerisinde taşınırlar. Posterior hipofiz beze ait hormonların çoğu hipotalamus içerisinde üretilirler ve aksoplazmik transport şeklinde veziküller içerisinde taşınırlar.



içerisinde yer alan terminal tomurcuklarda toplanırlar. Bu aksonlar ateşlendiklerinde terminal tomurcuklarında yer alan hormonlar serbestleşirler ve dolaşım sistemine katılırlar.

Orta Beyin

Orta beyin (aynı zamanda **mezensefalon** olarak da bilinir) serebral akuaduktu çevreler ve iki ana bölümden oluşur: Tektum ve tegmentum.

Tektum

Tektum ("tavan"), mezensefalonun dorsal kısmında yerleşmiştir. Başlıca yapıları olan **üst kollikuluslar** ile **alt kollikuluslar beyin sapının** dorsal yüzeyinde yer alan dört şişkin çıkıntı şeklinde görünürler. Beyin sapında diensefalon, orta beyin ve arka beyin bulunmaktadır: sap şeklini andırması nedeniyle bu şekilde adlandırılır. Şekil 3.18'de beyin kökünün çeşitli görünümleri gösterilmektedir: dördüncü ventrikülün iç kısmının görülebilmesi için serebellum çıkarılmış olup, orta beyinden alınan enlemesine bir kesitle genişletilmiş olan yarı transparan bir beyin görünümünde lateral ve posterior kısımlar gösterilmektedir. (Bkz. *Şekil 3.18.*). İnferior kollikuluslar işitme sisteminin yapısında bulunurlar. Üst kollikuluslar ise görsel sistem içerisinde yerleşim gösterirler. Memelilerde başlıca görsel refleksler ile hareket eden uyaranlara verilen reaksiyonlarda rol alırlar.

Tegmentum

Tegmentum ("örtü"), tektumun altında yer alan mezensefalon kısmını içerir. Retiküler formasyonun rostral ucu, göz hareketlerini kontrol eden çeşitli çekirdekler, periakuaduktal gri madde, kırmızı çekirdek, substantia nigra ile ventral tegmental alan gibi yapılardan oluşur. (Bkz. *Şekil 3.18d.*).

Retiküler formasyon: Birçok çekirdeği içerisinde barındıran büyük bir yapıdır. Karmaşık dendritik ve aksonal süreçlerle birlikte difüz bir nöron ağı yapısına sahiptir. (Aslında *retikulum* "küçük ağ" anlamına gelir; ilk anatomistler retiküler formasyonun

Orta beyin: Mezensefalon; üç ana beyin yapısının merkezi.

Mezensefalon: Orta beyin; serebral akuaduktu çevreleyen beyin bölgesi; tektum ve tegmentumdan oluşmaktadır.

Tektum: Orta beynin dorsal kısmı; üst ve alt kollikuluslardan oluşmaktadır.

Üst kollikuluslar: Orta beynin tepesinde yer alan protrüzyonlar; görsel sistemin bir parçası.

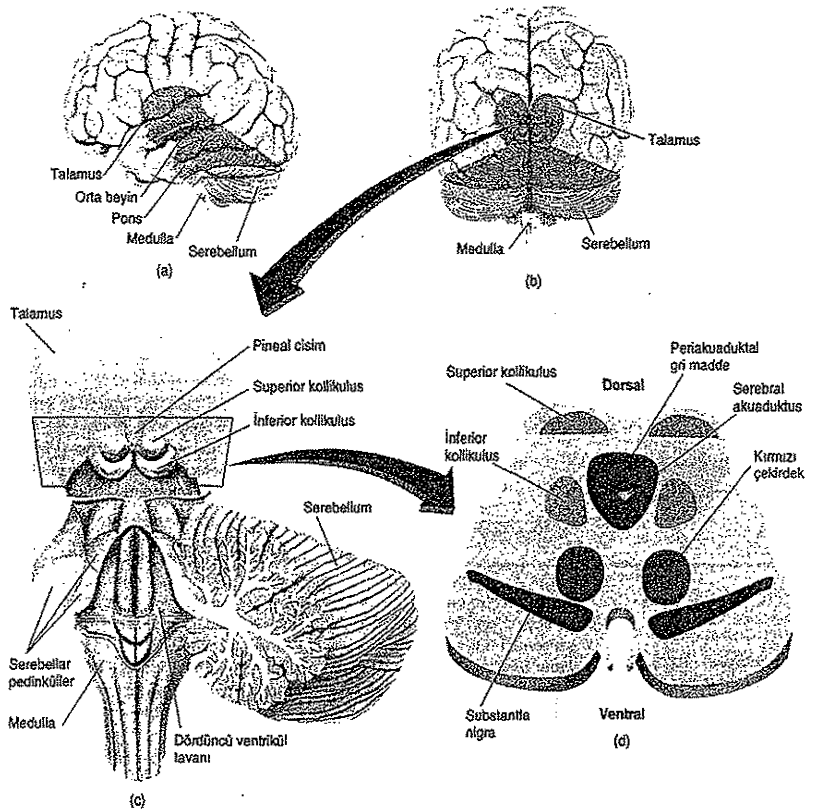
Alt Kollikuluslar: Orta beynin tepesinde yer alan protrüzyonlar; işitme sisteminin bir parçası.

Beyin sapı: Serebellum dışında kalan medulladan diensefalona kadar olan beyin "sapı".

Tegmentum: Orta beynin ventral kısmı; periakuaduktal gri madde, retiküler formasyon, kırmızı çekirdek ve substantia nigradan oluşmaktadır.

ŞEKİL 3.18

Serebellum ve Beyin Sapı: Bu şekillerde, (a) gölgelendirilmiş olarak serebellum ve beyin sapını gösteren yarı transparan bir beynin lateral görünümü, (b) beynin arka taraftan görünümü ile (c) beyin sapının dorsal bir görünümü gösterilmektedir. Dördüncü ventrikülün iç kısmı ile serebellar pedinkülleri gösterebilmek amacıyla serebellumun sol hemisferi ile sağ hemisfer parçası çıkartılmıştır. (d) Orta beynin enine kesiti.



ağa benzer yapısından etkilenmişlerdir). Retiküler formasyon, medulla alt sınırından orta beynin üst sınırına kadar olan kısımda ve beyin sapının merkezinde yer alır. (Bkz. *Şekil 3.18d.*). Retiküler formasyon birçok yolaktan gelen duyusal bilgileri alır ve serebral korteks, talamus ve spinal kord gibi yerlere aksonlar projekte eder. Uyku ve uyanıklık, dikkat, kas tonusu, hareket ve çeşitli yaşamsal reflekslerin düzenlenmesinde rol alır. Diğer bölümlerde bu yapının işlevlerinden daha detaylı bir biçimde bahsedilecektir.

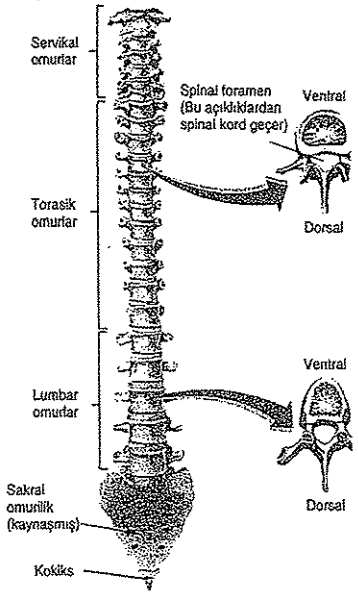
Üçüncü ventrikülden dördüncü ventriküle doğru giderken serebral akuaduktu çevreleyen bölgeye ise, birçok nöron hücre gövdesini içermesi nedeniyle periakuaduktal gri madde adı verilmiştir (akson demetlerinin yarattığı "beyaz madde" görünümü ile kıyaslandığında "gri madde" olarak adlandırılmaktadır). Periakuaduktal gri madde, savaşma ve çiftleşme gibi türe-özgü davranışları oluşturan ardışık hareketleri kontrol eden nöron devrelerini içermektedir. Bölüm 7'de de göreceğimiz gibi, morfin gibi opiyatlar bu bölgede yer alan nöronlar üzerinde yer alan reseptörleri uyararak organizmanın ağrıya olan duyarlılığını azaltmaktadır.

Retiküler formasyon: Medulladan diensefalona kadar olan merkezi beyin bölgesinde yerleşimi gösteren geniş bir nöral ağ dokusu.

Periakuaduktal gri madde: Serebral akuaduktu çevreleyen orta beyin bölgesi; türe-özgü davranışları düzenleyen nöron devrelerini içerir.

ŞEKİL 3.19

Omurganın Lateral Görünümü: Şekilde Kemiksi vertebra anatomisi gösterilmektedir.



Kırmızı çekirdek: Serebellumdan ve motor korteksten gelen girdileri alan ve spinal kordda yer alan motor nöronlara aksonlar gönderen büyük bir çekirdek.

Substantia nigra: Bazal ganglionlarda kaudat çekirdek ve putamenle haberleşmeyi sağlayan nöronlara sahip koyu renkli tegmentum parçası.

Arka beyin: Ana beyin yapılarından en kaudalde olanı: Metensefalon ve miyelensefalondan oluşur.

Serebellum: Ponsun dorsalinde yerleşim gösteren ve serebellar korteksle sarılı halde bulunan iki serebellar korteksten oluşmuş büyük bir beyin bölümü; motor sistemin önemli kısmını oluşturmaktadır.

Serebellar korteks: Serebellum yüzeyini örten korteks parçası.

Derin serebellar çekirdekler: Serebellar yarı küreler içerisinde yerleşmiş çekirdekler; serebellar korteksten gelen projeksiyonları beynin diğer kısımlarına yansıtırlar.

Kırmızı çekirdek ile substantia nigra ("siyah madde") önemli birer motor sistem bileşenidirler. Kırmızı çekirdekten köken alan bazı akson demetleri spinal korda serebral korteksten ve serebellumdan motor bilgilerin getirilmesini sağlayan iki ana sinir lifi sistemi meydana getirirler. Substantia nigra, aksonlarının kaudat çekirdek ile putamene projeksiyon gösterdiği nöronlara sahiptir. Bölüm 4'te de göreceğimiz gibi, bu nöronların dejenerasyonları sonucunda Parkinson hastalığı meydana gelir.

Arka Beyin

Dördüncü ventrikülü çevreleyen arka beyin iki ana bölümden oluşur: Metensefalon ve miyelensefalon.

Metensefalon

Metensefalon serebellum ve ponstan oluşur.

Serebellum: Her iki yarı küre ile birlikte serebellum ("küçük beyin") serebrumun minyatür bir versiyonunu andırır. Serebellar korteks ile çevrili olup yapısında bir dizi derin serebellar çekirdeği barındırır. Bu çekirdekler serebellar korteks ile kendilerinden gelen projeksiyonları beynin diğer kısımlarına gönderirler. Serebellumun her bir yarı küreyi akson demetleriyle ponsun dorsal yüzeyine bağlanmış durumdadır: Bunlar üst, orta ve alt serebellar pedinküllerdirler ("küçük ayak") (Bkz. *Şekil 3.18c*).

Serebellumda ortaya çıkan hasarlar ayakta durma, yürüme ya da koordine hareketleri gerçekleştirmede bozuklarla seyrederler (Bir piyano virtüözü ya da müzisyen bu yeteneklerini büyük oranda serebelluma borçludur). Serebellum görsel, işitsel, vestibüler ve somatosensör bilgileri alır ve bunun yanı sıra beyin tarafından yönetilen kişisel kas hareketleri hakkında da bilgiler alır. Serebellum bu bilgileri entegre eder ve hareketler üzerinde düzenleyici ve yumuşatıcı bir etki sağlayarak motor çıkışları düzenler. Serebellar hasar sonucunda sarsak, kötü koordine, abartılı hareketler oluşmakla birlikte aşırı serebellar hasar sonucunda ayakta durmak bile imkansız hale gelir.

Pons: Beyin kökünde büyük bir kabarıklık şeklinde görülen pons, mezensefalon ile medulla oblangata arasında serebellumun hemen ventralinde yerleşim göstermektedir. Pons "köprü" anlamına gelmekle birlikte aslen bu şekle sahip değildir (*Şekil 3.13* ile *3.18a*'ya dikkat edin). Ponsun merkezinde uyku ve uyanıklık ile ilgili bazı çekirdekleri içeren retiküler formasyonun bir bölümü yer alır. Bunun yanı sıra serebral korteksten serebelluma bilgi akışını sağlayan büyük bir çekirdeğe de sahiptir.

Miyelensefalon

Miyelensefalon, genelde medulla olarak adlandırılan medulla oblangata (genel anlamıyla "boyu eninden büyük öz") isimli büyük bir yapıya sahiptir. Bu yapı beyin sapının en büyük kaudal kısmını oluşturur; alt sınırıysa spinal kordun rostral ucunu oluşturur (*Şekil 3.13* ile *3.18a*'ya dikkat edin). Medulla, kardiyovasküler sistemle, solunumla ve iskelet kas tonusuyla ilgili hayatî işlevleri kontrol eden retiküler formasyona ait bazı çekirdekleri de içerir.

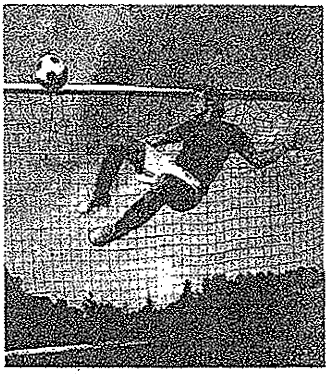
Spinal Kord (Omurilik)

Spinal kord, yaklaşık olarak bir erişkinin serçe parmağı kalınlığında olan uzun ve koni biçimde bir yapıya sahiptir. Spinal kordun birincil işlevi vücudun efektör organlarına (salgı bezlerine ve kaslara) motor sinir liflerini dağıtmak ve beyne giden somatosensör bilgileri de toplamaktır. Spinal kord aynı zamanda beyne kıyasla bir derece otonomiye de sahiptir; burada çeşitli refleks kontrol devreleri vardır.

Spinal kord, toplamda *yirmi dört servikal* (boyun), torasik (göğüs) ve bel (bel) omurla birbirine kaynaşmış omurlardan oluşan sakral ve koksigeal bölümleri içeren bir vertebral kolon tarafından korunmaktadır (sakral ve koksigeal kısımlar pelvik bölgede yerleşim gösterirler). Spinal kord her bir omurun içerisinde yer alan bir delik içerisinden geçer (spinal foramen). *Şekil 3.19*'da spinal kord ile vertebral kolonun yapıları ve bölümleri gösterilmektedir (Bkz. *Şekil 3.19.*). Spinal kordun vertebral kolonun sadece yaklaşık üçte-ikisi uzunluğunda olduğuna dikkat edin; geri kalanı kauda ekuina ("at kuyruğu") adı verilen yapıyı oluşturan spinal kökler ile doldurulmuştur (*Şekil 3.3c*'ye dikkat edin).

Vertebral kolon ile spinal kord erken embriyolojik gelişim sırasında aynı uzunluktadırlar. Gelişim ilerledikçe vertebral kolon spinal korda göre daha hızlı bir gelişime uğrar. Bu farklı büyüme oranı spinal köklerin aşağıya doğru yer değiştirmelerine neden olur; kaudal köklerin çoğu vertebra aralığına ulaşmak için en uzun yolu kat eder ve böylece kauda ekuina meydana gelir. Pelvik cerrahi ya da doğum gibi bazı durumlarda kullanılan **kaudal bloğu** oluşturmak amacıyla kauda ekuinayı çevreleyen dura mater kesesi içerisinde yer alan SSS içerisine lokal bir anestetik enjeksiyonu yapılabilir.

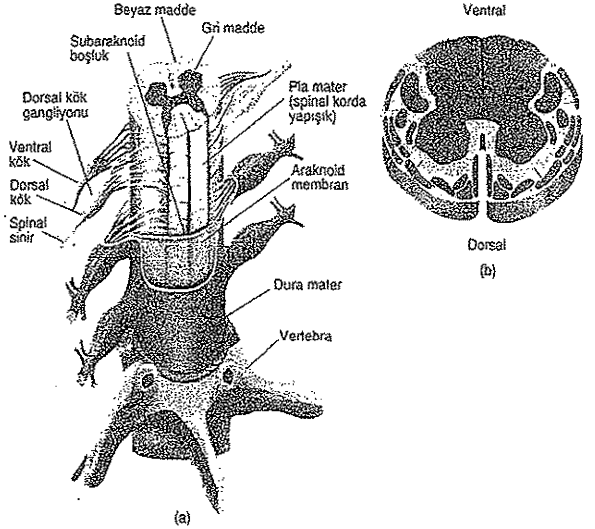
Şekil 3.20(a)'da sarmalayan meninks katları ile birlikte spinal kordun bir kısmı gösterilmektedir. Spinal kordun her iki yanından çıkan küçük sinir lifi demetleri dorsolateral ve ventrolateral yüzeyler boyunca iki düz hat şeklinde uzanırlar. Bu sinir demeti grupları birbirleriyle birleşerek onuz bir çift **dorsal** ve **ventral** kökleri oluştururlar.



Beceri gerektiren hareketlerin koordine edilmesi açısından serebellumun rolü büyüktür.

ŞEKİL 3.20

Spinal Kordun Ventral Görünümü: Bu şekilde, (a) meninks tabakaları ile spinal kordun vertebral kolon ile ilişkisinin vurgulandığı bir spinal kord kısmı ile (b) spinal kordun enine bir kesiti gösterilmektedir. Çıkan yolaklar maviyle; inen yolaklar kırmızı ile gösterilmiştir.



Serebellar pedinkül: Serebellar yarı kürelerin her birini dorsal ponsa bağlayan üç akson demetinden biri.

Pons: Medullanın rostralinde, orta beynin kaudalinde ve serebellumun ventralinde yer alan metensefalon bölgesi.

Medulla oblangata: Beynin kaudalinin büyük bir kısmı; spinal kordun hemen rostralinde miyelensefalon içerisinde yerleşmiştir.

Spinal kord: Medulladan kaudal bir biçimde uzanan sinir doku kordonu.

Spinal kök: Spinal kordun her iki yanından çıkan küçük sinir lifi demetlerinin birleşmesi ile oluşan sinir demeti grupları.

Kauda ekuina: Spinal kordun sonunda kaudal biçimde uzanan spinal kök demeti.

Kaudal blok: Kauda ekuinayı çevreleyen serebrospinal sıvı içerisine lokal anestetik enjeksiyonu ile vücudun alt kısmında sağlanan paralizi ve anestezi.

Dorsal kök: Gelen (afferent) duyusal sinir liflerinden oluşan spinal kök.

Dorsal ve ventral kökler intervertebral foramenlerden geçip spinal sinir halini aldıkları sırada birleşirler. (Bkz. *Şekil 3.20a.*).

Şekil 3.20 (b)'de spinal kordun enine bir kesiti gösterilmektedir. Beyne benzer bir biçimde spinal kord da beyaz ve gri maddeden oluşmaktadır. Beyindeki beyaz maddenin tersine, spinal kordda bulunan beyaz madde (çıkan ve inen miyelinli akson demetlerinden oluşur) dış kısıma yerleşmiştir; gri madde ise iç kısımda yerleşmiştir (çoğunlukla nöronların hücre gövdelerinden ve miyelinsiz, kısa aksonlardan oluşur). Şekil 3.20 (b)'de asendan yolaklar maviyle; desendan yolaklar ise kırmızı ile gösterilmişlerdir (Bkz. *Şekil 3.20b.*).

Ara Özet

Merkezi Sinir Sistemi

Erken embriyonik yaşamda gelişen nöral tüp etrafında yer alan üç odacık içerisinde organizasyon gösteren beyin üç ana bölümden oluşmaktadır: Ön beyin, orta beyin ve arka beyin. Nöral tüpten olgunlaşmış merkezi sinir sistemine doğru olan gelişim Şekil 3.5 te gösterilmektedir; Tablo 3.2'de beynin ana bölümleri ile alt bölümleri açıklanmaktadır.

Beyin gelişiminin ilk safhası sırasında, nöral tüpü döşeyen ventrikül zona ait öncü hücrelerin simetrik bölünmeleri ile birlikte bu bölgenin boyutları artar. İkinci safhada bu hücrelerin asimetrik bölünmeleri sayesinde nöronlar radyal glial hücre lifleri boyunca son yerleşim yerlerine göç ederler. Burada nöronlar dendritler ve aksonlar geliştirerek diğer nöronlarla sinaptik bağlantılar kurarlar. Daha sonrasında, yeterli sinaptik bağlantı sağlayamayan nöronlar apopitoz ile ortadan kaldırılırlar. Diğer primatlarla karşılaştırıldığında insan beyninin görece büyük olmasının nedeninin birinci ve ikinci beyin gelişimi safhalarının uzaması olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Lateral ve üçüncü ventriküllerin etrafında yer alan ön beyin telensefalon ve diensefalondan oluşur. Telensefalonun yapısında serebral korteks, limbik sistem ve bazal gangliyonlar vardır. Serebral korteks frontal, parietal, temporal ve oksipital loblar şeklinde organize haldedir. Daha çok algılamayla ve öğrenmeyle ilişkili olan diğer üç loba kıyasla özellikle hareketle ve hareketin planlanması ile ilişkili olan frontal lob ise santral sulkus ile ikiye ayrılır. Limbik korteks, hipokampus ve amigdaladan oluşan limbik sistem duygu, motivasyon ve öğrenme ile ilişkili olan bir sistemdir. Bazal gangliyonlar hareket kontrolünü sağlarlar. Diensefalon ise serebral korteksten bilgi alış verişini sağlayan talamus ile endokrin sistemin kontrolünü sağlayan ve türe-özgü davranışları düzenleyen hipotalamustan oluşur.

Serebral akueduktu çevreleyen orta beyin tektum ve tegmentum adı verilen bölümlerden oluşmuştur. Tektum, işitme ve görsel refleksler ile hareket eden uyaranlara gösterilen tepkileri sağlar. Tegmentumun yapısında uyku, uyanıklık ve hareket açısından önemli bir yeri olan retiküler formasyon; çeşitli türe-özgü davranışları kontrol eden periakueduktal gri madde ve motor sistemin bölümleri olan kırmızı çekirdek ile substantia nigra bulunmaktadır. Dördüncü ventrikülün etrafını saran arka beyin ise serebellum, pons ve medulladan oluşur. Serebellum hareketlerin entegrasyonunda ve koordine edilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Pons uyku ve uyanıklık açısından önemli bazı çekirdeklere sahiptir. Medulla oblangata da uyku ve uyanıklık açısından önemlidir ancak bunun yanı sıra hareket kontrolünde ve kalp atışı, solunum ve kan basıncı gibi hayati işlevler açısından da önemli roller üstlenmektedir.

Spinal kordun dış kısmında yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya bilgi iletimini sağlayan aksonlardan oluşan beyaz madde bulunmaktadır. Merkezde yer alan gri madde ise hücre gövdelerinden oluşmaktadır.

Çevresel Sinir Sistemi

Beyin ve spinal kord, vücudun geri kalan bölümleriyle kraniyal sinirler ve spinal sinirler aracılığıyla bağlantı kurarlar. Bu sinirler merkezi sinir sistemi duyusal bilgilerin taşınmasını ve merkezi sinir sisteminden de kaslara ve salgı bezlerine mesajların iletilmesini sağlayan çevresel sinir sisteminin bir parçasıdırlar.

Spinal Sinirler

Ventral kök: Giden (efferent) motor sinir liflerini içeren spinal kök.

Spinal sinir: Spinal korda bağlı bulunan çevresel sinir.

Spinal sinirler spinal kordun dorsal ve ventral köklerinin bileşke yerlerinde başlarlar. Bu sinirler vertebral kolonu terk ederler ve bir yandan da dallanarak, canlandırdıkları kaslara ya da duyusal reseptörlere giderler. Spinal sinir dalları, özellikle de iskelet kaslarını canlandırarak sıklıkla kan damarlarını takip ederler. (*Şekil 3.3'e* dikkat edin).

Şimdi spinal korda giren duyusal yolaklar ile spinal kordu terk eden motor yolakları gözden geçirelim. Beyne ve spinal korda duyusal bilgileri getiren tüm aksonların hücre gövdeleri MSS'nin dışında yer alırlar. (Bunun tek istisnası görsel sistemdir: Göz retinası aslında beynin bir parçasıdır). Bu gelen aksonlara MSS'e doğru "taşındıklarından" dolayı **afferent (duyusal) aksonlar** adı verilmektedir. Spinal korda somatosensör bilgiyi getiren aksonları oluşturan hücre gövdeleri yuvarlak şekilli dorsal kök çıkıntıları olan **dorsal kök gangliyonlarında** bulunurlar. (Bkz. *Şekil 3.21.*). Bu nöronlar tek kutuplu tiptedirler (Bölüm 2'de açıklanmıştır). Akson sapı ise bir bacağının spinal korda diğerinin de duyu organına gideceği bir biçimde hücre gövdesinin yakınında ikiye ayrılır. Dorsal kökte yer alan tüm aksonların somatosensör bilgi taşıdıklarına dikkat edin.

Ventral kökü oluşturan hücre gövdeleri spinal kordun gri madde içerisinde yerleşmişlerdir. Bu çok kutuplu nöronların aksonları, bir spinal siniri oluşturmak için bir dorsal kökle birleşen ventral kök aracılığıyla spinal kordu terk ederler. Ventral köklerden spinal kordu terk eden aksonlar kasları ve salgı bezlerini kontrol ederler. Bu aksonlara MSS'den uzağa doğru "taşındıklarından" efferent (motor) aksonlar adı verilmektedir (Bkz. *Şekil 3.21.*).

Duyusal akson: Duyusal bilginin taşınmasında rol alan ve yönü merkezi sinir sistemine doğru olan bir akson.

Dorsal kök gangliyonu: Duyusal spinal sinir nöronlarına ait hücre gövdelerini içeren ve de dorsal kök üzerinde yerleşim gösteren bir nodül.

Motor akson: Kaslara ve salgı bezlerine motor bilginin taşınmasında rol alan ve yönü merkezi sinir sisteminden uzağa doğru olan bir akson.

Kraniyal sinir: Doğrudan beyne bağlı bulunan bir çevresel sinir.

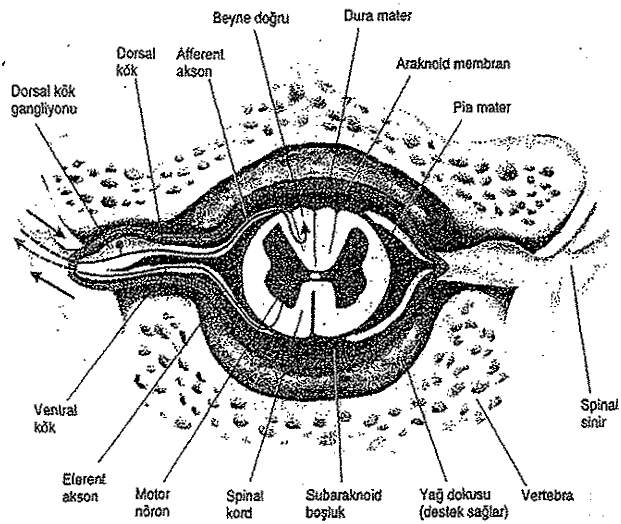
Vagus sinir: Otonom sinir siteminin parasempatik divizyonundan çıkan motor sinir liflerini torasik ve abdominal kavitede yerleşim gösteren organlara taşıyan en büyük kraniyal sinir.

Kraniyal Sinirler

On iki çiftten oluşan **kraniyal sinirler** beynin ventral yüzüne bağlanmışlardır. Bu sinirlerin çoğu baş ve boyun bölgesine ait duyusal ve motor işlevlerden sorumludurlar. Bu sinirlerin *onuncusu* ya da diğer adıyla **vagus siniri**, torasik ve abdominal kavitelerde yerleşim gösteren organların işlevlerini düzenler. Dallarının torasik ve abdominal kaviteler içerisinde düzensiz bir dağılıma sahip olmaları nedeniyle bu sinire *vagus* ("serseri, başıboş") adı verilmiştir. Şekil 3.22'de beyin tabanına ait bir görünümle birlikte kraniyal sinirler ve bu sinirlerin hizmet ettikleri yapılar gösterilmektedir. Efferent (motor) sinir liflerinin kırmızıya, afferent (duyusal) sinir liflerinin ise maviye boyanmış olduklarına dikkat edin (Bkz. *Şekil 3.22.*).

ŞEKİL 3.21

Spinal Kordun Enine Kesiti: Bu şekilde dorsal ve ventral köklerden çıkan afferent ve efferent yollar gösterilmektedir.

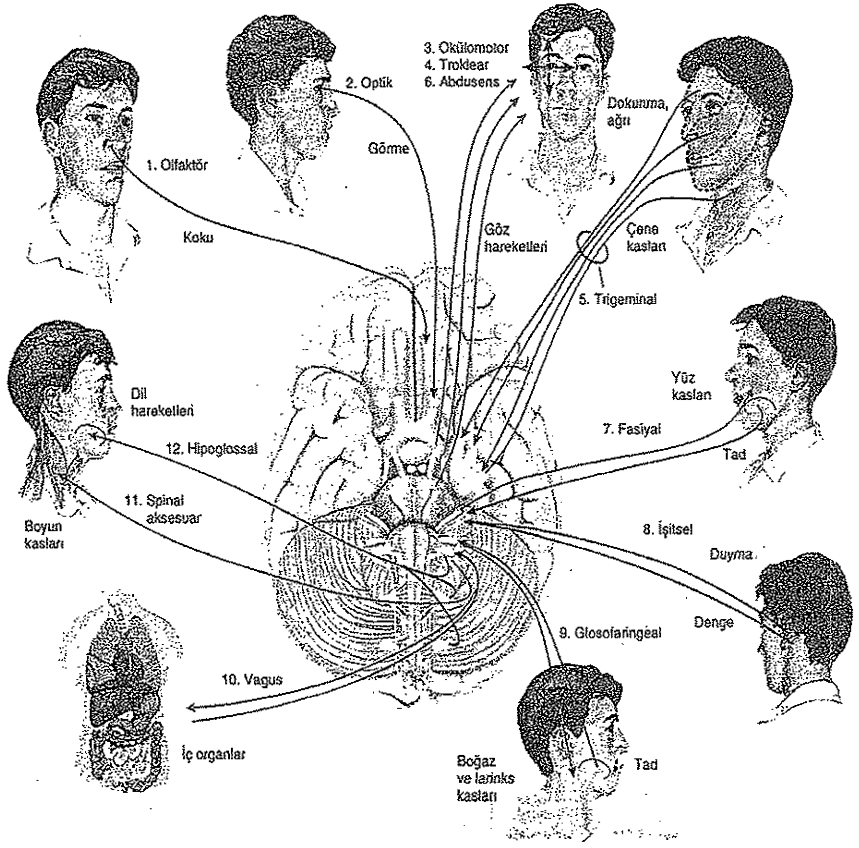


Daha önceki bölümde de bahsedildiği gibi, beyne ve spinal korda giren duyusal sinir liflerinin hücre gövdeleri merkezi sinir sisteminin dışında yerleşmişlerdir (görsel sisteme ait olanlar hariç). Somatosensör bilgiler (ve tad duyusu) tek kutuplu nöronlarla birlikte kraniyal sinirler aracılığıyla alınırlar. İşitsel, vestibüler ve görsel bilgiler ise iki kutuplu nöronlara ait sinir lifleriyle alınırlar (Bölüm 2'de açıklanmıştır). Olfaktör bilgi burunda yerleşim gösteren olfaktör reseptörlerden bilgi alınmasını sağlayan **olfaktör tomurcuklar (olfactory bulbs)** aracılığıyla sağlanır. Olfaktör tomurcuklar oldukça fazla sinir devresini içeren karmaşık bir yapıya sahiptirler: Bunlar aslında beyne ait oluşumlardır. Duyusal mekanizmalar daha ayrıntılı bir biçimde Bölüm 6 ve 7'de açıklanmıştır.

Olfaktör tomurcuk: Olfaktör sinirin ucunda bulunan protrüzyon; olfaktör reseptörlerden gelen girdileri alırlar.

ŞEKİL 3.22

Kraniyal Sinirler: Bu şekilde on iki kraniyal sinir çiftiyle birlikte bu sinirlerin işlev gösterdikleri bölgeler ve işlevleri gösterilmektedir. Kırmızı renkteki çizgiler kaslar ya da salgı bezlerine giden motor aksonları gösterirken; mavi çizgiler duyusal aksonları belirtmektedirler.



Otonom Sinir Sistemi

Duyu organlarından gelen duyusal bilgileri alan ve iskelet kaslarının hareketlerini kontrol eden çevresel sinir sistemi bölümü daha çok somatik sinir sistemi olarak adlandırılmaktadır. Çevresel sinir sisteminin diğer bir dalı olan –otonom sinir sistemi (OSS)—ise düz kasların, kalp kaslarının ve salgı bezlerinin düzenlenmesinden sorumludur (*otonom* "kendini yöneten" anlamına gelmektedir). Düz kaslar ciltte (kıl foliküleriyle ilişkili olarak), kan damarlarında, gözlerde (pupil genişliği ve lens akomodasyonu ile ilişkili olarak) ve de bağırsak, safra kesesi ve idrar kesesi gibi organların duvarlarında ve bu organların sfinkterlerinde bulunurlar. Bu sistemin işlevi sadece otonom sinir sistemi tarafından alınan organlarla sınırlıdır: Bunlar vücutta yer alan "istem dışı (vejetatif) süreçlerin" düzenlenmesinden sorumludurlar.

OSS anatomik açıdan birbirinden ayrı iki sistemden oluşmaktadır: *Sempatik divizyon* ve *parasempatik divizyon*: Birkaç istisna dışında vücudumuzda yer alan organlar bu her iki bölümün de etkisi ile çalışmalarını düzenlerler ve bunların her birisinin kendine ait etkileri vardır. Örneğin, sempatik bölüm kalp hızını arttırırken, parasempatik bölüm yavaşlatmaktadır.

OSS'inin Sempatik Bölümü

Sempatik divizyon daha çok vücudumuzda depolanan enerji rezervlerinin harcanması ile ilişkili aktivitelerde rol almaktadır. Örneğin, organizmanın heyecanlanması sırasında sempatik sinir sistemi iskelet kaslarına kan akımını arttırır, epinefrin salınımını uyarır (kalp hızı artar ve kan şekeri düzeyi yükselir) ve piloereksiyona neden olur (tüylü memelilerde kıl ereksiyonu ile insanlarda "tüylerin diken diken olmasını" sağlar).

Sempatik motor nöronların hücre gövdeleri spinal kordun torasik ve bel bölgelerinde yer alan gri maddede yerleşim gösterirler (bu yüzden sempatik sinir sistemi aynı zamanda *torakolomber sistem* olarak da bilinir). Bu nöronların sinir lifleri ventral köklerden çıkarlar. Spinal sinirlerle birleşmeleri sonrasında bu sinir lifleri dallanarak sempatik gangliyonlara katılırlar (dorsal kök gangliyonlarıyla karışmamak için). Şekil 3.23'te bu gangliyonların spinal kord ile ilişkileri gösterilmektedir. Her bir sempatik gangliyonun üstünde ve altında yerleşim gösteren komşu gangliyonlarla bağlantılı olduklarına ve böylece sempatik gangliyon zincirini oluşturduklarına dikkat edin (Bkz. *Şekil 3.23.*).

Ventral kökten spinal kordu terk eden aksonlar preganglİyonik nöronlara aittirler. Birisi dışında tüm sempatik preganglİyonik aksonlar sempatik gangliyon zincirine katılırlar, ancak burada sinaps oluşumu tümünde gözlenmez (istisna olanı, Bölüm 10'da bahsedilen adrenal bezin medulla kısmına ait olanıdır). Bazı aksonlar burayı terk ederek iç organlar boyunca yerleşim gösteren diğer sempatik gangliyonlara giderler. Burada sinaps oluşturan nöronlara postgangliyonik nöronlar adı verilir. Dolayısıyla, postgangliyonik nöronlar ince bağırsaklar, mide, böbrekler ya da *ter* bezleri gibi hedef organlara aksonlar gönderirler (Bkz. *Şekil 3.23.*).

OSS'nin Parasempatik Bölümü

Otonom sinir sisteminin parasempatik bölümü vücudun depo enerjisini arttırmayla ilişkili aktivitelerde rol alırlar. Bu aktiviteler arasında tükürük salgısı, gastrik ve intestinal motilite, sindirim sıvılarının sekresyonları ile gastrointestinal sisteme kan akışının arttırılması yer alır.

Parasempatik sinir sisteminde yer alan preganglİyonik nöronları meydana getiren hücre gövdeleri iki bölgede yerleşim gösterirler: Bazı kraniyal sinir çekirdeklerinde (özellikle de vagus sinirinin) ve de spinal kordun sakral bölgesinde yer alan gri madde ara boynuzunda. Dolayısıyla, OSS'nin parasempatik bölümü genellikle

Somatik sinir sistemi: İskelet kaslarının hareketlerini kontrol eden ya da merkezi sinir sistemine somatosensör bilginin taşınmasını sağlayan çevresel sinir sistemi bölümü.

Otonom sinir sistemi (OSS): İstem dışı vücut fonksiyonlarını kontrol eden çevresel sinir sistemi bölümü.

Sempatik divizyon: Uyanıklık ve enerji harcanması ile ilgili işlevleri kontrol eden otonom sinir sistemi bölümü.

Sempatik gangliyon: Sempatik sinir sisteminin preganglİyonik ve postgangliyonik nöronları arasındaki sinapslardan oluşan nodüller.

Sempatik gangliyon zinciri: Vertebral kolonun ventrolateralinde uzanan bir çift sempatik gangliyon grubunun birisi.

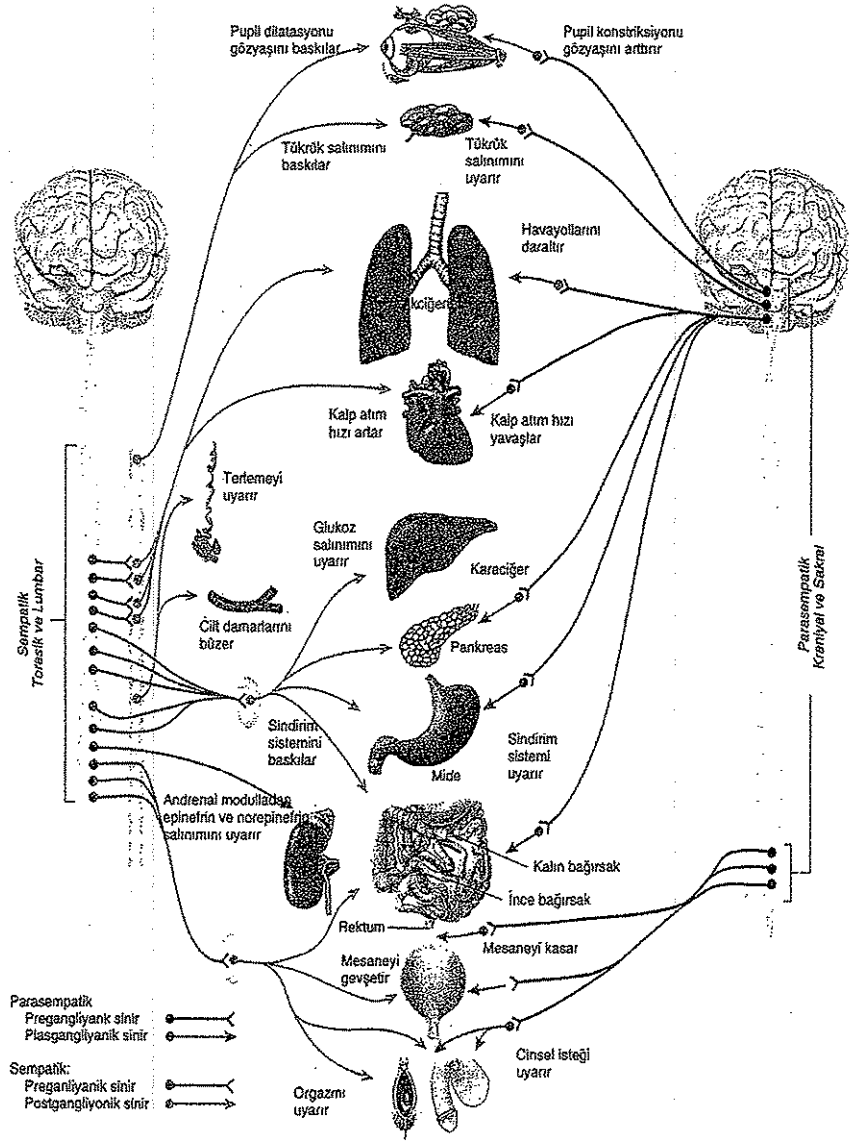
Preganglİyonik nöron: Hücre gövdesinin kraniyal sinir çekirdeğinde ya da spinal gri madde ara boynuzunda yerleşim gösterdiği ve terminal uçlarının da otonom gangliyonlarda bulunan postgangliyonik nöronlar üzerinde sinaps yaptığı otonom sinir sisteminin motor nöronu.

Postgangliyonik nöron: Doğrudan hedef organla sinaps yapan otonom sinir sistemi nöronları.

Parasempatik divizyon: Dinlenme durumunda meydana gelen işlevleri kontrol eden otonom sinir sistemi bölümü.

ŞEKİL 3-23

Otonom Sinir Sistemi: Bu şematik şekilde otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarının işlev gösterdikleri hedef organlar gösterilmektedir.



TABLO 3.3 Çevresel Sinir Sisteminin Ana Bölümleri

Somatik Sinir Sistemi	Otonom Sinir Sistemi (OSS)
Spinal Sinirler	**Sempatik Dal**
Duyu organlarından gelen afferentler	Spinal sinirler (torasik ve bel bölgelerinden gelen)
Kaslara giden afferentler	Sempatik gangliyonlar
Kraniyal Sinirler	**Parasempatik Dal**
Duyu organlarından gelen afferentler	Kraniyal sinirler (3., 7., 9. ve 10.)
Kaslara giden afferentler	Spinal sinirler (Sakral bölgeden gelen)
	Parasempatik gangliyonlar (hedef organlara komşu olan)

kraniyosakral sistem olarak adlandırılmaktadır. Parasempatik gangliyonlar hedef organın hemen yakınında yerleşim gösterirler; dolayısıyla görece kısa postgangliyonik sinir liflerine sahiptirler. Parasempatik sinir sisteminde yer alan hem pregangliyonik hem de postgangliyonik nöronlara ait terminal uçlardan asetilkolin salınır.

Tablo 3.3'te çevresel sinir sisteminin ana bölümleri özetlenmiştir.

Ara Özet

Çevresel Sinir Sistemi

Spinal sinirler ve kraniyal sinirler merkezi sinir sistemine duyusal aksonlar gönderirler ve bu sistemden de motor aksonlar alırlar. Spinal sinirler, gelen (duyusal) aksonları içeren dorsal kökler ile birlikte giden (motor) aksonları içeren ventral köklerin oluşturdukları bileşkelerden meydana gelirler. Otonom sinir sistemi iki bölümden oluşur: Sempatik bölüm, artmış kalp atımında olduğu gibi heyecan durumunda ya da efor gerektiren durumlarda meydana gelen aktiviteleri kontrol ederken; parasempatik bölüm kalp hızında yavaşlama ya da artmış sindirim sistemi aktivitesi gibi durumlarda ortaya çıkan aktiviteleri kontrol eder. Otonom sinir sisteminin yolakları beyinden ya da spinal korddan gelen sempatik ya da parasempatik gangliyonlara ait pregangliyonik aksonlar ile gangliyonlardan hedef organa giden postgangliyonik aksonlardan oluşmaktadır.

SON SÖZ Unilateral (tek-taraflı) İhmal

Bu bölümün girişinde bahsedilen Bayan S. gibi unilateral ihmale sahip olan insanlarla karşılaşmamız halinde, algı ve dikkatin bir şekilde birbirinden bağımsız olduğunu hatırlarız. Beynimizin algıyla ilişkili mekanizmaları bilgi edinmemizi sağlarken, dikkatin düzenlenmesinde yer alan mekanizmalar sayesinde de bu bilginin farkında olup olmadığımız belirlenir.

Unilateral ("tek-taraflı") ihmal sağ parietal lob hasarı sırasında ortaya çıkar. Parietal lob primer somatosensör korteksi içermektedir. Ciltten, kaslardan, eklemlerden, iç organlardan ve de dengeyle ilişkili olan iç kulaktan gelen bilgileri alır. Dolayısıyla, vücut ve pozisyon ile ilgilidir—fakat hepsi bu değildir; parietal lobun asosiyasyon korteksi aynı zamanda oksipital ve temporal lobların asosiyasyon korteksinden gelen işitsel ve görsel bilgileri de alır. En önemli işleviyse hareketlerimiz sırasında etrafımızdaki objelerin yerleşimleri ile vücudumuzun konumu hakkında elde edilen bilgilerin bir araya getirilmesidir.

Eğer unilateral ihmal basit anlamda sadece görsel alanın sol tarafı ile vücudun sol tarafında ortaya çıkan anesteziden ibaret olsaydı belki bu kadar ilginç olmayabilirdi, ancak bununla birlikte unilateral ihmale sahip olan bireyler aslında ne yarı kör ne de yarı hissiz haldedirler. Uygun koşullar altında sol taraflarında yer alan şeyleri görebilirler ve vücutlarının sol kısımlarına dokunulduğunda bunu anlatabilirler. Ancak bununla birlikte bu tür uyaranları sanki dünyanın ve vücutlarının sol kısmı yokmuş gibi ihmal ederler.

Volpe, LeDoux ve Gazzaniga (1979), unilateral ihmale sahip kişilerde bir uyaranın sol görsel alanda, diğerinin de sağda olacağı bir biçimde görsel uyaran çiftlerini ortaya koymuşlardır—

bu kişilerin sadece sağ-el uyaranını gördüklerini bildirmişlerdir. Ancak araştırmacılar bu kişilere her iki uyaran arasında benzerlik olup olmadığını sorduklarında aslında sol-el uyaranının farkında olmamalarına rağmen aralarında benzerlik olduğunu da doğrulamışlardır.

Nöroloji şefinin krepin sadece sağ tarafını yiyen adam hakkında anlattıklarını düşünecek olursanız, unilateral ihmali olan kişilerin sağ görsel alandan fazlasını algılamış olmaları gerektiğini hatırlayacaksınız. Unilateral ihmali olan kişilerin sadece sol taraflarında bulunan nesneleri değil, aynı zamanda nesnelerin sol yarılarını da fark etmekte zorlandıklarını hatırlayın. Ancak, bir objenin sol ve sağ yarıları arasındaki ayrıma varabilmek için, öncelikle bu objenin bütününü algılamanız gerekir—diğer bir deyişle, ortanın neresi olduğunu nerden bilebilirdiniz?

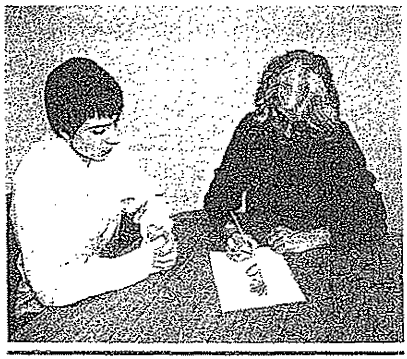
Unilateral ihmale sahip kişiler aynı zamanda resim çizdikleri sırada da cisimlerin sol taraflarını ihmal ederler. Örneğin, bir saat çizmeleri istendiğinde, hemen her zaman başarılı bir biçimde bir çember çizebilirler ancak rakamları yerleştirdiklerinde hepsini sağ tarafa yerleştirmeye çabalarlar. Bazen 6 ya da 7 rakamlarına ulaştıklarında dururlar ya da geriye kalan rakamları çemberin altına doğru yerleştirirler. Bir papatya çizmeleri istendiğinde gövdeden başlarlar ve bir iki yaprak sonrasında bütün taç yaprakları sağ tarafa yerleştirirler. (Bkz. *Şekil 3.24.*).

Bisiach ve Luzzatti (1978), unilateral ihmalin kişinin kendi görsel imajında bile bozukluğa sahip olduğunu öne süren benzer bir olgu olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar bu iki hastadan kendilerinin ve aynı zamanda bu hastaların yaşadıkları Milan'da iyi bilinen bir yer olan Piazza del Duomo'yu tanımlamalarını istemişlerdir. Hastalardan Piazza'nın kuzey ucunda durduklarını hayal etmeleri ve ne gördüklerini anlatmalarını istemişlerdir. Hastalar etraftaki binaları doğru bir biçimde tanımlamakla birlikte sadece sağlarında bulunan batıda yer alan binaların isimlerini söylemişlerdir. Daha sonrasında hastalardan kendilerini Piazza'nın güney ucunda bulunduklarını hayal etmeleri istenmiştir. Bu sırada hastalar aynı şekilde kendilerine göre sağda bulunan doğudaki binaların isimlerini söylemişlerdir. Açık bir biçimde, bu hastalar tüm binaları ve yerleşimlerini bilmekle birlikte sadece kendi imajlarında yer aldıkları biçimde sağda bulunanları tarif etmişlerdir.

Her ne kadar kişinin kendi vücudunun sol tarafını ihmal etmesi sadece beyin anomalisine sahip kişilerde görülse de, hasarlı olmayan beyinlere sahip kişilerde de bu ilginç durumun gözleniyor olması parietal lobun (ve başka bir beyin bölgesinin) kişinin kendi vücudunu hissetmesi açısından önemli bir role sahip olduğunu doğrulamaktadır. Ehrsson, Spence ve Passingham (2004), plastik el illüzyonunu çalışmışlardır. Normal deneklere sol ellerini göremeyecekleri bir biçimde pozisyon verilmiştir. Hastaların önlerine canlıya benzer plastik bir el konulmuş ve deneyi uygulayan araştırmacılar küçük bir fırçayla hem deneğin saklı olan sol eline hem de bu plastik ele dokunmuşlardır. Her iki ele senkronize bir biçimde aynı yönde dokunulması ile birlikte denekler plastik eli kendi elleri gibi zannetmeye başlamışlar, bunun yanı sıra sağ ellerini kullanarak sol ellerini göstermeleri istendiğinde ise denekler plastik eli işaret etmeye yeltenmişlerdir. Bununla birlikte yapay ve gerçek ellere farklı yönlerde ya da farklı zamanlarda dokunulması halinde denekler

ŞEKİL 3.24

Unilateral İhmal: Unilateral ihmali olan kişiler basit cisimleri çizmek istediklerinde, cisimlerin sol taraflarının farkında olmadıklarını gösterir bir biçimde sadece sağda olanları çizerler.

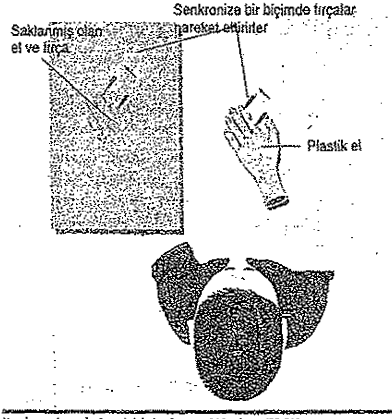


plastik eli kendilerinin gibi algılamayı kesmişlerdir. (Bkz. *Şekil 3.25.*).

Deneye katılım sırasında deneyi uygulayanlar deneklerin beyin aktivitelerini bir fonksiyonel MRI tarayıcı ile kayıt etmişlerdir (Beynin taranması Bölüm 5'te açıklanmıştır). Bu

ŞEKİL 3.25

Plastik El İllüzyonu: Deneğin saklanmış olan sol eli ile görülebilir durumda olan plastik ele senkronize bir biçimde aynı yönde dokunulması halinde denek yapay elin kendisininmiş gibi hissetmeye başlar. Bu ellere asenkronize bir biçimde ya da farklı zamanlarda dokunulması halinde bu illüzyon ortaya çıkmamaktadır.



Uyarlanan kaynak: Botvinick, M. *Science*, 2004, 305, 782-783.

taramalarda parietal lobda aktivite artışı olduğu gösterilmiş ve daha sonrasında deneklerin plastik eli kendi vücutlarının bir parçası gibi hissetmeye başlamaları sırasında da beynin hareketleri planlamayla ilgili bölümü olan *premotor korteksin* aktif olduğu gözlenmiştir. Gerçek ve yapay ellere koordine olmayan bir biçimde dokunulduğunda premotor korteks aktive olmamıştır. Deneyi uygulayanlar sonuç olarak parietal korteksin fırça darbelerinin görülmelerini ve hissedilmelerini analiz ettiği konusunda fikir birliğine varmışlardır. Parietal korteksin her iki elin de birbiriyle eşleşmiş olduğunu saptaması halinde bu bilgi premotor kortekse aktarılmış ve bu da plastik elin kişinin kendi eli olduğunu hissetmesine yol açmıştır.

Aynı laboratuvar tarafından gerçekleştirilen ikinci bir çalışma ise, insanların bu plastik eli kendi elleri gibi hissettiklerini gösteren oldukça ikna edici bir çalışmadır (Ehrsson ve ark, 2007). Bu araştırmacılar yukarıda bahsedilen prosedürü uygulayarak kişinin plastik eli kendi eliymiş gibi hissetmesini sağlamışlar, daha sonrasında ise bir iğne yardımıyla plastik ele doğru yaralayıcı bir hareket yapmak suretiyle plastik eli tehdit etmişlerdir (aslında iğneyi batırmamışlardır). Yapılan beyin taramalarında, normalde kişinin ağrı beklentisi içerisinde olması halinde aktive olan bir beynin bölgesinde (anterior singulat korteks) ve aynı zamanda normalde kişinin kolunu hareket ettirme isteği içerisinde olduğunda aktive olan başka bir beyin bölgesinde de (bütünleyici motor bölge) aktivite artışının olduğu gösterilmiştir (Fried ve ark., 1991; Peyron, Laurent ve Garcia-Larrea, 2000). Dolayısıyla bir iğne nedeniyle plastik elde ortaya çıkabilecek ağrılı bir yaralanma izlenimi kişinin bu elin sanki kendi elinin tehdit altında olduğunu düşünerek hareket etmesine neden olmaktadır.

Anahtar Kavramlar

SİNİR SİSTEMİNİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

1. Merkezi sinir sistemi beyinden ve spinal korddan oluşur; meninkslerle çevrilidir ve serebrospinal sıvı içerisinde yüzmektedir.

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

2. Sinir sistemi, hücrelerin üretilmeleriyle birlikte daha sonrasında kalınlaşan ilk başta cepler ve kadanlar oluşturan bir tüp şeklinde gelişim gösterir.
3. İnsan beyni ile diğer primatlar arasındaki farklılığın başta gelen nedeni ventriküler zonda yer alan öncü hücrelerin simetrik ve asimetrik bölünme periyodlarının bir miktar daha uzamış olmasıdır.
4. Lateral ve üçüncü ventrikülleri çevreleyen ön beyin telensefalon (serebral korteks, limbik sistem ve bazal gangliyonlar) ile diensefalon (talamus ve hipotalamus) isimli kısımları içermektedir.
5. Serebral akuaduktu çevreleyen orta beyin tektum ve tegmentumdan oluşmaktadır.
6. Dördüncü ventrikülü çevreleyen arka beyin serebellum, pons ve medullayı içermektedir.

ÇEVRESEL SİNİR SİSTEMİ

7. Spinal ve kraniyal sinirler merkezi sinir sistemiyle vücudun geri kalanı arasında bağlantı sağlarlar. Otonom sinir sistemi iki divizyondan oluşur: Sempatik ve parasempatik.

Önerilen Kaynaklar

Diamond, M. C., Scheibel, A. B., and Elson, L. M. *The Human Brain Coloring Book.* New York: Barnes & Noble, 1985.

Ghuhbegovic, N., and Williams, T. H. *The Human Brain: A Photographic Guide.* New York: Harper & Row, 1980.

Heimer, L. *The Human Brain and Spinal Cord: Functional Neuroanatomy and Dissection Guide,* 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1995.

Nauta, W. J. H., and Feirtag, M. *Fundamental Neuroanatomy.* New York: W. H. Freeman, 1986.

Netter, F. H. *The CIBA Collection of Medical Illustrations. Vol. 1:Nervous System. Part 1: Anatomy and Physiology.* Summit, NJ: CIBA Pharmaceutical Products Co., 1991.

Woolsey, T. A., Hanaway, J., and Gado, M. H. *The Brain Atlas: A Guide to the Human Central Nervous System,* 2nd. ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2008.

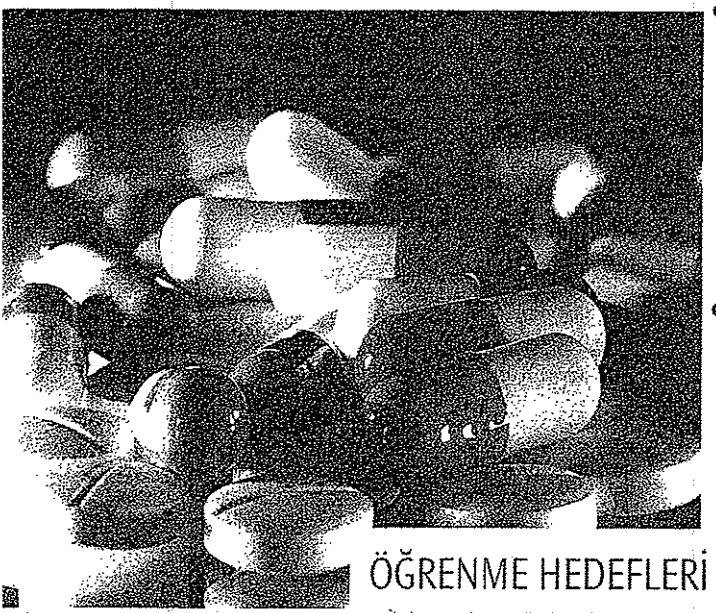
Ek Kaynaklar

Bu bölümde yer alan materyal konusunda ek gözden geçirme ve pratik yapma açısından www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin. MyPsychKit ile birlikte test pratikleri yapabilir ve gözden geçirmenize yardımcı olacak ihtiyacınıza göre düzenlenmiş kişisel bir çalışma planı elde edebilirsiniz. Bunun yanı sıra dünyanın önde gelen sinirbilimcilerince animasyon, öğretici materyal ve internet adresi de mevcuttur. Ayrıca isterseniz bu kitabın interaktif elektronik versiyonunu da gözden geçirebilirsiniz. MyPsychKit için kayıt olmanız gerekmektedir. Ayrıntılar için www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin.

bölüm 4

Psikofarmakoloji*

- **Psikofarmakolojinin İlkeleri**
  - Farmakokinetikler
  - İlaç Etkinliği
  - Tekrarlı Uygulamalar Sonucunda Ortaya Çıkan Etkiler
  - Plasebo Etkileri
- **İlaçların Etki Alanları**
  - Nörotransmitter Üretimi Üzerine Oluşan Etkiler
  - Nörotransmitter Depolanması ve Salınması Üzerine Oluşan Etkiler
  - Reseptörler Üzerine Oluşan Etkiler
  - Nörotransmitterlerin Geri Alınmaları ya da Yıkımları Üzerine Oluşan Etkiler
- **Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler**
  - Asetilkolin
  - Monoaminler
  - Amino Asitler
  - Peptidler
  - Lipidler
  - Nükleozidler
  - Çözünür Gazlar



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. İlaçların uygulanma yolları ile ilaçların vücut içerisindeki dağılımlarının tanımlanması.
2. İlaç etkinliğinin ve plasebo etkisinin tanımlanması ile birlikte tekrarlı ilaç uygulamalarının getirdiği sonuçların tartışılması
3. İlaçların sinaptik etkinlik üzerinde yarattığı etkilerin tanımlanması.
4. Nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin sahip oldukları genel rollerin gözden geçirilmesi ve beyin içerisinde yer alan asetilkolinerjik yolaklarla birlikte bu nöronlar üzerinde etkili olan ilaçların tanımlanması.
5. Beyinde yer alan monoaminerjik yolaklarla bu yolaklar üzerinde etkisi olan ilaçların tanımlanması.
6. Amino asit yapıdaki nörotransmitterler üzerinden etkinlik gösteren nöronların gözden geçirilmesi ve bu nöronları etkileyen ilaçların tanımlanması.
7. Nöronlar tarafından salınan peptidlerin, lipidlerin, nükleozidlerin ve çözünür gazların oluşturduğu etkilerin tanımlanması.

* Çeviren: Uzman Dr. Utkan TİYEKLİ

ÖN SÖZ

Bir İlaç Zehirlenmesi

1982 yılında kuzey Kaliforniya'da yaşayan bazı insanlar ciddi ve dramatik belirtiler göstererek nöroloji kliniklerine başvurmuşlardır (Langston, Ballard, Tetrud ve Irwin, 1983). Etkilenmenin en fazla görüldüğü hastalar neredeyse tamamen felç geçirmiş olanlardı. Bunlar anlaşılır bir şekilde konuşamayan, sürekli salyaları akan ve gözleri sabit bir şekilde dikilmiş halde açık duran hastalardı. Bu durumdan daha az etkilenenler, ayaklarını ancak sürüyerek oldukça zor ve yavaş bir biçimde hareket eden kişilerdi. Belirtiler Parkinson hastalığını andırsa bile aslında bu hastalığın oldukça yavaş ve giderek artan bir başlangıç gösterdiği bilinen bir gerçektir. Ayrıca, bu hastalığa nadiren orta yaş önce rastlanıyor olsa da, bu hastalar yaşları tamamen yirmili yaşlarla otuzlu yaşların başları arasında olan kişilerdi.

Bu hastaların arasında ortak olan durum damar içi ilaç kullanımıydı; bu kişiler hepsi meperidin ile ilişkili, sentetik bir opiyat olan "yeni bir eroin" (Demerol) kullananan hastalardı. Belirtilerin Parkinson hastalığına benzemesi nedeniyle bu hastalara da tedavide kullanılan L-DOPA uygulandı, ancak hastaların tümünde hastalık belirtilerinde iyileşme gözlenmesine rağmen hafif düzeylerde bazı belirtilerin devam ettiği saptandı. Normalde Parkinson vakalarında L-DOPA tedavisi bir süre işe yarar ancak dopamin-sekrete eden nöronlardaki yozlaşmaların (dejenerasyonların) devam etmesi nedeniyle ilaç etkinliğini kaybeder. Bu örüntünün aynı şekilde bu genç hastalarda da ortaya çıktığı düşünülmektedir (Langston ve Ballard, 1984).

Bazı ayrıntılı araştırmalar sonucunda nörolojik belirtilere neden olan kimyasalın, sentetik opiyat olmadığı, bu kimyasalın kontamine olduğu başka bir kimyasal nedeniyle bu durumun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Araştırmacı William Langston'a göre küçük çaptaki bu epidemiinin nedeni "Silikon Vadisi adındaki bir yerde yaşayan bir gencin sentetik eroin üretmesi sırasında özensiz davranmasıdır. Bu olay sonucunda, Parkinson hastalığında kaybedilen nöronlara benzeyen bu nöronlar için oldukça toksik olduğu bilinen MPTP tesadüfen ortaya çıkmıştır". (Lewin, 1989, sf. 467). Bu "tesadüfen" ortaya çıkmış olan olayı takip eden araştırmalar sayesinde, Parkinson hastalarında dopamin-salgılayıcı nöronlardaki dejenerasyon hızlarını azaltan bir ilaç elde edilmiştir. Yeni dönem ilaçların ise bu dejenerasyonu durdurabilecekleri, hastalara daha yaşanılabilir, üretken bir yaşam sağlayabilecekleri ve diğer insanları da bu hastalığın gelişiminden koruyabilecekleri konusunda bir umut vardır.

Bölüm 2'de sinir sistemi hücreleri hakkında bilgi verilmiş, Bölüm 3'te ise sinir sisteminin temel yapısından bahsedilmiştir. Bu noktadan itibaren, ilaçların davranışlarımız üzerine oluşturduğu etkilerle sinir sistemini konu alan psikofarmakoloji alanına giriş yapmak suretiyle, daha önceden kazanmış oluğumuz bilgilerin üzerine ekleme yapmanın zamanı gelmiştir (Pharmakon Yunanca "ilaç" anlamına gelen kelimedir).

Bu bölümde de göreceğimiz gibi, ilaçlar belirli etkilere ve etki bölgelerine sahiptirler. İlaç etkileri, bir hayvanın fizyolojik süreçlerinde ve davranışlarında gözlemleyebildiğimiz değişikliklerdir. Örneğin, morfin, eroin ve diğer opiyatların etkileri arasında ağrı duyarlılığının azalması, sindirim sisteminin yavaşlaması, sedasyon, kaslarda gevşeme, pupillerde konstriksiyon ve öfori vardır. İlaçların etki bölgeleri ise vücudumuzdaki hücrelerin üzerinde ya da içlerinde bulunan moleküllerle ilaç moleküllerinin etkileşim içerisine girdikleri noktalardır. Örneğin, opiyatların etki bölgeleri belirli nöronların membranlarında yerleşmiş olan özelleşmiş reseptörlerdir. Opiyat molekülleri, bu reseptörlere bağlanarak ve bunları aktive ederek nöron aktivitelerini değiştirirler. Bu bölümde hem ilaç etkilerinden hem de bu ilaçların etki bölgelerinden bahsedilecektir.

Psikofarmakoloji önemli bir nörobilim alanıdır. Psikolojik ve davranışsal bozuklukların tedavisinde kullanılan psikoterapotik ilaçların gelişiminden sorumludur. Aynı zamanda diğer araştırmacıların sinir sistemine ait nöronların işlevlerini ve özel nöral devreler tarafından kontrol edilen davranışları çalışmaları açısından da olanak sağlar.

Psikofarmolojinin İlkeleri

Bu bölümde ilk olarak psikofarmakolojinin temel ilkelerinden; yani ilaç uygulama yolları ile bu ilaçların vücut içerisinde geçirdiği süreçlerden bahsedilecektir. İkinci bölümde ise ilaçların etki bölgeleri tartışılacaktır. Son bölümde ise bazı özel ilaçların yaratığı psikolojik ve davranışsal etkilerle etkileşim içerisinde olan spesifik nörotransmitterlerden ve nöromodülatörlerden bahsedilecektir.

Psikofarmakoloji: İlaçların sinir sistemi ve davranışlar üzerine olan etkilerinin çalışıldığı alan.

İlaç etkisi: İlaç etkisiyle bir hayvanda meydana gelen fizyolojik süreçlerde ortaya çıkan değişimler.

Etki bölgesi: İlaç moleküllerinin hücrelerin üzerinde ya da içlerinde yerleşmiş olan moleküllerle etkileşim *içine girdikleri*, böylece bazı biyokimyasal süreçlerin meydana geldiği yerler.

Farmakokinetikler

Bir ilacın etki göstermesi için öncelikle etki gösterdiği bölgeye ulaşması gerekir. Bunun için ilaç moleküllerinin vücut içerisine girmeleri ve daha sonrasında kan dolaşımı yoluyla etki gösterdikleri organ (ya da organlara) taşınmaları gerekir. Daha sonra kan dolaşımını terk etmeleri ve etkileşim içerisinde oldukları moleküllerle temas kurmaları gerekir. Bu anlamda bizi ilgilendiren ilaçların neredeyse hepsinin merkezi sinir sistemine girebilmeleri şarttır. Davranışlar üzerinde etkili olan bazı ilaçlar ise çevresel (periferal) sinir sistemi üzerinde etki gösterirler, ancak nörobilim araştırmacıları açısından bu ilaçlar MSS hücrelerini etkileyen diğer ilaçlara kıyasla daha az önem taşırlar.

İlaç moleküllerinin vücut içerisine girmeleri ve etki bölgelerine gidecek kanallara ulaşmaları için vücut içerisinde birçok bariyeri aşmaları gerekir. Bu moleküllerden bazıları bu bariyerleri kolay ve hızlı bir şekilde geçerken; diğerleri bunu oldukça yavaş bir şekilde yaparlar. İlaç moleküllerinin vücut içerisine girmeleri halinde bu moleküller enzimler tarafından parçalanarak metabolize olmaya ya da idrar yoluyla atılmaya başlarlar (ya da her ikisi birden). Zaman içerisinde bu moleküller ya ortadan kaybolurlar ya da inaktif fragmanlar haline getirilirler. İlaçların emilmeleri, vücut içerisinde dağılmaları, metabolize edilmeleri ve atılmalarıyla ilgili süreçlere **farmakokinetikler** adı verilir ("ilaç hareketleri").

Uygulama Yolları

Öncelikle, ilaç uygulama yollarının neler olduğuna bir göz atalım. Laboratuvar hayvanlarında en çok kullanılan yol enjeksiyondur. İlaç sıvı içerisinde çözülür ve hipodermal (deri altı) bir iğne aracılığıyla enjekte edilir. En hızlı yol **damar içi (IV) enjeksiyondur**—bir ven içerisine enjeksiyon. İlaç hızlı bir şekilde kan dolaşımına girer ve birkaç saniye içerisinde beyne ulaşır. IV enjeksiyonların dezavantajları arasında diğer enjeksiyon şekillerine göre daha fazla dikkat ve beceri gerektirmeleri ve dozun tümünün bir seferde kan dolaşımına katılması sayılabilir. Hayvanın ilaca karşı özel bir duyarlılığının olması halinde, bu ilacın etkilerinin yok edilmesinde kullanılacak başka bir ilacın uygulanması için süre yeterli olmayabilir.

İntraperitoneal (IP) enjeksiyon, IV enjeksiyon kadar olmasa da yine de hızlı bir enjeksiyon çeşididir. Önce abdominal duvar geçilerek ilaç *peritoneal kavite*—midenin, ince bağırsakların, karaciğerin ve diğer abdominal organların etraflarını çevreleyen boşluk— içerisine enjekte edilir. IP enjeksiyonlar küçük laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı ilaç uygulamalarında yararlanılan yöntemlerin en başında gelir. **İntramüsküler (IM) enjeksiyon,** üst kol, uyluk ya da kalçalar gibi bölgelerde bulunan büyük bir kas içerisine enjeksiyonun doğrudan yapılmasıdır. İlaç bu kasları sulayan kapiller damarlar aracılığıyla kan dolaşımına katılır. İlacın yavaş bir biçimde emilmesi isteniyorsa bu ilaç damarlarda büzülme yaratan ve kas içerisindeki kan akımını yavaşlatan başka bir ilaç ile (efedrin gibi) karıştırılabilir.

Başka bir ilaç enjeksiyonu yolu da **deri altı (SK) enjeksiyon** olarak adlandırılan cilt altı boşluğa yapılan enjeksiyondur. Deri altı enjeksiyon ilacın küçük miktarlarda uygulanması durumunda kullanışlıdır çünkü fazlaca miktarlar ağrıya yol açabilir. Bazı yağda-çözünür ilaçlar bitkisel yağ içerisinde çözülerek deri altı olarak enjekte edilebilirler. Bu durumda ilaç molekülleri yağ deposunu birkaç gün içerisinde yavaş bir biçimde terk edecektir. İlacın oldukça yavaş ve uzamış bir emilime sahip olması istenirse ilaç kuru bir tanecik (pellet) içerisine ya da silikon plastik bir kapsül içerisine yerleştirilebilir ve cilt altına yerleştirilir.

İnsanlarda en yaygın kullanılan tıbbi ilaç uygulama yolu **oral uygulamadır.** Laboratuvar hayvanlarının tadını sevmedikleri şeyleri yemelerinde yaşanan zorluklardan dolayı araştırmacılar bu yöntemi nadiren kullanırlar. Bazı kimyasallar, mide asidi ya da sindirim enzimleri nedeniyle parçalandıklarından ya da sindirim sisteminde sindirilmedikleri için kan dolaşımına ulaşamadıklarından oral olarak uygulanamazlar. Örneğin, peptid bir hormon olan insülin enjekte edilmelidir. Bazı özel ilaçların **dil altı** olarak uygulanmaları için dil altına konmaları gerekir. Bu ilaçlar ağız tabanını döşeyen müköz membranda bulunan kapiller damarlar aracılığıyla kan dolaşımına alınırlar (kuşkusuz bu yöntem sadece işbirliği kurabilen ve kapsülü dillerinin altına yerleştirebilen insanlarda mümkündür). Kan damarlarını

Farmakokinetikler: İlaçların emilimleri, vücut içerisindeki dağılımları, metabolizasyonları ve atılımları sırasında geçirilen süreçler.

Damar içi (IV) enjeksiyon: Bir maddenin doğrudan ven içerisine enjeksiyonu.

Periton boşluğuna uygulama (IP) enjeksiyon: Bir maddenin periton boşluğuna uygulama kavite içerisine enjeksiyonu—bu kavite midenin, ince bağırsakların, karaciğerin ve diğer abdominal organların etraflarını saran bir boşluktur.

Kas içi (IM) enjeksiyon: Bir maddenin kas içerisine enjeksiyonu

Deri altı (SK) enjeksiyon: Bir maddenin cilt altı boşluğuna enjeksiyonu.

Oral uygulama: Bir maddenin ağız içerisine uygulanması ve yutulması.

Dil altı uygulama: Bir maddenin dil altına yerleştirilerek uygulanması.

genişleten bir ilaç olan nitrogliserin, koroner arterlerde gelişen obstrüksiyona bağlı anjina pektoris ağrısı çeken hastalarda dil altı olarak alınmaktadır.

İlaçlar aynı zamanda supozituvar (fitil) formunda sindirim sisteminin sonundan da uygulanabilmektedirler. İntrarektal uygulama adı verilen bu uygulama, deney hayvanlarında nadiren kullanılır. Belli bazı nedenlerden ötürü küçük bir hayvana bu şeklin uygulanması zor olacaktır. Ayrıca, sıçan gibi hayvanların ajite olmaları halinde defekasyon yapma eğilimleri vardır, dolayısıyla yeterli emilim sağlanana kadar ilaç atılmış olabilir (aynı zamanda büyük bir hayvana rektal bir supozituvar uygulamayı da istemem doğrusu). Rektal supozituvarlar en çok midede yan etki ortaya çıkaran ilaçların uygulanması halinde kullanılırlar.

Başka bir ilaç uygulama yolu da akciğerlere soluma yoluyla çekilmesidir: Nikotin, serbest bazlı kokain, marihuana genellikle sigara şeklinde içilirler. Bunun yanı sıra, akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar sıklıkla sprey ya da buhar formunda inhale edilmekle birlikte birçok genel anestetik, soluma yoluyla uygulanan gazlardan oluşmaktadırlar. Akciğerler yolu kullanılarak alınan ilaçlar beyine ulaşma yolu oldukça kısadır. Bu yolla uygulanan ilaçlar, etkilerini oldukça hızlı gösterirler.

Bazı ilaçlar doğrudan cilde uygulanırlar, dolayısıyla krem, merhem ya da yama formlarında olan bu uygulamalara topikal uygulama adı verilir. Doğal ya da yapay formda bulunan steroid hormonlar bu şekilde uygulanabilmekle birlikte yine bu yolla nikotin de uygulanabilmektedir (sigarayı bırakma tedavisinde kullanıldığı gibi). Topikal uygulama yollarından birisi de nazal yolları döşeyen müköz membrandır. Kokain hidroklorid gibi kötüye kullanımı yaygın olan maddeler sıklıkla burna çekilerek nazal mukoza aracılığıyla etkilerini gösterirler. Bu yolla ilaç oldukça hızlı bir biçimde beyne taşınır (Bu yol için daha az kullanılan teknik terim *insuflasyon* terimidir. Ancak burna çekmenin solumakla aynı olmadığına dikkat ediniz; toz haline getirilmiş kokain burna çekilirken, akciğerlerden değil, nazal yolaklara ait müköz membranlardan giriş yapmaktadır).

Son olarak bahsedeceğimiz ilaç uygulama yolu beyne doğrudan yapılan uygulamadır. Bölüm 2'de de gördüğümüz gibi, kan-beyin bariyeri sayesinde bazı kimyasalların kapiller damarları terk ederek beyne girmeleri engellenir. Bazı ilaçlar ise kan-beyin bariyerini aşamazlar. Bu ilaçların beyne ulaşmaları gerekiyorsa doğrudan beyin içerisine ya da beynin ventriküler sistemi içerisinde yer alan serebrospinal sıvı içerisine enjekte edilmeleri gerekir. İntraserebral uygulama olarak bilinen bu işlemden daha detaylı olarak Bölüm 5'te bahsedilmiştir. Bir ilacın beyin içerisinde yaygın olarak dağılması isteniyorsa araştırmacının kan-beyin bariyerini geçmesi için enjeksiyonu bir serebral ventrikülün içerisine uygulaması gerekir. Bu ilaç beyin dokusu tarafından emilir. İntraserebroventriküler (*ISV*) uygulama adı verilen bu yol insanlarda nadiren uygulanan bir yol olup—özellikle belli enfeksiyon tiplerinin tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin uygulanması sırasında kullanılır.

Şekil 4.1'de oldukça yaygın biçimde kullanılan kokainin damar içi enjeksiyon, solumak, burna çekme ve oral uygulama gibi uygulamalar sonucunda kan düzeylerinde zamana göre ortaya çıkan değişimlerin düzeyi gösterilmektedir. Elde edilen miktarlar benzer olmamakla birlikte, bu grafikte ilacın görece kana ulaşma hızları gösterilmektedir (Bkz. *Şekil 4.1.*).

İntrarektal uygulama: Bir maddenin rektum içerisine uygulanması.

Solumak: Buharlaşma özelliğine sahip bir maddenin akciğerlere uygulanması.

Topikal uygulama: Bir maddenin doğrudan cilt ya da müköz membran üzerine uygulanması.

İntraserebral uygulama: Bir maddenin doğrudan beyin içerisine uygulanması.

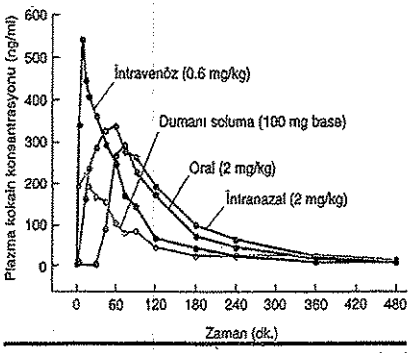
İntraserebroventriküler uygulama: Bir maddenin serebral ventriküllerin birisinin içerisine uygulanması.

İlaçların Vücut İçerisindeki Dağılımları

Gördüğümüz gibi, ilaçlar sadece etki ettikleri bölgelere ulaşmaları halinde etkilerini gösterebilmektedirler. Davranışlar üzerine etkili ilaçlar açısından bu bölgelerin çoğu MSS'de yerleşim gösteren özel hücrelerin içerisinde yerleşmişlerdir. Daha önceki bölümde ilaçların vücut içerisine giriş yollarından bahsedilmiştir. İntraserebral ya da intraserebroventriküler uygulamaların dışında, sadece ilacın kan plazmasına (kanın sıvı kısmı) ulaşma hızına göre ilaç uygulama yollarındaki farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Psikofarmakologların ilgi odağında yer alan ilaçların etkilerini gösterdikleri bütün bölgeler kan damarlarının dışında bulunurlar.

ŞEKİL 4.1

Kan Plazmasında Kokain: Bu grafikte intravenöz enjeksiyon, inhalasyon, burunu çekme ve oral uygulama sonrasında kokainin kan plazmasındaki konsantrasyonları gösterilmektedir.



Uyarlanan kaynak: Feldman, R. S., Meyer, J. S. ve Quenzer, L. F. *Principles of Neuropsychopharmacology*, Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997; Jones, R.T. NIDA Araştırma Monografları, 1990, 99, 30-41.

Kan dolaşımında bulunan bir ilacın beyin içerisinde etki gösterdiği bölgeye ulaşma hızı birçok faktör tarafından belirlenir. Bunlardan en önemlisi ilacın yağda çözünürlüğüdür. Kan-beyin bariyeri sadece suda-çözünen maddelere karşı bir bariyerdir. Lipidlerde çözünebilen moleküller merkezi sinir sisteminde yer alan kapiller damarları döşeyen hücreleri geçerler ve hızlı bir biçimde beyin içerisine dağılırlar. Örneğin, diasetilmorfin (yaygın bilinen adıyla eroin) morfine kıyasla yağda daha fazla çözünebilen bir moleküldür. Dolayısıyla eroinin damar içi enjeksiyonu morfine göre daha hızlı bir etki sağlar. Her ne kadar bu iki ilaca ait moleküllerin etkileri birbirine eşdeğerler olsa da, ilaç bağımlılarının eroini morfine tercih etme sebebi eroin moleküllerinin beyne ulaşma hızlarının daha fazla olması ve böylece daha yoğun bir "akım" göstermeleridir.

İnaktivasyon ve Atılım (Ekskresyon)

İlaçlar vücut içerisinde belirli bir süre kalırlar. Birçoğu enzimler tarafından etkisizleştirilerek böbreklerden atılırlar. İlaçların enzimatik olarak deaktivasyonlarında karaciğer özel bir aktif role sahiptir, ancak kanda da ilaçları etkisizleştiren enzimler vardır. Bunun yanı sıra, bazı ilaçları yıkan enzimler beyinde de bulunur. Bazı durumlarda ilaç molekülleri enzimler tarafından biyolojik olarak, aktif olan diğer formlara çevrilirler. Bazen de dönüştürülmüş olan bu molekül uygulanan moleküle göre çok daha aktif olabilir. Bu tür durumlarda ilaç etkileri oldukça uzun sürebilir.

İlaç Etkinliği

İlaçlar etkinlik açısından oldukça fazla değişkenlik gösterirler. Görece daha etkin olan bir ilacın küçük bir dozunun yaratığı etki, etkinliği görece daha az olan bir ilacın daha yüksek miktarlarına eşdeğer ya da daha fazla bir düzeyde etkinlik gösterebilir. Bir ilacın etkinliğini ölçmenin en iyi yolu bir doz-yanıt eğrisi çizmektir. Bunun için deneklere genellikle vücut ağırlığına göre kilogram başına miligram şeklinde tanımlanan çeşitli dozlarda ilaç uygulamaları yapılarak ilacın yaratığı etkiler işaretlenir. Çoğu ilacın öncelikle kanda, daha sonra da vücudun geri kalanında dağılım göstermeleri nedeniyle, aynı konsantrasyonu elde etmek için daha ağır olan bir deneğe daha küçük bir deneğe kıyasla ilacın daha fazla miktarlarda uygulanması gerekecektir. Şekil 4.2'de gösterildiği gibi, bir ilacın gittikçe artan dozlarda uygulanması sonucunda maksimum etki noktasına ulaştılana dek ilacın oluşturduğu etkiler de artar. Bu noktaya ulaşıldığında ilaç dozunun arttırılması etkinin artmasını sağlamaz (Bkz. *Şekil 4.2.*).

Doz-yanıt eğrisi: Uygulanan ilaç miktarı sonucunda sağlanan etkinin büyüklüğünü gösteren bir grafik.

Terapotik indeks: Hayvanların yüzde ellisinde istenilen etkilerin elde edildiği dozla hayvanların yüzde ellisinde toksik etkilerin ortaya çıktığı doz arasında bulunan oran.

Yatkınlık: İki molekülün birbirine bağlanma istekliliği.

Tolerans: İlacın tekrarlanan dozda uygulanması sonucunda ilaç etkinliğinin azalması.

Duyarlılaşma: İlacın tekrarlanan dozda uygulanması sonucunda ilaç etkinliğinin artması.

Yoksunluk belirtileri: İlacın tekrarlanan dozlarda uygulanması sonucunda elde edilen belirtilere zıt belirtilerin ilacın aniden kesilmesi ile ortaya çıkması.

Çoğu ilaç birden fazla etki gösterir. Morfin ve kodein gibi opiyatlar bir yandan analjezi (azalmış ağrı duyarlılığı) sağlarlarken, diğer yandan kalp atım hızı ile solunum kontrolünü sağlayan medulla nöronlarının aktivitelerini azaltırlar. Hastanın ağrısının azaltılması amacıyla opiyat reçete eden bir klinisyen, ilacı analjezi oluşturacak ancak kalp atım hızı ile solunum depresyonu yaratmayacak bir dozda uygulamak ister—ki bu etkilerin sonuçları ölümcül olabilir. Şekil 4.3'te, birisinde morfinin sağladığı analjezik etkileri, diğerinde de bu ilacın solunumu deprese edici etkisinin temsil edildiği iki doz-yanıt eğrisi gösterilmektedir. Bu eğriler arasındaki fark bize ilacın güvenlik aralığını verir. Açıkçası geniş güvenlik aralığına sahip olan ilaçlar en çok tercih edilirler (Bkz. *Şekil 4.3.*).

Bir ilacın güvenlik aralığını gösterenlerden birisi de ilacın terapotik indeksidir. Bunun elde edilmesi için fare gibi bir grup laboratuvar hayvanına ilaç çeşitli dozlarda uygulanır. Sonuçta iki değer elde edilir: Hayvanların yüzde ellisinde istenilen etkilerin sağlandığı doz ile hayvanların yüzde ellisinde toksik etkilerin ortaya çıktığı doz.

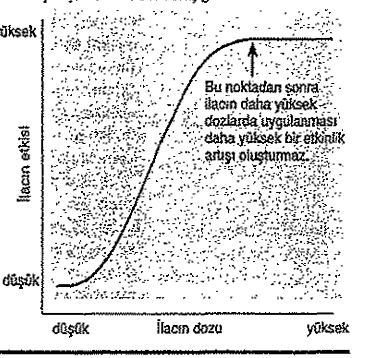
Terapotik indeks, işte bu elde edilen iki değerin birbirine oranıdır. Örneğin, toksik doz, etkin dozun beş katıysa terapotik indeks 5.0'dır. Terapotik indeks azaldıkça ilacın reçete edilmesinde çok daha dikkatli olunması gerekir. Örneğin, barbitüratlar görece düşük bir terapotik indekse sahip ilaçlardır—2 ya da 3 gibi. Buna karşın, Valium gibi trankilizanların terapotik indeksleri 100'ün üzerindedir. Dolayısıyla, kaza eseri fazla dozda barbiturat verilmesi benzer bir Valium aşırı dozuna kıyasla daha trajik etkiler ortaya çıkarabilir.

İlaçlar etkinlikleri açısından *neden* farklılık gösterirler? Bunun iki sebebi vardır. Birincisi, farklı ilaçlar farklı etki bölgelerine sahip olabilirler—gösterdikleri etkiler aynı olsa bile—. Örneğin, hem morfinin hem de aspirinin analjezik etkileri vardır, ancak morfin spinal kordta ve beyinde ağrıyı algılayan nöronların aktivitelerini baskılarken, aspirin ağrıya duyarlı nöronlara hasarlı dokudan bilgi aktarılmasını sağlayan bir kimyasalın üretimini azaltır. İlaçların oldukça farklı etkiler göstermeleri nedeniyle aynı dozda verilen (kilogram cinsinden vücut ağırlığı başına miligrain olarak ifade edilen ilaç miktarı) aspirine göre morfin çok daha fazla ağrı kesici etki gösterir.

İlaçların etkinlik açısından farklılık göstermelerinin ikinci bir nedeni de etki bölgelerine karşı sahip oldukları yatkınlık (afinite) farklılıklarıdır. Bu bölümün içinde yer alan diğer ana kısımda da göreceğimiz gibi, psikofarmakologların ilgi odağında bulunan birçok ilaç, merkezi sinir sisteminde bulunan diğer moleküllere bağlanarak etkilerini gösterirler—bunların arasında presinaptik ya da postsinaptik reseptörlerle birlikte taşıyıcı moleküller ile nörotransmitter üretiminde ya da etkinleştirilmesinde yer alan enzimler vardır. İlaçlar tutundukları moleküllere **yatkınlıkları**—iki molekülün birbirine bağlanma istekliliği—açısından birbirlerinden oldukça farklıdırlar. Yüksek yatkınlığa sahip bir ilaç etkisini oldukça düşük konsantrasyonlarda gösterirken, düşük yatkınlıktaki bir ilacın etki göstermesi için görece yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Dolayısıyla iki ilacın etki bölgeleri birbirine benzer olsa bile, bağlandıkları bölgelere gösterdikleri yatkınlıklar birbirinden farklıysa etkinlikleri de farklı olacaktır. Bunun yanı sıra, çoğu ilacın çoklu etkiler göstermeleri nedeniyle, bazı etki bölgelerine yüksek yatkınlık bazılarına ise düşük yatkınlık göstermeleri de olasıdır. Bir ilaçta en çok istenen, ilacın terapotik etkilerinin ortaya çıktığı bölgelere yüksek yatkınlıkla, toksik yan etkilerinin ortaya çıktığı bölgelere ise düşük yatkınlıkla bağlanmasıdır. İlaç şirketlerinin araştırma hedeflerinin birisi de tam olarak bu etki örüntüsüne sahip olan ilaçların geliştirilmesidir.

ŞEKİL 4.2

Bir Doz-Yanıt Eğrisi: İlacın gittikçe artan dozlarda uygulanması sonucunda maksimum etkiye ulaşılana dek etki büyüklüğü artar. Bu noktadan sonra doz artışı ilacın etkisinde herhangi bir artmaya neden olmaz. Bununla birlikte istenmeyen yan etki riskinde artış gözlenir.



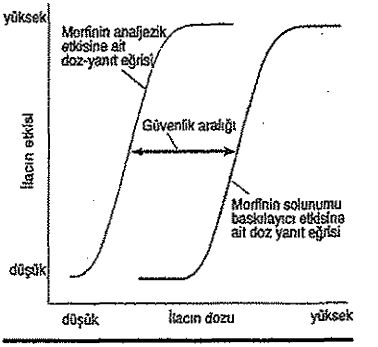
Tekrarlı Uygulamalar Sonucunda Ortaya Çıkan Etkiler

Bir ilacın tekrar tekrar uygulanması sonucu ortaya çıkan etkiler sıklıkla sabit bir biçimde devam etmez. Çoğunlukla bu etkiler azalmaya başlar—ki bu durum **tolerans** olarak bilinir. Bazı durumlarda ise ilaç gittikçe daha fazla etki kazanmaya başlar—ki bu duruma da **sensitizasyon** (duyarlılaşma) adı verilir.

Öncelikle toleransı ele alalım. Tolerans çoğunlukla körüye kullanımı olan ilaçlarda ortaya çıkar. Örneğin, düzenli bir eroin kullanıcısının aynı etkiyi sağlayabilmesi için ilacı gittikçe artan miktarlarda alması gerekir—kişinin düzenli opiyat kullanmaya başlaması toleransı gelişimi için yeterlidir ve ilacın aniden kesilmesi ile birlikte kişi **yoksunluk belirtileri** yaşamaya başlar. Yoksunluk belirtileri ilacın ortaya çıkardığı etkilerin tam tersi etkilerle seyreder. Örneğin, eroin öfori ortaya çıkarırken; yoksunluk belirtileri sırasında kişi *disfori* yaşamaya başlar—anksiyete ile birlikte yoğun şekilde acı duyulması

ŞEKİL 4.3

Morfine Ait Doz-Yanıt Eğrileri: Sol tarafta bulunan doz-yanıt eğrisi ile morfinin analjezik etkisi gösterilirken, sağ taraftaki eğride ilacın istenmeyen yan etkilerinden birisi gösterilmektedir: solunum baskılayıcı etkisi. Bir ilacın güvenlik aralığı ise terapotik etkilerine ait doz yanıt eğrisi ile istenmeyen yan etkilere ait doz yanıt eğrisi arasındaki fark olarak ifade edilir.



durumu. Eroin kullanımı kabızlık yaparken;; eroin yoksunluğu sonucunda da bulantı ve kramplar ortaya çıkar. Bunun dışında, eroin bir yandan gevşeme sağlarken; yoksunluğu sırasında da ajitasyona sebep olur.

Yoksunluk belirtileri toleranstan sorumlu olan bazı mekanizmalar nedeniyle ortaya çıkarlar. Tolerans, ilacın yaratmış olduğu etkileri vücudun yok etmeye çalışmasının bir sonucudur. Beyin tarafından kontrol edilen sistemleri de içeren birçok vücut sisteminin en uygun bir düzeyde tutulması için bu şekilde bir düzenleme sağlanır. Bu sistemlerin ilaç etkileri nedeniyle uzun sûre değişkenlik göstermeleri halinde, telafi edici mekanizmalar (kompansasyon mekanizmaları) bir anlamda en uygun değerden de fazla telafi ederek (kompansasyon sağlayarak) tam ters etkilerin ortaya çıkmasına neden olurlar. Bu mekanizmalar, aynı etkinlik düzeyinin elde edilmesi için ilacın çok daha fazla dozlarda alınmasından sorumludurlar. Dolayısıyla, kişinin ilacı kesmesi halinde telafi edici mekanizmalar sonucunda, ilacın ortaya çıkardığı etkilerin tam tersi etkiler meydana gelir.

Araştırmalar birçok telafi edici mekanizmanın olduğunu göstermektedir. Göreceğimiz gibi, birçok ilaç reseptörlerine bağlanarak ve bunları aktive ederek beyni etkilerler. İlk telafi edici mekanizma, bu tür bir bağlanmanın yarattığı etkinin azalmasıdır. Ya reseptörler ilaca daha az duyarlı hale gelirler (yani ilaca karşı yatkınlıkları azalır) ya da sayıca bu reseptörler azalırlar. İkinci telafi edici mekanizma ise, ya reseptörlerle membranda bulunan iyon kanallarının eşleşme süreçleriyle ya da ikincil mesajcı üretimi ile ilişkilidirler. Reseptörlerin uzun süre uyarılmaları sonucunda eşleşme süreçlerine ait bir ya da daha fazla adımın etkinliği azalır (Tabii ki bu her iki etki birlikte olabilir). Bu telafi edici mekanizmaların detayları ise ilaç kötüye kullanımı nedenlerinin ve etkilerinin tartışıldığı Bölüm 16'da daha detaylı bir biçimde tanımlanmaktadır.

Görmüş olduğumuz gibi, çoğu ilacın etki bölgelerinin birbirinden farklı olmaları nedeniyle ortaya çıkardıkları etkiler oldukça fazla çeşitlilik gösterirler. Bu da bir ilacın bazı etkilerine karşı tolerans gelişirken, bazılarına karşı bu toleransın oluşmadığı anlamına gelmektedir. Örneğin, barbituratlar bir yandan sakinleştirici etki yaparken, diğer yandan solunum kontrolünü gerçekleştiren nöronları baskılarlar. Bir kişi aynı yatıştırıcı etkisini elde etmek için gittikçe fazla dozlarda barbiturat alıyorsa bu durumda bu kişi ilacın yaratığı tehlikeli risklerin altına girmeye başlamıştır.

Kuşkusuz duyarlılaşma toleransın tam zıttıdır. Bir ilacın tekrarlayan dozlarda uygulanması sonucu çok daha büyük etkiler elde edilir. Fizyolojik süreçlerin optimal değerlerden sapmaları halinde, ortaya çıkan telafi edici mekanizmaların bu değerleri düzeltme eğiliminde olmaları nedeniyle duyarlılaşma toleransdan daha nadir gözüken bir durumdur—bir ilacın bazı etkilerine karşı duyarlılaşma gözlenirken bazılarına karşı duyarlılaşma gözlenmemektedir. Örneğin, tekrarlı kokain enjeksiyonları sonucunda hareket bozukluklarının ve konvülsiyonların ortaya çıkma ihtimalleri daha fazlayken ilacın öforik etkilerine karşı herhangi bir duyarlılaşma gelişmez—hatta buna karşı tolerans bile gelişebilir.

Plasebo Etkileri

Plasebo, spesifik bir fizyolojik etkiye sahip olmayan zararsız bir maddedir. Bu kelime Latince *placere* "hoş tutmak" kelimesinden gelmektedir. Klinisyen bazı durumlarda anksiyöz bir hastayı yatıştırmak (*placate*) amacıyla plasebo uygulayabilir. (Gördüğünüz gibi *placate* (yatıştırmak) kelimesi *please* (hoş tutmak) kelimesiyle aynı-kökene sahiptir). Bununla birlikte, plasebonun spesifik bir fizyolojik etki göstermemelerine karşın, herhangi bir etkiye sahip olmadıklarını söylemek de yanlış olur. Kişi plasebonun fizyolojik bir etki gösterdiğine inanıyorsa, plasebo uygulanması sonucunda bu etki ortaya çıkabilir.

Araştırmacıların insanlarda ilaç etkilerini araştırmak istemeleri halinde plasebo verilmiş kontrol gruplarından faydalanmaları gerekir, aksi takdirde gözledikleri davranışsal etkilerin ilacın spesifik etkileri nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği konusunda emin olamazlar. Hayvanların kullanılan ilacın etkilerine dair "inançları" konusunda herhangi bir kuşkumuz olmasa da laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda da plasebo kullanımı gerekir. Bir sıçana periton boşluğuna uygulama ilaç enjeksiyonu yaptığınızı düşünün: Hayvanın kafesine gittiniz, hayvanı tuttunuz, abdomeni açıkta olacak ve kafasının da sizi ısırmayacağı bir şekilde hayvanı tutup elinize aldınız, abdominal duvarı bir çift

Plasebo: Fizyolojik olarak aktif bir ilacın yerine organizmaya verilen etkisiz bir madde; bir ilacın ortaya çıkardığı etkilerin deneysel olarak kontrol edilebilmesi amacıyla kullanılır.

altı iğne ile geçtiniz, şırınganın pistonuna bastırdınız ve hayvanın geri dönüp sizi ısırmayacağına emin olmak amacıyla hayvanı hızlıca kafesine tekrar koydunuz. Enjekte ettiğiniz madde zararsız olsa bile, bu enjeksiyonun yapılmış olması hayvanın otonom sinir sistemini aktive edecek, stres hormonlarının salınmasına sebep olacak ve başka fizyolojik etkiler oluşturacaktır. Bir ilacın davranışsal etkilerinin ne olduğunu bilmek istiyorsak, ilaçla-tedavi edilen hayvanlarla aynı yolla plasebo alan diğer hayvanları karşılaştırmamız gerekir (Bu arada, becerikli ve deneyimli bir araştırmacı cilt altı enjeksiyona oldukça az reaksiyon gösterecek bir biçimde sıçanı tutabilir).

Ara Özet

Psikofarmakolojinin İlkeleri

Psikofarmakoloji, sinir sistemi ve davranışlar üzerinde ilaçların yarattığı etkilerin incelendiği bir çalışma alanıdır. İlaçlar, görece düşük dozlarda alındıklarında belirli vücut hücrelerinin işlevlerini önemli derecede etkileyebilen, normal hücresel işlevler açısından ise gerekli olmayan eksojen kimyasallardırlar. İlaçlar fizyolojik ve davranışsal etkilere sahiptirler ve kendilerine ait etki bölgeleri vardır—bu etki bölgeleri ise moleküllerle etkileşim içine girdikleri yerlerdir.

Farmakokinetikler, ilacın vücut içerisine alınması, vücut içerisindeki dolaşımı ve etki bölgesine ulaşması açısından geçirdiği yollarla ilişkili süreçlerdir. İlaçlar damar içi, periton boşluğuna uygulama, kas içi ve deri altı şekillerinde enjekte edilebilirler; oral, dilaltı, intrarektal (anüsten/makattan), soluma yoluyla ve topikal (cilt ya da müköz membran üzerine) olarak uygulanabilirler ve ayrıca intraserebral (beyin içine) ya da serebroventriküler içine enjekte edilebilirler. Suda çözünür ilaçlar kan-beyin bariyerini kolayca geçebilirlerken, diğerleri bu bariyeri yavaş bir biçimde geçebilirler veyahut hiç geçemezler.

Doz-yanıt eğrisi bir ilacın etkinliğini gösterir; uygulanan miktarla, (ki genellikle kg başına vücut ağırlığının miligramlarla ifade edilmesidir), ortaya çıkan etki arasında bulunan bağlantıyla ilişkilidir. Çoğu ilaç birden fazla etki bölgesine sahiptir, dolayısıyla birden çok etki gösterirler. Bir ilacın güvenilirliği istenen etkilerin ortaya çıktığı doz ile toksik yan etkilerin ortaya çıktığı doz arasındaki farklılık olarak hesaplanmaktadır. İlaçlar etkinlikleri açısından, sahip oldukları etki bölgelerinin doğasına ve ilaç molekülleri ile etki bölgeleri arasındaki yatkınlığa bağlı olarak çeşitlilik gösterirler.

Bir ilacın tekrarlı bir şekilde uygulanması sonucunda, sıklıkla yoksunluk belirtileri görülür. Dolayısıyla ya tolerans ya da duyarlılaşma gelişir. Tolerans, reseptör sayısındaki azalmaya ya da ilacın kontrol edildiği biyokimyasal basamaklar ile bu reseptörlerin eşlenmesindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bir ilacın bazı etkilerine karşı tolerans gelişirken, diğerlerine karşı gelişmeyebilir—hatta duyarlılaşma meydana gelebilir.

İlaçların Etki Alanları

İnsanlık tarihi boyunca insanlar sinapslar üzerine etkili kimyasallar üreten bitkiler—ve bir kısım hayvanlar keşfetmişlerdir. (Kuşkusuz bu kimyasalları keşfeden insanlar nöronlar ya da sinapslar hakkında herhangi bir bilgiye sahip değillerdi). Bu kimyasalların bazıları hoşa giden etkileri nedeniyle; bazılarıysa hastalıkların tedavisinde, ağrının azaltılmasında ya da diğer hayvanların (ya da düşmanların) zehirlenmesinde kullanılmışlardır. Daha yakın bir dönemde, bilim adamları doğal olanlardan çok daha potansiyel etkilere sahip tamamen yapay ilaçlar üretmeyi öğrenmişlerdir. Ticari olarak ilaç kullanımının yanı sıra, bu ilaçlar sinir sisteminin çalışma prensiplerinin araştırılması amacıyla araştırma laboratuvarlarında da kullanılmışlardır. Davranışlarımızı etkileyen birçok ilaç etkilerini sinaptik geçiş üzerine göstermektedirler. Sinaptik geçişi etkileyen ilaçlar iki genel kategoride sınıflandırılırlar. Postsinaptik etkileri inhibe ya da bloke eden ilaçlara antagonistler adı verilir. Bu etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştıranlara ise agonistler adı verilir (Yunancadan gelen bir kelime olan *agon* "rekabet" anlamındadır. Dolayısıyla *agonist* rekabet içerisinde bulunan anlamını taşımaktadır).

Antagonist: Postsinaptik hücre üzerinde bulunan belirli bir nörotransmitterin etkisini baskılayan ya da bu etkiye karşı koyan bir ilaç.

Agonist: Postsinaptik hücre üzerinde bulunan belirli bir nörotransmitterin etkisinin ortaya çıkmasını kolaylaştıran ilaç.

Bu bölümde ilaçların sinaptik aktivite üzerinde oluşturduğu temel etkilerinden bahsedilecektir. Sinaptik aktivite akışı şu şekilde olmaktadır: Sentezlenen nörotransmitterler sinaptik veziküller içerisinde saklanırlar. Sinaptik veziküller presinaptik membrana taşınırlar. Akson ateşlenmesiyle birlikte presinaptik membranda bulunan voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve kalsiyum iyonlarının girişi sağlanır. Kalsiyum iyonları sinaptik veziküllerde ve presinaptik membranda

bulunan proteinlerle etkileşime girerler ve böylece sinaptik aralığa nörotransmitter salınmaya başlar. Eksitatör ya da baskılayıcı postsinaptik potansiyellerin üretilmesini sağlayan belirli iyon kanalları vardır. Nörotransmitter molekülleri bu iyon kanallarının açılmasını sağlayan postsinaptik reseptörlerine bağlanırlar. Nörotransmitterlerin yaratığı etkiler, presinaptik membrandaki taşıyıcı moleküller tarafından geri alınmaları ya da bu nörotransmitterlerin enzimler tarafından yıkılmaları nedeniyle görece kısa sürelidirler. Bunun yanı sıra, presinaptik otoreseptörlerin uyarılması da nörotransmitter sentezini ve salınımı düzenler. Takip eden bölümde tartışılan ilaç etkileri tanımlanmış olan bu temel akışa dayanmaktadır. Bahsedeceğim tüm etkiler Şekil 4.4'te bazı ek şekillerle birlikte detaylı bir biçimde özetlenmektedir. Bazı etkilerin karmaşık olduğu konusunda sizi uyarmalıyım, dolayısıyla bundan sonraki bölümün daha dikkatli bir biçimde okunmasında fayda vardır. Bu materyalin gözden geçirildiği ***MyPsychKit 4.1, İlaç Etkileri*** kısmını, incelemenizi öneririm.

mypsychkit

Animasyon 4.1
İlaç Etkileri

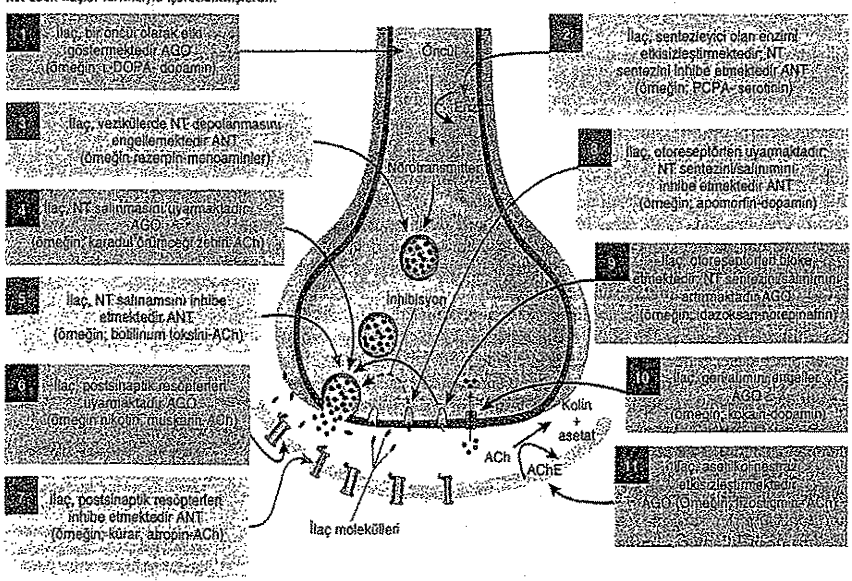
Nörotransmitter Üretimi Üzerine Oluşan Etkiler

Nörotransmitter sentezindeki ilk basamak, kendi öncüllerinden sentezlendikleri aşamadır. Bir öncülün uygulandığı bazı durumlarda nörotransmitter sentezi ve salınımı artar; bu durumlarda bu öncülün kendisi bir agonist gibi davranmaktadır (Bkz. ***Şekil 4.4*** ilk basamak).

Nörotransmitter sentezinde yer alan basamaklar enzimler tarafından kontrol edilirler. Dolayısıyla bu enzimlerden birisinin ilaç tarafından etkisizleştirilmesi halinde nörotransmitter üretimi sağlanamaz. Bu tür bir ilaç bu durumda antagonist gibi davranmaktadır (Bkz. ***Şekil 4.4*** ilk basamak).

ŞEKİL 4.4

İlaçların Sinaptik Transmisyon Üzerine Etkileri: Bu şekilde ilaçların sinaptik transmisyonu etkileyebilme yolları özetlenmektedir. (AGO = agonist; ANT = antagonist; NT = nörotransmitter). Agonist olarak hareket eden ilaçlar maviyle gösterilirken; antagonist olarak hareket eden ilaçlar kırmızıyla işaretlenmişlerdir.



Nörotransmitter Depolanması ve Salınması Üzerine Oluşan Etkiler

Nörotransmitterler, kimyasal salınımın gerçekleştiği presinaptik membrana, sinaptik veziküller içerisinde depolanmış bir biçimde taşınırlar. Nörotransmitterlerin veziküller içerisinde depolanması, terminal uç içerisine nörotransmitter geri alınımından sorumlu olan bazı taşıyıcı moleküller tarafından sağlanır. Sinaptik vezikül membranlarında bulunan taşıyıcı moleküllerin görevi ise membran boyunca nörotransmitter moleküllerinin pompalanması ile bu veziküllerin doldurulmasıdır. Sinaptik vezikülleri dolduran taşıyıcı moleküllerin bazıları bir ilaçla bloke edilebilirler. İlaç molekülleri bu taşıyıcının belirli bir bölgesine bağlanarak bunları etkisizleştirirler. Sinaptik veziküllerin boşalması nedeniyle, presinaptik membranda bu veziküller açılsa dahi hiçbir şey salınamaz. Böylece bu ilaç bir antagonist gibi davranır. (Bkz. *Şekil 4.4* 3.basamak).

Bazı ilaçlar nörotransmitterlerin terminal uçlardan salınmalarını engelleyerek antagonist etki gösterirler. Bu etkilerini presinaptik membranla sinaptik veziküllerin birleşmelerini ve böylece bu veziküllerin içeriklerini sinaptik aralığa boşaltmalarını sağlayan proteinleri deaktive ederek ortaya çıkarırlar. Diğer ilaçlarsa tam tersi bir etki gösterirler: Bu proteinlere bağlanmalarıyla birlikte doğrudan nörotransmitter salınımını tetikleyerek bir agonist gibi davranırlar (Bkz. *Şekil 4.4* 4. ve 5. basamaklar).

Reseptörler Üzerine Oluşan Etkiler

İlaçların sinir sistemi üzerinde yarattıkları en önemli—ve en karmaşık—etkileri kendi presinaptik ve postsinaptik reseptörleri üzerine gösterdikleri etkilerdir. Öncelikle postsinaptik reseptörleri ele alalım. (İşte dikkatli bir biçimde okumaya başlamanız gereken yer burasıdır). Bir nörotransmitter salındığında, postsinaptik reseptörleri uyarması gerekir. Bazı ilaçlar, nörotransmitterlerin yaptığı gibi bu reseptörlere bağlanırlar. İlaç ancak bu reseptöre bağlandığında agonist ya da antagonist etki oluşturabilir.

Bir nörotransmitterin etkisini taklit eden ilaçlar doğrudan agonist gibi davranırlar. İlaç molekülleri normalde nörotransmitelerin bağlandıkları yerlere tutunurlar. Bu bağlanma sayesinde, ilaç molekülleri de nörotransmitterler gibi reseptör tarafından kontrol edilen iyon kanallarının açılmasına neden olurlar. İyonlar daha sonrasında bu kanallar içerisinden geçerek postsinaptik potansiyeller oluştururlar (Bkz. *Şekil 4.4* 6. basamak).

Postsinaptik reseptörlere bağlanan ilaçlar aynı zamanda antagonist olarak da davranabilirler. Bu tür ilaç molekülleri reseptörlere bağlanırlar ancak iyon kanallarını açmazlar. Reseptör bağlanma bölgesini işgal etmeleri nedeniyle nörotransmitterin iyon kanalını açmasını engellerler. Bu ilaçlara bu yüzden **reseptör blokerleri** ya da **doğrudan antagonistler** adı verilir (Bkz. *Şekil 4.4* 7. basamak).

Bazı reseptörler farklı ligand (merkezi atoma bağlı atom, molekül veya iyonların) bağlanabilecekleri çoklu bağlanma bölgelerine sahiptirler. Nörotransmitter molekülleri bir bölgeye bağlanırken, diğer maddeler (nöromodülatörler ya da çeşitli ilaçlar gibi) diğer bölgelere bağlanırlar. Bir molekülün bu alternatif bölgelerin birisine bağlanmasına **kompetitif olmayan bağlanma (yarışmasız)** adı verilir çünkü bu durumda molekül ile nörotransmitter molekülü aynı bağlanma bölgesi için yarışmamaktadır. Bir ilaç bu alternatif bölgelerden birisine bağlanarak iyon kanallarının açılmasını engelliyorsa bu ilacın bir **dolaylı antagonist** olduğu söylenir. Bir dolaylı antagonistin oluşturduğu nihai etki, doğrudan antagonistin oluşturduğu etkiye benzerdir ancak etki bölgeleri birbirinden farklıdır. Bir ilaç alternatif bölgelerden birisine bağlanıyorsa ve iyon kanalının açılmasını kolaylaştırıyorsa bu ilaca **dolaylı agonist** adı verilir. (Bkz. *Şekil 4.5*).

Bölüm 2'de de gördüğümüz gibi, bazı nöronlar presinaptik membranlarında salınan nörotransmitter miktarını düzenleyen otoreseptörler içerirler. Bu reseptörlerin uyarılmaları sonucunda daha az nörotransmitter salınması, presinaptik reseptörleri selektif bir biçimde aktive eden ilaçların antagonist gibi davranmalarına neden olur. Presinaptik otoreseptörleri *bloke eden* ilaçlar ters etki gösterirler: Bunlar nörotransmitter salınımını arttırarak agonist şeklinde davranırlar (Bkz. *Şekil 4.4* 8. ve 9. basamaklar).

Doğrudan agonist: reseptöre bağlanarak bu reseptörü aktive eden ilaç.

Reseptör blokeri ya da doğrudan antagonist: Reseptöre bağlanan ancak bu reseptörü aktive etmeyen ilaç; doğal ligandın reseptöre bağlanmasını engeller.

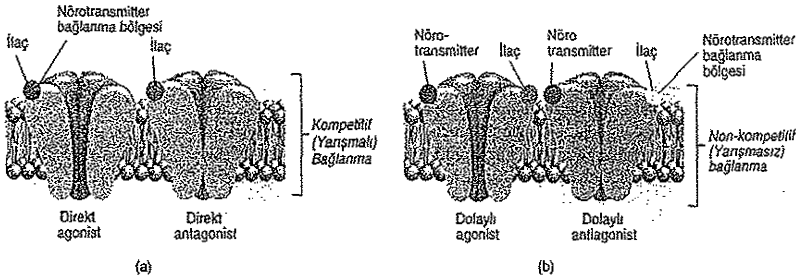
Kompetitif olmayan bağlanma (yarışmasız): Bir ilacın reseptör üzerindeki bir bölgeye bağlanması; ana ligandın bağlandığı bölgeyi etkilememesi.

Dolaylı antagonist: Bir ilacın reseptör üzerindeki bir bölgeye bağlanması ve bu reseptörü olumsuz bir biçimde etkilemesi; ancak ana ligandın bağlandığı bölgeyi etkilememesi.

Dolaylı agonist: Bir ilacın reseptör üzerindeki bir bölgeye bağlanması ve bu reseptörün çalışmasını kolaylaştırması; ancak ana ligandın bağlandığı bölgeyi etkilememesi.

ŞEKİL 4.5

İlaçların Bağlanma Bölgeleri Üzerine Etkileri: Bu şekilde, (a) kompetitif bağlanma (yarışmalı) (direkt agonist ve antagonistler doğrudan nörotransmitterin bağlanma bölgesine etki gösterirler) ve (b) nonkompetitif bağlanma (yarışmasız) (indirekt agonist ve antagonistler alternatif bir bağlanma bölgesini etkilerler ve nörotransmitterin iyon kanalının açılması üzerine olan etkilerini değiştirirler).



Nörotransmitterleri Geri Alınmaları ya da Yıkımları Üzerine Oluşan Etkiler

Postsinaptik reseptörün uyarılmasından sonra gelen adım postsinaptik potansiyelin sonlandırılmasıdır. Bu işlem iki yolla sağlanır: Nörotransmitter molekülleri ya terminal uçtan tekrar geri alınırlar ya da bir enzim tarafından yıkıma uğrarlar. İlaçlar bu her iki yolla da etkileşime girebilirler. Birinci durumda, geri alımdan sorumlu olan taşıyıcı moleküllere tutunan ilaç molekülleri bunları etkisizleştirerek geri alımı bloke ederler. İkinci durumda ise, ilaç molekülleri nörotransmitter yıkımını sağlayan enzime bağlanarak bu enzimin çalışmasını engellerler. Bu tür bir enzime verilecek en iyi örnek asetilkolin yıkımını sağlayan asetilkolinesteraz enzimidir. Bu her iki ilacın da sinaptik aralıkta nörotransmitter ömrünü uzatmaları (ve böylece postsinaptik reseptörleri uyarmaları) nedeniyle agonist gibi davranırlar (Bkz. *Şekil 4.4* 10. ve 11. basamaklar).

Ara Özet

İlaç Etki Bölgeleri

Sinaptik geçiş süreci nörotransmitterin sentezlenmesi, sinaptik veziküllerde saklanması, sinaptik aralığa salınması, postsinaptik reseptörlerle etkileşimi ve sonuç olarak postsinaptik membranda yer alan iyon kanallarının açılması gibi aşamalardan oluşur. Nörotransmitterin yarattığı etkiler ise nörotransmitterin terminal uçtan geri alınması ya da enzimatik deaktivasyon etkisizleştirme işlemi ile sonlandırılır.

Antagonist olarak davranan ilaçlar sinaptik geçiş için gerekli olan her bir adımda araya girebilirler ve bu adımların oldukça azı agonist görevi gören ilaçlarla uyarılabilirler. İlaçlar bilhassa mevcut öncül havuzunu arttırabilir, biyosentetik bir enzimi bloke edebilir, sinaptik veziküllerde yer alan nörotransmitter deposunu sürdürebilir, nörotransmitter salınımını uyarabilir ya da bloke edebilir, geri alımı geciktirebilir ya da postsinaptik ya da presinaptik olarak nörotransmitter yıkımında yer alan enzimleri deaktive edebilir (etkisizleştirebilirler). Postsinaptik reseptörleri aktive eden bir ilaç agonist görevi görürken, presinaptik otoreseptörleri aktive eden bir ilaç ise antagonist görevi görür. Postsinaptik reseptör blokajı yapan bir ilaç antagonist görevi görürken, presinaptik otoreseptörleri bloke eden bir ilaç ise agonist görevi görür.

Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler

Nörotransmitterlerin postsinaptik membranlar üzerine iki genel etkiye sahip olmaları nedeniyle—depolarizasyon (EPSP) ya da hiperpolarizasyon (IPSP)—iki nörotransmitter çeşidinin olduğu düşünülebilir: eksitatör ve baskılayıcı. Gerçekte bunun yerine birçok çeşit—hatta en azından bir düzine nörotransmitter vardır. Beyinde sinaptik haberleşmenin çoğunluğu iki nörotransmitter sayesinde gerçekleşir: Bunlardan birisi eksitatör etkiler gösterirken (glutamat), diğeri baskılayıcı etkiler gösterir (GABA). (Diğer bir baskılayıcı nörotransmitter olan glisin ise spinal kordda ya da beyin sapının aşağısında yer alır). Lokal nöral devreler tarafından gerçekleştirilen aktivitelerin birçoğunda beyin içerisinde bilginin bir yerden bir yere taşınmasında sorumlu olan bu kimyasallar arasındaki eksitatör ve baskılayıcı etkiler dengelenir. Aslında beyinde glutamat salgılayan terminal uçlardan eksitatör girdilerle GABA ya da glisin salgılayan nöronlardan baskılayıcı girdileri almayan nöron neredeyse yoktur—ağrı uyaranı alan nöronlar hariç tüm duyu organları, terminal uçlarında glutamat salınımı sağlayan aksonlar aracılığıyla bilgi taşınmasını sağlarlar. (Ağrı-tespitinde yer alan nöronlar ise bir peptid salgılamaktadırlar).

Peki diğer nörotransmitterler ne yaparlar? Bunlar bilgi taşımaktan çok genellikle düzenleyici etkiler gösterirler. Yani glutamat ve GABA dışında kalan nöronlar, belirli beyin işlevlerinde yer alan belirli nöral devreleri aktive etme ya da baskılama eğilimindedirler. Örneğin asetilkolin sekresyonu serebral korteksi aktive ederek öğrenmeyi kolaylaştırırken, öğrenilmiş olan ve hafızaya alınan bilgiyi glutamat ve GABA salgılayan nöronlar iletirler. Norepinefrin sekresyonu dikkati ve algılanan bir sinyale karşı hızlı yanıt verilmesini artırır. Serotonin sekresyonu bazı türe-özgü davranış kategorilerini baskılamakta ve hayvanlara özgü benzer dürtüsel hareketleri azaltmaktadır. Bazı beyin bölgelerinde dopamin sekresyonu genellikle istemli hareketleri aktive eder ancak hangi hareketlerin gerçekleşeceği konusunda bir özgüllük sağlamaz. Diğer bölgelerde dopamin sekresyonu sonucunda devam eden davranışların koşullanması sağlanarak, daha sonraki bir zamanda bu davranışların ortaya çıkma ihtimali artmış olur. Bazı ilaçların belirli nörotransmitter salınımı sağlayan nöronları selektif bir biçimde etkileyebilmeleri nedeniyle davranış üzerine spesifik etkiler gösterebilirler.

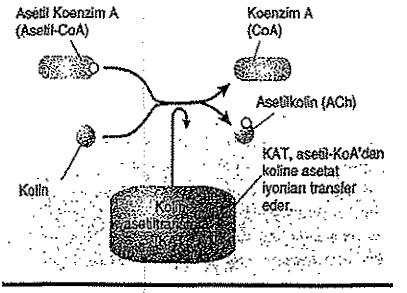
Bu bölümde nörotransmitterlerden en önemlileri tanıtılmakta, bunlara ait bazı davranışsal işlevler tartışılmakta ve bunlarla etkileşime giren bazı ilaçlar tanımlanmaktadır. Bu bölümün daha önceki kısımlarında da gördüğümüz gibi, ilaçlar birçok etki bölgelerine sahiptirler. Şans eseri bilgi-işlem kapasiteniz düşünüldüğünde (ve belki de akıl sağlığınız açısından) iyi ki tüm nöron tipleri bütün ilaç tiplerinden etkilenmemektedirler. Göreceğiniz gibi halen isimleriyle ifade edilen oldukça fazla sayıda ilaç vardır. Açıkçası bazıları diğerlerinden çok daha fazla öneme sahiptir. Detaylı bir biçimde tanımladığım etkilere sahip olanlar, sadece üzerinden geçtiklerime göre çok daha önemlidirler. Bu ilaçlar (ve daha birçoğu) hakkında daha fazla detaylı bilgi almak isterseniz, bu bölümün sonunda yer alan önerilen kaynaklar kısmında listelenen psikofarmakoloji kitaplarının birisinden yardım alabilirsiniz.

Asetilkolin

Asetilkolin, merkezi sinir sisteminin efferent (motor) aksonları tarafından salgılanan başlıca nörotransmitterdir. Tüm kas hareketleri asetilkolin salınımı sayesinde gerçekleştirilmekle birlikte, ACh otonom sinir sistemi (OSS) gangliyonlarında ve OSS parasempatik dalının gittiği hedef organlarda bulunur. ACh'nin merkezi sinir sistemi dışında çalışılması kolay olan yerlerde bulunması nedeniyle, bu nörotransmitter ilk keşfedilmiş olan ve nörobilim adamları tarafından en çok ilgi görmüş olan nörotransmitterdir. Terminolojilere örnek verecek olursak: Bu sinapsların oldukça *asetilkolinerjik* oldukları söylenebilir. *Ergon*, Yunanca "çalışma" anlamına gelmektedir. Dolayısıyla, *dopaminerjik* sinapslar dopamin salgılarken, *serotonerjik* sinapslar serotonin salgılamaktadırlar ve bu böylece devam eder (*-erjik* son eki "*er jik*" olarak telaffuz edilmektedir).

ŞEKİL 4.6

Asetilkolin Biyosentezi



Asetilkolinerjik nöronların aksonlarıyla terminal uçları beyinde geniş bir alana yayılmış durumdadırlar. Nörobilim adamlarının ilgisini en çok üç sistem çekmiştir: Dorsolateral ponstan, bazal ön beyinden ve mediyal septumdan köken alanlar. ACh salınmasının yarattığı etkiler genellikle kolaylaştırıcı etkilerdir. Dorsolateral pons bölgesinde yer alan asetilkolinerjik nöronlar REM uykusunda önemli bir rol üstlenmektedirler (rüyaların ortaya çıktığı uyku evresi). Bazal ön beyinde bulunanlar serebral korteksin aktive edilmesinde ve öğrenmede, özellikle de algısal öğrenmede rol oynarlar. Mediyal septumda yer alanlar ise, belirli bazı bellek oluşumlarının da içinde bulunduğu hipokampusa ait elektriksel ritimlerinin düzenlenmesini sağlarlar.

Asetilkolin iki kısımdan oluşur: Lipid yıkımı sonucu oluşan *kolin* ile sirkede bulunan bir anyon olan ve asetik asit olarak da adlandırılan *asetat* maddesinden oluşur. Asetat doğrudan koline bağlanamaz; bunun yerine *asetil-CoA* molekülünden transfer edilir. CoA (koenzim A), pantotenik asit vitaminin (B vitaminlerinden biri) yapısında bulunan kompleks yapıda bir moleküldür. CoA mitokondri tarafından üretilir ve vücutta yer alan birçok reaksiyonda görev alır. Asetil-CoA basit bir biçimde asetat iyonu bağlı bir CoA molekülüdür. ACh şu reaksiyonu takiben üretilir: Kolin asetiltransferaz (ChAT) enzimi varlığında asetat iyonu asetil-CoA molekülünden kolin molekülüne transfer edilir. Sonuç olarak bir molekül ACh ile bir CoA elde edilir (Bkz *Şekil 4.6.*).

Basit bir benzetmeyle koenzimlerin kimyasal reaksiyonlardaki rollerinden bahsedilecektir. Asetatı bir sosis, kolini de sandviç ekmeği gibi düşünün. Seyyar satıcının (enzimin) görevi sosisi sandviçin içerisine yerleştirmektir (asetilkolinin yapılması). Kaynayan sudan sosisi alabilmek için satıcının bir çatala (koenzim) ihtiyacı vardır. Satıcı çatalı sosise batırır (asetat ile CoA'yı birleştirir) ve sosisi çataldan sandviç ekmeğine aktarır.

Botulinum toksini ile karadul örümceğinin zehiri asetilkolin salınımını etkileyen maddelerdir. **Botulinum toksini,** kötü konservelerde yaşayabilen bir bakteri olan clostridium botulinum tarafından üretilir. Bu ilaç ACh salınmasını engeller (Şekil 4.4, 5. basamak). Bu ilaç oldukça potent bir zehirdir; bir çay kaşığı dolusu saf botulinum toksininin dünyadaki tüm insan popülasyonunu öldürebileceği hesaplanmıştır. Kuşkusuz *botoks* tedavisinin revaçta olduğundan haberiniz vardır. Oldukça fazla derecede hafifletilmiş botulinum toksini insanların yüz kaslarına enjekte edilerek ciltte kırışıklık yaratan kas kontraksiyonlarının durdurulması amaçlanır. Buna karşılık, **karadul örümceğinin zehri** buna ters bir etki göstermektedir. Bu zehir ACh salınımını uyarır (Şekil 4.4, 4. basamak). Kara dul örümceği ölümcül etkilere sahip olsa da bu zehir botulinum toksininden çok daha az toksiktir. Sağlıklı erişkinler birçok ısırığa dayanabilirler ancak yeni doğanlar ya da yaşlı insanlar bu zehre karşı daha dayanıksızdırlar.

ACh'nin terminal uçlardan salındıktan sonra postsinaptik membranda bulunan bir enzim olan asetilkolinesteraz (AChE) tarafından etkisizleştirildiğinden bölüm 2'de bahsedilmiştir (Bkz *Şekil 4.7.*).

AChE etkinliğini yıkan ilaçlar birçok amaçla kullanılırlar (Şekil 4.4, 11. basamak). Kanımızda bu ilaçları yıkan enzimlerimizin olması nedeniyle (böcekler bu enzimden yoksundurlar) bu ilaçlar böcekleri öldürürler ancak insanlara ve diğer memelilere zarar vermezler. Diğer AChE baskılayıcıları ıbbi amaçlarla kullanılmaktadırlar. Örneğin, kalıtımsal bir bozukluk sonucu gelişen miyastenia gravis hastalığı, iskelet kaslarında bulunan asetilkolin reseptörlerine karşı immün sistemin saldırması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar zayıflamaya başlarlar ve zayıfladıkça kasları nörotransmittere daha az yanıt vermeye başlar. Eğer kişiye **neostigmin** gibi bir AChE baskılayıcıları uygulanırsa, salınan asetilkolinin geriye kalan reseptörler üzerinde daha uzun bir etki göstermesi nedeniyle kişi kas

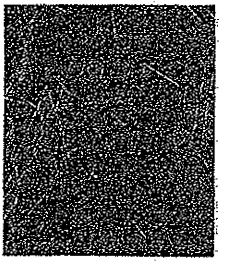
Asetil-CoA: Asetilkolin sentezi için asetat sağlayan bir kofaktör.

Kolin asetiltransferaz (ChAT): Asetilkolin nörotransmitterinin üretilmesi amacıyla asetat iyonunu asetil koenzim A'ya transfer eden enzim.

Botulinum toksini: Bir asetilkolin antagonisti; terminal uçlardan ACh salınmasını engeller.

Karadul örümceğinin zehri: Asetilkolin salınımını tetikleyen ve karadul örümceği tarafından üretilen bir zehir.

Neostigmin: Asetilkolinesteraz enziminin aktivitesini baskılayan bir ilaç.

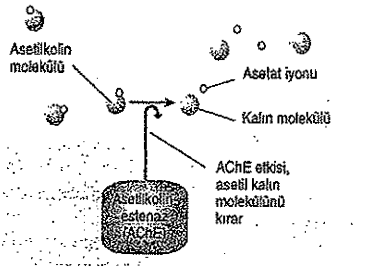


Karadul örümceğinin sahip olduğu zehir botulinum toksininden çok daha az toksiktir ancak asetilkolin salınımı her iki toksin de etkilemektedir.

gücüne bir nebze olsun yeniden kavuşur (Neyse ki neostigminin kan beyin bariyerini geçememesi nedeniyle merkezi sinir sistemindeki AChE üzerine herhangi bir etkisi yoktur).

İki ACh reseptör tipi vardır: İyonotropik ve metabotropik. Bu reseptörlerin farklı ilaçlarla aktive edildiklerini keşfeden araştırmacılar sayesinde bu reseptörler bulunmuştur (Şekil 4.4, 6. basamak). İyonotropik ACh reseptörü, tütün yaprağında bulunan bir madde olan nikotin tarafından uyarılır (Bu bitkinin Latince ismi *Nicotiniana tabacum*'dur). Metabotropik ACh reseptörü ise, zehirli bir mantar olan *Amanita muscaria*'da bulunan muskarin isimli bir madde tarafından uyarılır. Bu iki ACh reseptörüne sırasıyla **nikotinik** ve **muskarinik reseptörler** adı verilmektedir. Kas fiberlerinin hızlı bir biçimde kasılabilmeleri nedeniyle, bu fiberler hızlı iyonotropik ve nikotinik reseptörlere sahiptirler. Muskarinik reseptörlerin metabotropik bir doğaya sahip olmaları ve dolayısıyla da ikinci mesajcılar aracılığıyla iyon kanallarını kontrol etmeleri nedeniyle, nikotinik reseptörlerle karşılaştırıldığında bunlar daha yavaş etki gösterirler ve etki süreleri daha uzundur. Merkezi sinir sisteminde her iki reseptör de mevcuttur ancak muskarinik reseptör sayısı daha fazladır. Bazı nikotinik reseptörler, beyinde presinaptik kolaylaştırma yaratıkları aksoaksonik reseptörlerde bulunurlar. Bu reseptörlerin aktive edilmeleri sonucunda tütün bağımlılığı ortaya çıkar.

ŞEKİL 4.7
Asetilkolinesteraz (AChE) Tarafından Gerçekleştirilen Asetilkolin (ACh) Yıkımı



İki asetilkolin reseptör sınıfını uyaran iki farklı ilacın olması nedeniyle, bunları *bloke eden* de iki farklı ilaç vardır (Şekil 4.4, 7. basamak). Bu her iki ilacın uzun bir süre önce doğada keşfedilmelerine rağmen modern tıpta halen yaygın bir biçimde kullanılmaktadırlar. Bunlardan ilki olan **atropin** muskarinik reseptörleri bloke eder. Bu ilacın ismi, hayat çizgisini kesen Yunan yazgı tanrıçası Atropos'tan gelir (ki yeterli dozda atropin ölüme neden olabilir). Atropin, güzel avrat otu adındaki bir bitkiden elde edilen birçok *belladona alkoloidi* çeşidinden birisi olup, ilginç bir öyküsü de vardır. Yıllar önce, erkeklere karşı cazibelerini arttırmak isteyen kadınlar gözlerine *belladona alkaloidi* içeren damlalar damlatırlarmış. Gerçekte *belladona* "güzel kadın" anlamındadır. Peki ilaç neden bu yolla kullanılmıştır? Bir şeylerle ilgilendiğimiz sırada bilincimiz dışında ortaya çıkan yanıtlardan birisi pupil dilatasyonudur. Atropin gibi bir belladona alkoloidi sayesinde asetilkolinin pupil üzerine etkisinin bloke edilmesi sonucunda pupil dilatasyonu sağlanır. Bu değişimle birlikte kadınların bakışlarında erkekle daha ilgiliymiş gibi bir görüntü ortaya çıkmakta ve kuşkusuz bu ilgi kadını daha çekici kılmaktadır.

Diğer bir ilaç olan **kürar**, nikotinik reseptör blokajı yapar. Bu reseptörlerin kaslarda bulunan reseptörlerden birisi olmaları nedeniyle botulinum toksinine benzer bir biçimde paralizi ortaya çıkarırlar. Yine de kürar çok daha hızlı bir etki gösterir. Bu ilacın, uzun süre önce Güney Amerika'daki çeşitli bitki türleriyle ok başlarını kaplayan insanlar tarafından keşfedildikleri bilinmektedir. Bu oklar tarafından vurulan hayvanlar dakikalar içerisinde ortaya çıkan solunum yetmezliği sonucunda ölürler. Bugünlerde, kürar (ve aynı etki bölgesine sahip olan diğer ilaçlar) cerrahi uygulanan hastaların kaslarının bistüri ile kesilmeleri sonucunda kontraksiyon oluşturmamaları için kas gevşetici olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, cerrahi uygulamalarda anestetik kullanımı da şarttır. Kürar tek başına uygulanırsa kişinin bilinci yerinde olduğundan kişi paralize olsa bile ağrıya duyarlıdır—ve kuşkusuz akciğerlere hava desteği amacıyla bir solunum cihazının da kullanılması şarttır.

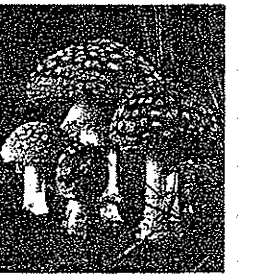
Nikotinik reseptör: Nikotin ile uyarılan, kürar tarafından bloke edilen iyonotropik bir asetilkolin reseptörü.

Muskarinik reseptör: Muskarin ile uyarılan, atropin tarafından bloke edilen metabotropik bir asetilkolin reseptörü.

Atropin: Muskarinik asetilkolin reseptörlerini bloke eden bir ilaç.

Kürar: Nikotinik asetilkolin reseptörlerini bloke eden bir ilaç.

Monoamin: Serotonin gibi indolaminler ile dopamin, norepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminleri içeren bir amin sınıfı.

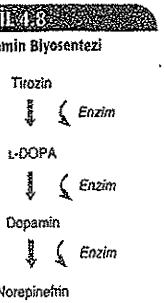


Amanita muscaria (Sinek mantarı), renkli bir mantar olup muskarinik asetilkolin reseptörlerini uyaran bir maddedir.

Monoaminler

Dopamin, norepinefrin, epinefrin ve serotonin, **monoaminler** olarak adlandırılan bir ailenin üyesi olan dört kimyasaldır. Bu maddelerin moleküler yapılarının birbirine benzer olmaları nedeniyle dördünü birden belirli derecelerde etkileyen bazı ilaçlar vardır. Bunlardan ilk üçü—dopamin, norepinefrin ve epinefrin—

ŞEKİL 4.8
Katekolamin Biyosentezi



TABLO 4.1 Monoamin Transmitter Maddelerin Sınıflandırılması

Katekolaminler	İndolaminler
Dopamin	Serotonin
Norepinefrin	
Epinefrin	

katekolaminler olarak adlandırılan bir monoamin alt sınıfının üyeleridir. Bu kitabın geri kalanında birçok kez kullanılacaklarından dolayı Tablo 4.1'de yer alan terimlerin öğrenilmesi önemlidir.

Monoaminler beyinde birçok sistem tarafından üretilirler. Bu sistemlerin birçoğunda, tekrarlı akson dizilerinden oluşmuş ve beynin birçok bölgesine dağılmış olan terminal uçlara sahip beyin kökünde yerleşmiş görece küçük hücre gövdeleri vardır. Bu nedenle monoaminerjik nöronlar beynin belirli işlevlerini arttırmaya ya da azaltmaya yönelik bir biçimde birçok beyin bölgesinde bulunurlar ve geniş bir dağılım gösterirler.

Dopamin

Tablo 4.1'deki ilk katekolamin olan dopamin (DA), postsinaptik reseptörüne bağlı olarak hem eksitatör hem de baskılayıcı postsinaptik potansiyeller üretir. Hareket, dikkat, öğrenme ile kötüye kullanılan ilaçların koşullandırıcı etkileri gibi çeşitli işlevlerde yer alması nedeniyle dopamin en ilginç nörotransmitterlerden birisidir.

ACh sentezine kıyasla katekolamin sentezi bir bakımdan daha karmaşıktır ancak her bir adım kendi içinde basittir. Öncül molekül yavaş bir biçimde, adım adım son şekline gelir. Her bir adım, küçük bir parçanın eklendiği ya da çıkarıldığı farklı bir enzim tarafından kontrol edilir. İki ana katekolaminin de (dopamin ve norepinefrin) öncülü, diyetle alınması gereken esansiyel bir amino asit olan *tirozindir.* Bir enzim tirozini L-DOPA'ya çevirir. Başka bir enzim ise L-DOPA'yı dopamine çevirir. Dopaminerjik nöronlarda bu dönüşüm son adımdır ancak noradrenerjik nöronlarda dopamin norepinefrine çevrilir. Bu reaksiyonlar *Şekil 4.8*'de gösterilmiştir.

Beyinde çeşitli dopaminerjik nöron sistemleri vardır. Bunlardan en önemli üç tanesi orta beyin kökenlidirler. Nigrostriatal sisteme ait hücre gövdeleri substantia nigrada bulunurlar ve aksonlarını neostriatuma projekte ederler: Kaudat çekirdek ve putamen. Neostriatum, hareket kontrolünde açısından bazal ganglionun önemli bir kısmını oluşturur. Mezolimbik sisteme ait hücre gövdeleri ventral tegmental alanda bulunurlar ve aksonlarını nükleus akümbens, amigdala ve hipokampus gibi limbik sistemin çeşitli kısımlarına projekte ederler (*meso-* terimi orta beyin ya da mezensefalona karşılık gelir). Nükleus akümbens, aralarında kötüye kullanılan ilaçların da bulunduğu çeşitli uyaranların yarattığı koşullandırıcı etkiler açısından önemli bir rol üstlenmektedir. Mezokortikal sisteme ait hücre gövdeleri de ventral tegmental alanda bulunurlar. Bunlar aksonlarını prefrontal kortekse projekte ederler. Bu nöronların frontal korteks üzerine eksitatör bir etkileri vardır ve dolayısıyla da kısa-süreli bellek, planlama, problem çözme becerileri gibi işlevleri etkilerler (Bkz. *Tablo 4.2.*).

Substantia nigra ile kaudat çekirdeği birbirine birleştiren dopaminerjik nöronların dejenerasyonları sonucunda tremor, ekstremitelerde katılık, denge zayıflığı ile hareketleri başlatmada güçlük gibi bulgularla karakterize bir hareket bozukluğu olan Parkinson hastalığı ortaya çıkar. Bu nöronların hücre gövdeleri beynin *substantia nigra* ("siyah madde") olarak adlandırılan bir bölgesinde yerleşim gösterirler. Bu bölge, cilt rengini oluşturan melanin varlığı nedeniyle normalde siyah

Katekolamin: Dopamin, norepinefrin ve epinefrin gibi nörotransmitterleri içeren monoamin sınıfı.

Dopamin: Katekolaminlerden birisi olan bir nörotransmitter.

L-DOPA: DOPA'nın sola polarize formu; katekolaminlerin öncülü; dopamin agonisti etkisi nedeniyle sıklıkla Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır.

Nigrostriatal sistem: Substantia nigrada başlayıp neostriatumda (kaudat nükleus ile putamen) sonlanan nöron sistemi.

Mezolimbik sistem: Ventral tegmental alanda başlayıp çekirdek akümbens, amigdala ile hipokampusta sonlanan dopaminerjik nöron sistemi.

Mezokortikal sistem: Ventral tegmental alanda başlayıp prefrontal kortekste sonlanan dopaminerjik nöron sistemi.

Parkinson hastalığı: Tremor, ekstremitelerde katılık, denge zayıflığı ile hareketleri başlatmada güçlük gibi bulgularla karakterize nörolojik bir hastalık; nigrostriatal sistemin dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar.

TABLO 4.2: Üç Ana Dopaminerjik Yolak

Adı	Çıkış yeri (hücre gövdeleri)	Terminal uçlar	Davranışsal etkileri
Nigrostriatal sistem	Substantia nigra	Neostriatum (kaudat çekirdek ve putamen)	Hareket kontrolü
Mezolimbik sistem	Ventral tegmental alan	Nükleus akümbens ve amigdala	Bağımlılık yapıcı ilaçların yarattığı koşullandırıcı etkiler
Mezokortikal sistem	Ventral tegmental alan	Prefrontal korteks	Kısa-süreli bellek, planlama, problem çözme becerileri için gerekli stratejiler

renktedir. Melanin dopamin yıkımı sonucu meydana gelir. (Parkinson hastalığına neden olan beyin hasarı, patologlar tarafından bu hastalığı olan bir kişinin ölüm sonrasında substantia nigra bölgesinin siyahtan çok solgun bir renge sahip olduğunun keşfedilmesi ile birlikte ortaya çıkmıştır). Parkinson hastalığı olan kişilere dopamin öncülü olan L-DOPA verilir. L-DOPA beyne ulaştığında dopaminerjik nöronlar tarafından alınır ve dopamine dönüştürülür (Şekil 4.4, 1. basamak). Dopaminerjik nöronlardaki dopamin sentezinin artması sonucunda bu nöronlardan daha fazla dopamin salınmaya başlar. Sonuç olarak hastalık belirtileri azalır.

Başka bir ilaç olan **AMPT** (ya da α-metil-*p*-tirozin), tirozini L-DOPA'ya çeviren enzim olan tirozin hidroksilazı inaktive eder (Şekil 4.4, 2. basamak). Bu ilacın dopamin (ve aynı zamanda norepinefrin) sentezinde araya girmesi nedeniyle bir katekolamin antagonisti işlevi görür. Bu ilaç normalde übbi amaçla kullanılmamakta, laboratuvar hayvanlarında araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

Rezerpin, monoaminerjik nöron uçlarında vezikül membran taşıyıcılarını bloke ederek sinaptik veziküllerde monoamin depolarının devamını sağlayan bir ilaçtır (Şekil 4.4, 3. basamak). Sinaptik veziküllerin boş olmaları nedeniyle terminal uçlara aksiyon potansiyelinin ulaşması halinde herhangi bir nörotransmitter salınımı olmaz. O halde rezerpinin bir monoamin antagonisti olduğunu söyleyebiliriz. Bir zakkum türü kökünden elde edilen rezerpinin, üç yüz yıldan fazla bir süredir Hindistan'da yılan ısırmalarına karşı iyi geldiği ve sakinleştirici bir etkisinin olduğu bulunmuştur. Bu kökün parçaları halen Hindistan'ın bazı kırsal bölgelerindeki marketlerde satılmaktadır. Batı tıbbında rezerpin daha önceleri yüksek tansiyon tedavisinde kullanılmaktaydı, ancak şimdilerde bunun yerine daha az yan etkiye sahip ilaçlar tercih edilmektedir.

Tümü metobotropik olan çeşitli farklı tiplerde dopamin reseptörleri saptanmıştır. Bunlar arasında en yaygın olanları: D_1 *dopamin reseptörleri* ile D_2 *dopamin reseptörleridir.* D_1 reseptörleri beyinde özellikle postsinaptik bölgede yerleşim gösterirlerken, D_2 reseptörleri hem presinaptik hem de postsinaptik bölgelerde bulunurlar. Birçok ilaç tarafından spesifik dopamin reseptörü tipleri bloke edilebilmektedir.

Dopamin geri alımı, potansiyel dopamin agonisti görevi gören çeşitli ilaçlar tarafından baskılamaktadır (Şekil 4.4, 10. basamak). Bu ilaçlardan en çok bilinenleri amfetamin, kokain ve metilfenidattır. Amfetamin ilginç bir etkiye sahiptir: Hem dopamin hem de norepinefrin salınımını bu nörotransmitterlere ait taşıyıcıları geriye dönük çalıştırarak artırır ve sinaptik aralığa DA ve NE sürülmesine neden olur. Kuşkusuz bunun sonucunda bu nörotransmitterlerin geri alımları da bloke edilmiş olur. Kokain ve **metilfenidat** basit bir biçimde dopamin geri alımını bloke ederler. Kokainin aynı zamanda voltaj-bağımlı sodyum kanallarını bloke etmesi nedeniyle bazen lokal anestetik olarak özellikle de göz cerrahisi sırasında göz damlası şeklinde kullanılmaktadır. Metilfenidat (Ritalin) ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların tedavisinde kullanılmaktadır.

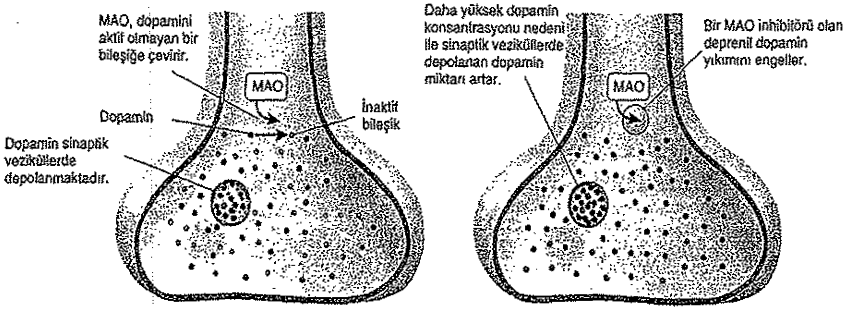
AMPT: Tirozin hidroksilaz aktivitesini bloke ederek katekolamin sentezinde araya giren ilaç.

Rezerpin: Sinaptik veziküllerde monoamin depolanmasını etkileyen bir ilaç.

Metilfenidat: Dopamin geri alımını baskılayan bir ilaç.

ŞEKİL 4.9

Monoamin Oksidaz'ın (MAO) Rolü: Bu şematik çizimde dopaminerjik terminal uçlarda monoamin oksidazın rolü ile birlikte deprenil etkisi gösterilmektedir.



Katekolamin üretimi, monoamin oksidaz (MAO) adı verilen bir enzim tarafından düzenlenir. Bu enzim, fazla miktarlarda nörotransmitter yıkımının olduğu monoaminerjik terminal uçlarda bulunur. Deprenil adı verilen bir ilaç ise dopaminerjik terminal uçlarda bulunan özel bir monoamin oksidaz formunu (MAO-B) yıkıma uğratır. Deprenilin dopamin yıkımını engellemesi nedeniyle aksiyon potansiyelinin terminal uçlara ulaşması sonucunda dopamin salınımı artar. Dolayısıyla deprenil bir dopamin agonisti görevi görmektedir. (Bkz *Şekil 4.9*).

MAO aynı zamanda çikolata ve peynir gibi besinlerde bulunan aminlerin de etkisizleştirilmelerini sağlamak amacıyla kanda da bulunur. Bu aminlerin bu tür bir deaktivasyona uğramamaları halinde kan basıncında ciddi artışlar ortaya çıkabilir.

Dopamin, aynı zamanda halüsinasyonlar, sanrılar ve normal soyut düşünce akışında bozulma gibi belirtilerle giden ve şizofreni olarak adlandırılan ciddi bir ruh sağlığı bozukluğu açısından da oldukça önemli bir maddedir. D_2 reseptörlerini bloke eden klorpromazin gibi ilaçlar bu belirtilerin iyileşmesini sağlarlar (Şekil 4.4, 7. basamak). Bu yüzden araştırmacılar şizofreninin dopaminerjik nöronların aşırı aktivasyonları nedeniyle ortaya çıktığını düşünmüşlerdir. Daha yakın dönemde keşfedilen ilaçlar— atipik antipsikotikler— daha karmaşık etkiler gösterirler ve bu ilaçlardan bölüm 15'te bahsedilmektedir.

Norepinefrin

ACh gibi norepinefrinin (NE) de otonom sinir sistemine ait nöronlarda bulunması nedeniyle bu nörotransmitter deneysel açıdan büyük ilgi toplamıştır. *Adrenalin* ve *epinefrin* terimleriyle *noradrenalin* ve *norepinefrin* terimlerinin eş anlamlı olduklarını belirtmeliyim. Size neden olduğunu açıklayım. Epinefrin, böbreklerin hemen üstünde bulunan adrenal bezlerin merkezinde yer alan adrenal medulla tarafından üretilen bir hormondur. Epinefrin aynı zamanda beyin içerisinde de etkisi olan bir nörotransmitterdir ancak norepinefrinle kıyaslandığında beyinde daha az öneme sahiptir. *Ad renal* Latince "böbreğe doğru" anlamındadır. Yunancada *epinefrin* teriminin kökeni *epi nephron* ("böbreğin üstünde") kelimesinden gelir. Bu terim farmakologlar tarafından daha fazla kullanılmaktadır çünkü Adrenalin kelimesi bir ilaç şirketi tarafından tescillenmiş bir isimdir; dolayısıyla genel kullanımıyla tutarlıdır. Ben size *norepinefrin* nörotransmitterinden bahsedeceğim. Kabul edilen sıfat şekli ise *noradrenerjik* kelimesidir: Sanıyorum telaffuzunun oldukça uzun olması nedeniyle *norepinefrinerjik* kelimesi tutulmamıştır.

Norepinefrinin (NE) biyosentez yolağı Şekil 4.8'de gösterilmektedir. Dopaminin norepinefrine dönüşümünü engelleyen bir ilaç olan fusarik asit NE üretimini bloke eder.

Neredeyse tüm beyin bölgelerinde noradrenerjik nöron girdileri vardır. Bu nöronların hücre gövdelerinin çoğu pons ve meduliaya ait yedi bölgede

Monoamin oksidaz (MAO): Monoamin (dopamin, norepinefrin ve serotonin) yıkımını sağlayan bir enzim sınıfı.

Deprenil: MAO-B aktivitesini bloke eden bir ilaç; bir dopamin agonisti olarak davranır.

Klorpromazin: D_2 dopamin reseptörlerini bloke ederek şizofrenide görülen belirtileri azaltan bir ilaç.

Norepinefrin (NE): Katekolaminlerden biri; beyinde ve otonom sinir sisteminin sempatetik kısmında bulunan bir nörotransmitter.

Epinefrin: Katekolaminlerden biri; adrenal medullada salgılanan bir hormon; aynı zamanda beyinde nörotransmitter görevi de görür.

Fusarik asit: Dopamin-β-hidroksilaz enziminin aktivitesini baskılayan bir ilaç; dolayısıyla norepinefrin üretimini engeller.

ve bir de talamus bölgesinde yer alırlar. Noradrenerjik sisteme ait hücre gövdelerinin en önemlileri dorsal ponsta yerleşim gösteren lokus seruloustа başlarlar. Bu nöronların aksonları beyinde geniş bir alana projeksiyon gösterirler. Bölüm 8'de de göreceğimiz gibi, bu nöron aktivasyonlarının yarattığı bir etki de dikkatin artırılmasıdır—çevredeki olaylara karşı farkındalığın artırılması.

Çeşitli ilaçlara karşı duyarlılıklarına göre farklılık gösteren birçok noradrenerjik reseptör tipi bulunmaktadır. Aslında norepinefrinin yanı sıra epinefrine de (adrenalin) duyarlı olmaları nedeniyle bunlar *noradrenerjik* reseptörler yerine daha çok *adrenerjik* reseptörler olarak adlandırılırlar. Merkezi sinir sistemindeki nöronlar β_1- ve β_2-adrenerjik reseptörlerin yanı sıra α_1- ve α_2-adrenerjik reseptörlere de sahiptirler. Bu dört reseptör tipinin tümü beyin dışındaki diğer çeşitli organlarda da bulunurlar ve katekolaminlerin merkezi sinir sistemi dışında gösterdikleri hormonal etkilerden sorumludurlar. Beyinde tüm otoreseptörler α_2 tipte gibi gözükmektedirler. **İdazoxan** ilacı α_2 otoreseptörleri bloke ederek bir agonist gibi davranır. Tüm adrenerjik reseptörler, ikinci mesajcıların üretimini kontrol eden G proteinlere bağlı olduklarından metabotropik bir yapıdadırlar.

ŞEKİL 4.10

Serotonin Biyosentezi (5-Hidroksitriptamin ya da 5-HT)

Triptofan

↓ (Enzim)

5-hidroksitriptofan (5-HTP)

↓ (Enzim)

5-hidroksitriptamin (5-HT ya da serotonin)

Serotonin

Üçüncü monoamin transmitter olan serotonin (aynı zamanda 5-HT ya da 5-hidroksitriptamin olarak da bilinir) deneysel açıdan oldukça fazla ilgi toplamıştır. Karmaşık davranışsal etkilere sahiptir. Serotonin, duygudurum kontrolü; iştah, uyku ve uyanıklık kontrolü ve de ağrının düzenlenmesi gibi rollere sahiptir. Serotonerjik nöronlar bir bakıma rüyaların kontrolünden de sorumludurlar.

Serotonin öncülü *triptofan* aminoasididir. Triptofan bir enzimle *5-HTP*'ye (5-hidroksitriptofan) dönüştürülür. Başka bir enzim de 5-HTP'yi 5-HT'ye (serotonin) dönüştürür. (Bkz *Şekil 4.10*). PCPA ilacı ise triptofanın 5-HTP'ye dönüşmesini engelleyerek bir serotonerjik agonisti olarak davranır.

Serotonerjik nöronlara ait hücre gövdelerinin çoğunluğu orta beyindeki rafe çekirdeğinde olmak üzere, ponsta ve medullada yer alan dokuz kümeden oluşurlar. Bu kümelerden en önemlileri dorsal ve mediyal rafe çekirdeklerinde bulunanlardır ve ben bu konuyu bu kümelerle sınırlandıracağım. *Rafe* kelimesi "kırışık" ya da "buruşuk" anlamına gelir ve rafe çekirdekleri de çoğunlukla beyin kökünün orta hattında ya da buna yakın bir yerde bulunurlar. Hem dorsal hem de median rafe çekirdekleri aksonlarını serebral kortekse yansıtırlar. Bunun yanı sıra, dorsal rafe nöronları bazal ganglionları canlandırırken median rafede bulunanlar hipokampusun bir parçası olan dentat girusu canlandırırlar.

Araştırmacılar tarafından birbirinden farklı en az dokuz serotonin reseptör tipi saptanmış olup, farmakologlar tarafından da birçok 5-HT reseptörü tipine karşı agonist ya da antagonist biçimde davranan ilaçlar keşfedilmiştir.

Serotonin geri alımını baskılayan ilaçlar ruh sağlığına ilişkin bozuklukların tedavisinde önemli bir yer tutarlar. Bunlardan en iyi bilineni olan **fluoksetin** (Prozac) depresyonun, bazı anksiyete bozukluklarının ve obsesif-kompulsif bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bozukluklar—ve bunların tedavileri—Bölüm 15'te tartışılmaktadır. Serotonin geri alımının yanı sıra serotonin salınımına da yol açan diğer bir ilaç **fenfluramin** ise obezite tedavisinde iştah kesici olarak kullanılmaktadır. Bölüm 11'de obezite başlığı altında ilaçlarla bu hastalığın tedavisinden bahsedilmektedir.

Halusinojenik ilaçların birçoğu etkilerini bazı serotonerjik geçişlerle etkileşerek gösterirler. **LSD** (liserjik asid dietilamid) bazı insanlarda hayret verici ve muhteşem olarak tanımladıkları algı bozulmalarına, bazı insanlar da ise korkutucu bulduktan bazı görsel algı bozukluklarına neden olur. Oldukça küçük dozlarda bile etkili olan bu ilaç ön beyinde yer alan postsinaptik 5-HT_{2A} reseptörlerinin doğrudan agonistidirler. Diğer bir ilaç, **MDMA** (metilendioksimetamfetamin) ise hem serotonerjik hem de noradrenarjik agonist etki göstererek halusinojenik etkilerin yanı sıra uyarıcı etkiye de sahiptir. Akrabası olan amfetamine benzer bir biçimde, MDMA (birçok kişi tarafından "ekstazi" olarak bilinir) noradrenerjik taşıyıcıların geriye doğru çalışmalarına ve dolayısıyla da NE salınımına ve geri alımının inhibisyonuna neden olur. İlacın uyarıcı etkisinden açık bir biçimde bu etki bölgesi sorumludur. MDMA aynı zamanda serotonerjik taşıyıcıların da geriye doğru

Lokus seruleus: Dördüncü ventrikül tabanında rostral ucun yakınında pons içerisinde yerleşim gösteren bir grup noradrenerjik hücre grubundan oluşan siyah-renkli bölge.

İdazoxan: Presinaptik noradrenerjik α_2 reseptörleri bloke etmesi yoluyla bir agonist gibi davranarak NE sentezi ve salınımını uyaran ilaç.

Serotonin (5-HT): Bir indolamin nörotransmitter; aynı zamanda 5-hidroksitriptamin olarak da bilinir.

PCPA: 5-HT sentezinde triptofan hidroksilaz aktivitesini baskılayan ilaç.

Fluoksetin: 5-HT geri alımını baskılayan ilaç.

Fenfluramin: 5-HT salınımını uyaran ilaç.

LSD: 5-HT2A resptörlerini uyaran ilaç.

MDMA: Noradrenerjik ve serotonerjik agonist olarak davranarak uyarıcı ve halusinojenik etkiler gösteren ilaç; aynı zamanda "ekstazi" olarak da bilinir.

çalışmalarına neden olarak halusinojenik etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Ne yazık ki araştırmalar sonucunda MDMA'nın serotonerjik nöronlara hasar vererek bilişsel defisitlere (eksikliklere-zararlara) neden olabildiği bulunmuştur.

Amino Asitler

Şimdiye dek bahsettiğim tüm nörotransmitterler nöronlar içerisinde sentezlenmektedirler: Kolinden asetilkolin, türozin aminoasitinden katekolaminler ve triptofan amino asitinden de serotonin sentezlenmektedir. Bazı nöronlar basit aminoasitleri nörotransmitter olarak kullanırlar. Aminoasitlerin tüm beyin hücreleri tarafından protein sentezinde de kullanılmaları nedeniyle, hangi aminoasitin nörotransmitter gibi davrandığını kestirmek zordur. Bununla birlikte, araştırmacılar memeli merkezi sinir sisteminde en az 8 aminoasidin nörotransmitter gibi davranabildiklerini düşünmektedirler. Bu bölümün girişinde gördüğümüz gibi, bunlardan özellikle üçünün MSS'de en yaygın bulunan nörotransmitterler olmaları nedeniyle ayrı bir öneme sahiptirler: Glutamat, gama-aminobütirik asit (GABA) ve glisin.

Glutamat

Glutamat ve GABA aminoasidlerinin en basit canlılarda bile bulunmaları nedeniyle birçok araştırmacı bunların ilk evrimleşen nörotransmitterler olduklarına inanmaktadırlar. Postsinaptik reseptörleri aktive ederek postsinaptik potansiyel oluşturtmalarının yanı sıra, aksonlar üzerinde doğrudan uyarıcı (glutamik asit) ve baskılayıcı (GABA) etkiler gösterirler; uyarılma eşiğini azaltarak ya da arttırarak genellikle aksiyon potansiyelinin oluşma sıklığını etkilerler. Doğrudan etki göstermeleri nedeniyle, bu maddelerin spesifik reseptör moleküllerinin evrimsel gelişimlerinden bile önce genel olarak düzenleyici etkilere sahip oldukları düşünülmektedir.

Glutamat, beyinde ve spinal kordda yer alan nörotransmitterlerin başında gelir. Bu nörotransmitter, hücrelerde geçirilen çeşitli metabolik süreçler sırasında üretilir. Hücrelerdeki diğer aktiviteleri bozmadan sentezini durdurmanın etkin bir yolu yoktur.

Araştırmacılar dört ana glutamat reseptör tipinin bulunduğunu keşfetmişlerdir. Bu reseptörlerden üçü iyonotropik olup adlarını uyarıldıkları dört suni ligandtan alırlar: **NMDA reseptörü, AMPA reseptörü** ve **kainat reseptörü**. Diğer glutamat reseptörü—**metabotropik glutamat reseptörü**—ise metabotropiktir (kuşkusuz!). Aslında en az yedi metabotropik glutamat reseptör alt tipinin bulunduğu düşünülmekle birlikte, bunlardan bazılarının presinaptik otoreseptör görevi gördüklerinin bilinmesinin dışında işlevleri hakkında bilinenler oldukça azdır. En yaygın görülen glutamat reseptörü AMPA reseptörüdür. Bir sodyum kanalına sahip olması nedeniyle bağlanma bölgesine glutamatın gelmesi sonucu EPSP'ler ortaya çıkar. Kainik asit ilacı tarafından uyarılan kainat reseptörü de benzer etkilere sahiptir.

NMDA reseptörünün bazı özel—ve de oldukça önemli—özellikleri vardır. Birbirinden farklı en az altı bağlanma bölgesine sahiptir: dördü reseptörün dışında, ikisi ise iyon kanalı ile birlikte derinde yerleşmişlerdir. Açılması halinde, NMDA reseptörleri tarafından kontrol edilen iyon kanalı hem sodyum hem de kalsiyum iyonlarının hücre içine girmelerine olanak sağlar. Bu her iki iyonun da içeriye doğru akmaları sonucu kuşkusuz bir depolarizasyon ortaya çıkar, ancak özellikle kalsiyum (Ca^{2+}) girişinin ayrı bir önemi vardır. Kalsiyum hücre içerisinde bulunan çeşitli enzimlere bağlanarak—ve onları aktive ederek—bir ikincil mesajcı görevi görür. Bu enzimler hücrenin biyokimyasal ve yapısal özellikleri üzerinde derin bir etki gösterirler. İlerde göreceğimiz gibi, sağladıkları önemli etkilerden birisi de, yeni oluşmuş anı bloklarının ortaya çıkmasını sağlayan sinaps karakteristiklerinin değiştirilmesidir. NMDA reseptörlerinin gösterdikleri bu etkilerden Bölüm 12'de daha ayrıntılı bir biçimde bahsedilmektedir. AP5 (2-amino-5-fosfonopentonat) ilacı NMDA reseptörünün üzerinde bulunan glutamat-bağlayıcı bölgeyi bloke ederek sinaptik plastisiteyi ve çeşitli öğrenme biçimlerini bozar.

Şekil 4.11'de bir NMDA reseptörüyle birlikte bağlanma bölgelerine ait şematik bir diyagram gösterilmektedir. Kuşkusuz glutamat bu bölgelerden birisine bağlanmaktadır, yoksa biz bunu glutamat reseptörü olarak adlandıramazdık. Ancak bununla birlikte, glutamat tek başına kalsiyum kanalını açamaz. Bunun için bir glisin molekülünün reseptörün dışında yerleşim gösteren glisin-bağlayıcı bölgeye

Glutamat: Bir amino asit; beyinde bulunan en önemli uyarıcı nörotransmitter.

NMDA reseptörü: Normalde $Mg2+$ iyonları tarafından bloke edilen bir kalsiyum kanalının kontrolünü sağlayan özelleşmiş bir iyonotropik glutamat reseptörü.

AMPA reseptörü: Bir sodyum kanalını kontrol eden iyonotropik glutamat reseptörü; AMPA tarafından uyarılmaktadır.

Kainat reseptörü: Bir sodyum kanalını kontrol eden iyonotropik glutamat reseptörü; kainik tarafından uyarılmaktadır.

Metabotropik glutamat reseptörü: Glutamata duyarlı bir metabotropik reseptör sınıfı.

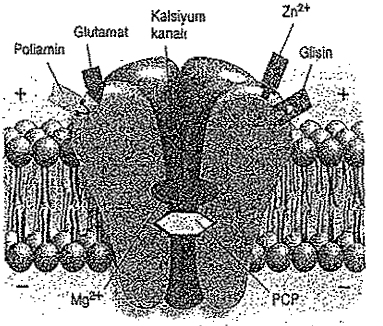
APS (2-amino-5-fosfonopentonat): NMDA reseptörleri üzerinde bulunan glutamat-bağlanma bölgesini bloke eden bir ilaç.

bağlanması gerekir. (bu iyon kanalının açılması için neden glisinin gerekli olduğunu hala anlamış değiliz—ki glisin merkezi sinir sisteminin bazı kısımlarında aynı zamanda baskılayıcı bir nörotransmitter görevi görmektedir. (Bkz *Şekil 4.11.*).

NMDA reseptörünün üzerinde bulunan bu altı bağlanma bölgesinden birisi alkole duyarlıdır. Bölüm 14'te de göreceğimiz gibi, araştırmacılar gerçekte bu bölgenin uzun-dönem alkol kullanımı sonrasında ani kesilmenin yarattığı oldukça tehlikeli nöbetlerden sorumlu olduğuna inanmaktadırlar. Diğer bir bağlanma bölgesi de halüsinojenik bir ilaç olan PCP'ye duyarlıdır (fensiklidin, aynı zamanda melek tozu olarak da bilinir). Bağlanma bölgesine tutunduğunda PCP bir dolaylı antagonist gibi davranarak iyon kanalından kalsiyum iyonu geçişini engeller. PCP, beyin tarafından üretilmeyen sentetik bir ilaçtır. Dolayısıyla, PCP-bağlanma bölgesinin doğal bir ligandı değildir. Ligandımın ne olduğu ve ne gibi işlevler sağladığı henüz bilinmemektedir.

ŞEKİL 4.11

NMDA Reseptörü: Bu şekilde NMDA reseptörüne ait bağlanma bölgeleri gösterilmektedir.



GABA

GABA (gama-aminobütirik asit), bir karboksil grubunun çıkarılmasını sağlayan bir enzim (glutamik asit dekarboksilaz ya da GAD) aracılığıyla glutamik asitten üretilir. Allilglisin adı verilen bir ilaç GAD etkisizleştirme aracılığıyla GABA sentezini engeller (Şekil 4.4, 2. basamak). GABA baskılayıcı bir nörotransmitter olup beyin ve spinal kord içerisinde geniş bir dağılıma sahip olduğu düşünülmektedir. İki GABA reseptörü saptanmıştır: $GABA_A$ ve $GABA_B$. $GABA_A$ reseptörü iyonotropik olup klorid kanalını kontrol ederken; $GABA_B$ reseptörü metabotropik olup potasyum kanalını kontrol eder.

Bildiğiniz gibi, beyin içerisinde nöronlar birbirine oldukça fazla biçimde bağlı haldedirler. İnhibitör sinapslar olmasaydı bu ara bağlantılar beyni oynak hale getirirlerdi. Nöronlar uyarıcı sinapslar aracılığıyla komşu nöronları uyaracak, bunlar da kendi komşularını uyaracak ve böylece bu durum beyin içerisinde birçok nöronun kontrolsüz bir biçimde ateşlendiği bir hal alana dek devam edecekti. Aslında bazı zamanlarda ortaya çıkabilen bu duruma *nöbet* adı verilmektedir (*Epilepsi*, nöbet oluşmasıyla karakterize bir nörolojik hastalıktır). Normalde, beyinde sayıları oldukça fazla olan GABA-salgılayıcı nöronlar tarafından baskılayıcı bir etki oluşturulmaktadır. Bazı araştırmacılar epilepsinin aslında GABA-salgılayıcı nöronların ya da GABA reseptörlerinin biyokimyalarında ortaya çıkan bir anormallik sonucu meydana geldiğini düşünmektedirler.

NMDA reseptörleri gibi, $GABA_A$ reseptörleri de karmaşık bir yapıya sahiptirler; birbirinden farklı en az beş bağlanma bölgesine sahiptirler. Başlıca bağlanma bölgesi kuşkusuz GABA içindir. Muskimol (ACh agonisti olan muskarinden türetilir) bu bölgeye doğrudan agonist etki gösteren bir ilaçtır (Şekil 4.4, 6. basamak). Diğer bir ilaç olan bikukuline, doğrudan agonist bir etki gösterek bu GABA-bağlayıcı bölgeyi bloke eder (Şekil 4.4, 7. basamak). Bu $GABA_A$ reseptörü üzerinde ikinci bir bölgeye trankilizan ilaç sınıfında yer alan benzodiazepinler bağlanırlar. Bu ilaçlar arasında anksiyete azaltıcı, uyku sağlayıcı, nöbet aktivitesinin baskılanması ve kas gevşetici özellikleri bulunan diazepam (Valium) ve klordiazepoksit (Librium) gibi ilaçlar sayılabilir. Üçüncü bölgeye barbituratlar bağlanırlar. Dördüncü bölgeye genel anestezi için kullanılan bazı steroidler bağlanırlar. Beşinci bölgeye Doğu Hindistan'da bulunan bir zehir olan pikrotoksin bağlanır. Bunun yanı sıra bu bölgelerden birisine de—muhtemelen benzodiazepin bağlanan bölgeye—alkol bağlanmaktadır (*Bkz Şekil 4.12.*).

Steroid bölgesine bağlanan barbiturratların yanı sıra benzodiazepinlerin tümü $GABA_A$ reseptör aktivitesini tetiklerler; dolayısıyla, bu ilaçların tümü dolaylı agonist görevi görürler. Benzodiazepinler oldukça fazla anksiyolitik ya da "anksiyete-çözücü" etki gösteren ilaçlardır.

PCP: Fensiklidin; NMDA reseptöründe bulunan PCP-bağlayıcı bölgeye bağlanarak dolaylı agonist etki gösteren bir madde.

GABA: Bir aminoasit; beyinde bulunan en önemli nörotransmitter.

Allilglisin: GAD aktivitesini baskılayarak GABA sentezini bloke eden bir ilaç.

Muskimol: $GABA_A$ reseptörü üzerinde bulunan GABA-bağlayıcı bölgeye bağlanarak doğrudan agonist etki gösteren bir madde.

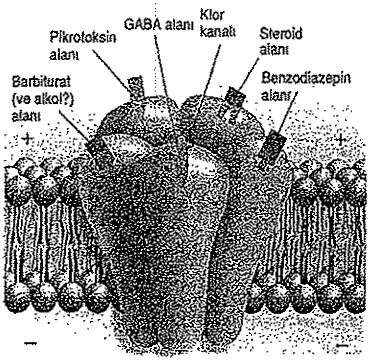
Bikukulin: $GABA_A$ reseptörü üzerinde bulunan GABA-bağlayıcı bölgeye bağlanarak doğrudan antagonist etki gösteren bir madde.

Benzodiazepin: Anksiyolitik ilaç kategorisinde yer alan bir ilaç; $GABA_A$ reseptörü üzerinde dolaylı agonist etki gösterir.

Anksiyolitik: Anksiyete-azaltıcı etki gösteren.

ŞEKİL 4.12

$GABA_A$ Reseptörü: Bu şekilde $GABA_A$ reseptörüyle birlikte bu reseptöre ait bağlanma bölgeleri gösterilmektedir.



Bunlar genellikle anksiyete bozukluklarına sahip insanların tedavisinde kullanılırlar. Bunun yanı sıra, bazı benzodiazepinler etkin birer uyku düzenleyicisiyken, diğer bir kısım ise bazı nöbet tiplerinin tedavisinde kullanılırlar.

Barbituratlar düşük dozlarda sakinleştirici etki gösterirler. Tedricen artan dozlarda da yürüme ve konuşma zorluğu, bilinç kaybı, koma ve ölüm gibi etkiler ortaya çıkmaya başlar. Her ne kadar veterinerler barbituratları bazen cerrahi anestezi için kullansalar da, bu ilaçların terapotik indeksleri—yani anestezinin sağlandığı doz ile beyinde solunum merkezinin baskılanması suretiyle öldürücü olabilecek doz arasındaki oran—oldukça düşüktür. Bu nedenle insanlarda cerrahi anestezi için bu ilaçlar nadiren kullanılırlar.

Pikrotoksin, benzodiazepinler ve barbituratlara zıt bir etki gösterirler. $GABA_A$ reseptör aktivitesini *baskılaması* nedeniyle dolaylı antagonist bir etkisi vardır. Yeterli derecede yüksek dozlarda bu ilaç nöbet oluşturabilir.

Normalde vücut içerisinde çeşitli steroid hormonlar üretülmekle birlikte, progesteronla (başlıca gebelik hormonu) ilişkili bazı hormonlar $GABA_A$ reseptörünün steroid-bağlayıcı bölgesine bağlanarak sakinleştirici ve anksiyolitik bir etki ortaya çıkarırlar. Bununla birlikte beyin Valium, barbiturat ya da pikrotoksin gibi maddeler üretemez. Peki bu bölgeler için doğal ligandlar nelerdir? Bugüne dek yapılan araştırmalar benzodiazepin-bağlanma bölgeleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bağlanma bölgeleri diğerlerine göre daha karmaşık bir yapıdadırlar. Bu bölgeler, reseptörü aktive eden ve dolayısıyla dolaylı agonist etki gösteren benzodiazepinler gibi ilaçlarla aktive edilebilirler. Bunun yanı sıra ters etki gösteren—reseptör aktivitesini baskılayarak dolaylı antagonist etki gösteren—bazı ilaçlar tarafından da aktive edilebilirler. Beyin muhtemelen benzodiazepin bağlanma bölgelerinde dolaylı agonist ya da antagonist etki gösteren doğal ligandları üretebilmektedir. Ancak yine de bu tür bir kimyasal şimdiye dek tanımlanamamıştır.

Peki $GABA_B$ reseptörü hakkında neler söylenebilir? Bir G proteinine bağlı şekilde bulunan bu reseptör hem bir postsinaptik reseptör hem de bir presinaptik otoreseptör görevi görürler. Bir $GABA_B$ reseptör agonisti olan baklofen bir kas gevşeticidir. CGP 335348 adındaki başka bir ilaç ise antagonist etki gösterir. $GABA_B$ reseptörlerinin etkinleştirilmesi sonucunda potasyum kanalları açılarak hiperpolarizan baskılayıcı postsinaptik potansiyeller ortaya çıkar.

Glisin

Bir aminoasit olan *glisin*, spinal kord ile beynin alt bölgelerinde bir baskılayıcı nörotransmitter etkisi gösterir. Biyosentetik yolları hakkında bilinenler oldukça azdır; birçok yol olası gibi gözükse de nöronların aslen nasıl glisin ürettikleri bilinmemektedir. Tetanoz (kazıklı humma) bakterisi tarafından glisinin (ve ayrıca GABA'nın) salınmasını engelleyen bir kimyasal üretilir; sinapslardaki bu baskılayıcı etkinin ortadan kalkması sonucunda kaslar sürekli kasılmaya başlar.

Glisin reseptörü iyonotropik bir reseptör olup bir klorid kanalını kontrol eder. Dolayısıyla aktive olduğunda baskılayıcı bir postsinaptik potansiyel meydana gelir. Hindistan'da yetişen *Strchnos nux vomica* isimli bir ağacın tohumlarında bulunan striknin isimli bir madde bir glisin antagonisti olarak davranır. Striknin oldukça toksik olup, çok düşük dozlarda bile nöbetler oluşturarak ölüme neden olur. Şimdiye dek spesifik glisin agonisti görevi gören herhangi bir madde bulunamamıştır.

Glisin: Bir aminoasit; spinal kord ile beynin alt kısımlarında etki gösteren önemli bir nörotransmitter.

Striknin: Bir doğrudan glisin reseptör antagonisti.

Peptidler

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda merkezi sinir sisteminde bulunan nöronlardan çeşitli peptidlerin salındığı keşfedilmiştir. Peptidler, birbirine peptid bağıyla

bağlı iki ya da daha fazla aminoasitten oluşurlar. Bugüne değin çalışılmış olan tüm peptidler öncü moleküllerinden üretilmişlerdir. Bu öncüller, özel enzimler tarafından parçalara ayrılmış büyük polipeptidlerdirler. Nöronlar hem bu polipeptidleri hem de bunları doğru yerlerinden parçalayabilen enzimleri üretirler. Bu polipeptidlerin uygun kısımları korunarak geri kalan kısımlar yıkıma uğratılır. Peptid sentezinin hücre gövdesi içinde gerçekleşmesi nedeniyle bu kimyasalların terminal uçlara aksoplazmik transport aracılığıyla ulaştırılmaları gerekir.

Peptidler sadece presinaptik membran değil, tüm terminal uç kısımlarından salınırlar; dolayısıyla sinaptik aralığa moleküllerin sadece bir kısmı salınır. Geriye kalanlar büyük olasılıkla çevrede bulunan diğer hücre reseptörleri üzerine etki gösterirler. Peptidler salındıklarında enzimler tarafından yıkıma uğrarlar. Peptidler geri alınma ve geri dönüştürülme gibi mekanizmalara sahip değildirler.

Nöronlar tarafından birbirinden farklı çeşitli peptid tipleri salınır. Her ne kadar birçoğu nöromodülatör görevi gösterseler de, bazıları nörotransmitter gibi hareket ederler. En iyi bilinen peptid ailelerinden birisi de **endojen opioidlerdir** (*Endojen* "kendi içinde üretilen"; *opioid* ise "opium gibi" anlamındadırlar). Yıllar önce opiyatların (opiyum, morfin ve eroin gibi ilaçların) beyin üzerine doğrudan etki göstererek ağrıyı azalttıkları bulunmuştur (*Opioid* teriminin endojen kimyasallara, *opiyat* teriminin ise ilaçlarla ilişkili olduğuna dikkat edin). Pert, Snowman ve Snyder (1974), opiyatlara yanıt veren özelleşmiş reseptörlere sahip lokalize bir beyin bölgesinin bulunduğunu keşfetmişlerdir. Opiyat reseptörünün keşfinden sonra, diğer bilim adamları tarafından (Terenius ve Wahlström, 1975; Hughes ve ark., 1975), bu reseptörlere ait doğal bir ligand olan enkefalinler (Yunanca *enkefalos* "kafa içinde") keşfedilmiştir. Şimdilerde ise, üç büyük peptid öncülünden birisi tarafından sentezlenen enkefalinlerin, bir endojen opioid ailesinin iki üyesi oldukları artık bilinmektedir. Bunun yanı sıra, en az üç tip opiyat reseptörü tipinin bulunduğu da bilinmektedir: μ (mü) δ (delta) ve κ(kappa).

Opiyat reseptörleri uyarıldıklarında çeşitli nöral sistemler aktive olurlar. Bu sistemlerden birisi analjezi oluştururken, diğeri kaçma ve saklanma gibi türe-özgü korunma mekanizmalarını baskılar, bir diğeri ise koşullanma ("ödül") mekanizmasında yer alan nöronları uyarır. Son tanımlanan etki, opiyatların neden sıklıkla kötüye kullanıldıklarını açıklayan mekanizmadır. Nöronlardan endojen opiyat salınmasına neden olan durumlar Bölüm 7'de açıklanmış olup, opiyat bağımlılığına ilişkin mekanizmalar da Bölüm 16'da tartışılmaktadır.

Bugüne dek famakologlar tarafından opioid açısından nöral iletişimi etkileyen iki ilaç tipi geliştirilmiştir: Doğrudan agonistler ve antagonistler. Aralarında eroin (dihidromorfin) ve Perkodan (levorfanol) gibi ilaçların da bulunduğu birçok sentetik opiyat geliştirilmiş olup bunlar klinikte analjezik olarak kullanılmaktadırlar (Şekil 4.4. 6. basamak). Aynı zamanda birçok opiyat reseptör blokeri de geliştirilmiştir (Şekil 4.4. 7. basamak). Bunlardan birisi olan **naloksan** klinik olarak opiyat intoksikasyonunu geriye döndürmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu ilaç sayesinde aşırı doz eroin nedeniyle ölüm tehlikesi geçiren birçok bağımlının hayatı kurtulmuştur.

Endokrin bezlerden salınan birçok peptid yapıdaki hormon aynı zamanda beyinde de salınırlar ve nöromodülatör görevi görürler. Bazı durumlarda çevresel (periferal) ve santral peptidler de bazı işlevler görürler. Örneğin, sinir sistemi dışında anjiotonsin hormonu doğrudan böbrekler ve kan damarlarına etki ederek vücutta sıvı kaybını engellemeye yönelik çalışırken, bu hormon sinir sistemi içerisinde susama hissini veren nöral devreleri aktive ederek tamamlayıcı bir işlev gösterirler. Kan-beyin bariyerinin varlığı çoğu peptid hormonun genel dolaşımla beyin içerisinde bulunan hücre dışı sıvı dolaşımından ayrı tutulmasını sağlar. Böylece aynı peptid molekülü her iki bölgede birbirinden farklı etkiler ortaya çıkarır.

Beyinde üretilen birçok peptid, bundan sonraki bölümlerde tartışılacak olan ilginç davranışsal etkilere sahiptirler.

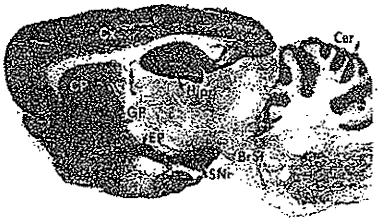
Endojen opioid: Beyinde salgılanarak opiyat görevi gören bir peptid sınıfı.

Enkefalin: Bir endojen opioid.

Naloksan: Opiyat reseptörlerini bloke eden bir ilaç.

ŞEKİL 4-3

Bir Sıçan Beynindeki Kanabinoid Reseptörler: Bu oto radyogramın oluşturulması için, THC reseptörlerine ait radyoaktif bir ligand içeren bir solüsyon içerisine beyin inkübe edilmiştir (Oto radyografiden bölüm 5'te bahsedilmiştir). (Br St = beyin kökü, Cer = serebellum, CP = kaudat çekirdek/putamen, Cx = korteks, EP = entopedünküler çekirdek, GP = globus pallidus, Hipp = hipokampus, SNr = substantia nigra)



Miles Herkenham'ın izniyle, Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü, Bethesda, M.D.

Lipidler

Lipitlerden köken alan çeşitli maddeler hücre içi ya da hücreler arası mesaj aktarımında görev alabilirler. Bunların en önemli ve en iyi bilinenleri arasında iki **endokanabinoid** ("endojen kannabis-benzeri maddeler") yer alır—marihuananın fizyolojik etkilerinden sorumlu olan aktif bileşene ait doğal reseptör ligandları. Matsuda ve ark. (1990), THC'nin (tetrahidrokannabiol, marihuananın aktif bileşeni) beynin belirli bölgelerindeki kanabinoid reseptörlerini uyardığını keşfetmişlerdir (Bkz *Şekil 4.13.*). Bugüne dek her ikisinin de metabotropik olduğu iki kanabinoid reseptör tipi keşfedilmiştir: CB_1 ve CB_2. Devane ve ark. (1992), ilk endokanabinoid maddeyi keşfetmişlerdir: **Anandamid** adını verdikleri bu lipit benzeri maddenin ismi Sanskrit bir kelime olan ananda ya da "büyük mutluluk" kelimesinden gelmektedir. Anandamid vücudun talebine göre sentezleniyor gibidir: Yani gerektiği kadarı üretilerek salınır, sinaptik veziküllerde depolanmazlar. CB_1 reseptörleri beyinde özellikle frontal korteks, anterior singulat korteks, bazal gangliyonlar, serebellum, hipotalamus ve hipokampusta bulunurlar. Bunlar nörotransmitter salınımının düzenlendiği glutamerjik, GABAerjik, asetilkolinerjik, noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik nöronların terminal uçlarında yerleşim gösterirler (Iversen, 2003). THC'nin düşük toksisite düzeyini açıklar bir biçimde beyin sapında CB_1 reseptör düzeyleri oldukça düşüktür. CB_1 reseptörleri **rimonabant** isimli ilaç tarafından bloke edilirler. CB_2 reseptörleri beyin dışında özellikle de immün sisteme ait hücrelerde yerleşim gösterirler.

THC analjezi ve yatıştırıcı etki yaparken, iştahı açar, kanser ilaçları nedeniyle ortaya çıkan bulantıyı azaltır, astım ataklarını azaltır, glokom hastalarında göz basıncını azaltır ve çeşitli motor bozuklukların belirtilerinde iyileşme sağlar. Diğer taraftan THC odaklanma ve belleği etkiler, görsel ve işitsel algı değişiklikleri ile zaman algısında bozukluklar yaratır. Marihuana kullanımı ile birlikte görülen kısa-süreli bellek bozukluklarının THC'nin hipokampusta yer alan CB_1 reseptörleri üzerine gösterdiği etki ile ortaya çıkukları düşünülmektedir. Endokanabinoidler, opiyatların koşullandırıcı etkileri açısından önemli bir rol üstlenmektedirler: CB_1 reseptörü üretilmesini engelleyen bir hedef mutasyon sonucunda morfinin koşullandırıcı etkilerini ortadan kaldırılırken, kokain, amfetamin ya da nikotin üzerinde bu mutasyonun herhangi bir etkisi yoktur (Cossu ve ark., 2001). Kanabinoidlerin bu etkilerinden Bölüm 16'da daha detaylı bir biçimde bahsedilmektedir.

THC'nin (ve tabii ki endokanabinoidlerin) analjezik bir etkiye sahip olduklarından az önce bahsetmiştim. Agarwal ve ark. (2007), THC'nin analjezik etkisini çevresel sinir sisteminde bulunan CB_1 reseptörlerini uyararak ortaya çıkardığını bulmuşlardır. Bunun yanı sıra, reçetesiz olarak satılabilen ve yaygın bir kullanıma sahip bir analjezik olan asetaminofen (parasetamol olarak da bilinir) de bu reseptörler üzerine etkilidir. Kana karışığında asetaminofen başka bir bileşiğe çevrilerek anandamidin öncülü olan araşidonik asitle birleşir. Bu bileşik CB_1 reseptörlerine bağlanıp aktive ederek ağrı duyusunu azaltır. Bir CB_1 antagonistinin uygulanması sonucunda ise asetaminofenin analjezik etkileri tamamen bloke edilebilir.

Endokanabinoid: Marihuananın etkin bileşiği olan THC'nin bağlandığı reseptörlerin lipid yapıdaki endojen ligandı.

Anandamid: İlk keşfedilen kanabinoid olup belki de içlerinde en önemli olan bileşiktir.

Rimonabant: Kanabinoid CB1 reseptörlerini bloke eden bir madde.

Adenozin: Riboz ve adenin moleküllerinin birleşmesi ile oluşan ve beyinde nöromodülatör etki gösteren bir nükleozid.

Nükleozidler

Nükleozid, bir molekül şeker ile bir pürin ya da pirimidin bazının birleşmesi sonucu ortaya çıkan moleküllerdir. Bu bileşiklerden birisi olan adenozin ise (riboz ve adenin birleşmesi sonucu ortaya çıkar) beyinde nöromodülatör görevi olan bir nükleozidtir.

Adenozinin glial hücrelerin yanı sıra, yakıt ya da oksijen depolarının azalması halinde nöronlar tarafından da salındığı açıkça bilinmektedir. Adenozin salınması sonucunda komşu kan damarlarının üzerinde yer alan reseptörler aktive olarak bunların genleşmesi sağlanır. Böylece kan akımının artırılması sonucunda bu bölgeye gerekli maddeler getirilir. Adenozin aynı zamanda birbirinden farklı en az üç reseptör tipi üzerinde etki göstererek bir nöromodülatör görevi de görür. Adenozinin tüm hücrelerde bulunması nedeniyle araştırmacılar bu kimyasalı bir nöromodülatör olarak salan nöronların izole etme konusunda henüz başarılı olamamışlardır. Dolayısıyla adenozinerjik nöronal devreler henüz tam olarak aydınlatılamamışlardır.

Adenozin reseptörlerinin nöral aktiviteyi baskılamaları nedeniyle, adenozin ve diğer adenozin reseptör agonistleri genellikle davranış üzerine baskılayıcı etkiler gösterirler. Aslında, Bölüm 8'de de göreceğimiz gibi, araştırmacılar adenozin reseptörlerinin uyku kontrolü açısından önemli bir rol üstlendiklerine inanmaktadırlar. Örneğin, beyinde adenozin miktarı uyanıklıkta artarken, uyku sırasında azalmaktadır. Aslında, uzamış uyanıklık sonrasında ortaya çıkan uykululuk halinin en önemli sebebi adenozin birikmesi olabilir. Oldukça yaygın kullanılan bir madde olan kafein adenozin reseptörlerini bloke ederek uyarıcı etkisini gösterir (Şekil 4.4, 7. basamak). Bu madde kahve, çay, kakao yaprakları ile diğer bitkilerde bulunan ve acı bir tada sahip olan bir alkaloiddir. Dünyanın birçok yerinde erişkin popülasyonunun çoğunluğu her gün kahve tüketmektedir—neyse ki belirgin bir zarar ortaya çıkmamaktadır.

Çözünür Gazlar

Yakın bir dönemde, araştırmacılar nöronların birbirleriyle haberleşmede en az iki çeşit basit, çözünür gaz kullandıklarını göstermişlerdir—nitrik oksit ve karbon monoksit. Bunlardan nitrik oksit (NO) özellikle dikkati en çok çeken gazdır. Nitrik oksit (nitröz oksit ya da gülme gazı ile karıştırmayın), belirli nöronlarda bulunan bir enzimin aktivitesi sonucunda üretilen çözünür bir gazdır. Araştırmacılar vücudun birçok yerinde ikincil mesajcı olarak NO kullanıldığını bulmuşlardır; örneğin, barsak duvarında yer alan kasların kontrolünde, metabolik olarak aktif halde beyin kan damarlarının genişlemesinde ve penil ereksiyonunu sağlayan kan damarlarındaki değişikliklerde yer almaktadır (Culotta ve Koshland, 1992). Bölüm 12'de de göreceğimiz üzere, öğrenme ile birlikte meydana gelen nöral değişiklikler açısından da önemli bir role sahiptir.

Şimdiye dek tartışılan nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin tümü (anandamid ve bir ihtimal adenozin hariç) sinaptik veziküllerde depolanırlar ve terminal uçlardan salınırlar. Nitrik oksit bir sinir hücresinin—dendritler de dahil olmak üzere—birçok yerinde üretildiği an salınır. Aslında tam olarak üretildiği hücreden hemen difüzyona uğrar. Membrana-bağlı reseptörleri aktive etmez ancak döngülü GMP adındaki bir ikincil mesajcının üretiminden sorumlu olan bir enzimi komşu hücrelere girerek aktive eder. Üretildikten birkaç saniye sonra nitrik oksit biyolojik olarak edilgin bileşiklerine çevrilir.

Nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz isimli bir enzimin etkinleştirilmesi sonucunda bir amino asit olan arjininden üretilir. Bu enzim ise L-NAME (nitro-L-arjinin metil ester) adındaki bir ilaç tarafından etkisizleştirilebilir (Şekil 4.4, 2. basamak).

Hiç kuşkusuz sildenafil (daha çok Viagra olarak bilinir) adındaki erkeklerde sertleşme yitimi—penil ereksiyonunu sürdürme zorluğu—ilacı duymuşsunuzdur. Daha önceden de gördüğümüz gibi, nitrik oksit fizyolojik etkilerini döngülü GMP üretimi aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Her ne kadar nitrik oksitin ömrü sadece birkaç saniye olsa da, döngülü GMP daha uzun ömürlüdür ancak bir enzim tarafından yıkıma uğrar. Sildenafil molekülleri bu enzime bağlanarak döngülü GMP'nin daha yavaş bir biçimde yıkılmasını sağlar. Sonuçta ereksiyon süresi uzatılır (Bu yolla sildenafil vücudun diğer kısımlarına da etki etmekte ve yüksek irtifa hastalığı ile diğer vasküler hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır).

Kafein: Adenozin reseptörlerini bloke eden bir madde.

Nitrik oksit (NO): Sinir sisteminde yer alan hücreler tarafından üretilen ve hücreler arası iletişimde rolü olan bir gaz.

Nitrik oksit sentaz: Nitrik oksit sentezinden sorumlu enzim.

TABLO 4.3 Bu Bölümde Anlatılan İlaçlar

Nörotransmitter	İlaç İsmi	İlacın Etkisi	Sinaptik Geçiş Üzerine Etkisi
Asetilkolin (ACh)	Botulinum toksini	ACh salınımını bloke eder	Antagonist
	Karadul örümceği zehri	ACh salınımını uyarır	Agonist
	Nikotin	Nikotinik reseptörleri uyarır	Agonist
	Kürar	Nikotinik reseptörleri bloke eder	Antagonist
	Muskarin	Muskarinik reseptörleri uyarır	Agonist
	Atropin	Muskarinik reseptörleri bloke eder	Antagonist
	Neostigmin	Asetilkolinesteraz inhibisyonu yapar	Agonist
Dopamin (DA)	L-DOPA	DA sentezini kolaylaştırır	Agonist
	AMPT	DA sentezini baskılar	Antagonist
	Rezerpin	Sinaptik veziküllerde DA depolanmasını baskılar	Antagonist
	Klorpromazin	D_2 reseptörlerini bloke eder	Antagonist
	Kokain, metilfenidat	DA geri alımını bloke eder	Agonist
	Amfetamin	DA salınımını uyarır	Agonist
	Deprenil	MAO-B blokajı yapar	Agonist
Norepinefrin (NE)	Fusarik asit	NE sentezini baskılar	Antagonist
	Rezerpin	Sinaptik veziküllerde NE depolanmasını baskılar	Antagonist
	İdazoksan	α_2 reseptörleri bloke eder	Agonist
	MDMA, amfetamin	NE salınımını uyarır	Agonist
Serotonin (5-HT)	PCPA	5-HT sentezini bloke eder	Antagonist
	Rezerpin	Sinaptik veziküllerde 5-HT depolanmasını baskılar	Antagonist
	Fenfluramin	5-HT salınımını uyarır	Agonist
	Fluoksetin	5-HT geri alımını baskılar	Agonist
	LSD	5-HT_{2A} reseptörlerini uyarır	Agonist
	MDMA	5-HT salınımını uyarır	Agonist
Glutamat	AMPA	AMPA reseptörünü uyarır	Agonist
	Kainik asit	Kainat reseptörünü uyarır	Agonist
	NMDA	NMDA reseptörünü uyarır	Agonist
	AP5	NMDA reseptörünü bloke eder	Antagonist
GABA	Alilglisin	GABA sentezini baskılar	Antagonist
	Muskimol	GABA reseptörlerini uyarır	Agonist
	Bikukulin	GABA reseptörlerini bloke eder	Antagonist
	Benzodiazepin	Doğrudan GABA agonisti şeklinde davranır	Agonist
Glisin	Striknin	Glisin reseptörlerini bloke eder	Antagonist
Opioidler	Opiyatlar (morfin, eroin, vb.)	Opiyat reseptörlerini uyarır	Agonist
	Naloksan	Opiyat reseptörlerini bloke eder	Antagonist
Anandamid	Rimonabant	Kanabinoid CB_1 reseptörlerini bloke eder	Antagonist
	THC	Kanabinoid CB_1 reseptörlerini uyarır	Agonist
Adenozin	Kafein	Adenozin reseptörlerini bloke eder	Antagonist
Nitrik oksit (NO)	L-NAME	NO sentezini baskılar	Antagonist

Ara Özet

Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler

Sinir sisteminin yapısında, her birisi için etkileşime girebileceği özel-leşmiş bir reseptörü bulunan çeşitli nörotransmitterler vardır. Üzerinde en çok çalışılan nörotransmitterler dopamin, norepinefrin ve 5–hidroksitriptamin (serotonin) bileşikleridir. Bu nörotransmitterlerin sentezi ise bir dizi enzim tarafından kontrol edilmektedir. Birçok amino-asit aynı zamanda nörotransmitter görevi de görür ki bunlardan en önemlileri glutamat (glutamik asit), GABA ve glisindir. Glutamat uyarıcı bir nörotransmitter iken; diğerleri baskılayıcı görevi görmektedirler.

Peptid nörotransmitterler yapılarında aminoasit zincirleri barındırırlar. Proteinler gibi peptidler de kromozomlar tarafından kodlanan dizilere uygun olacak bir biçimde ribozomlarda sentezlenirler. Sinir sisteminde bulunan peptid sınıflarından en iyi bilinenleri arasında opiyum ve eroine benzer etkilere sahip olan endojen opioidler bulunmaktadır. Bir lipidin kimyasal mesajcı görevi gördüğü düşünülmektedir; CB1 kanabinoid reseptörünün endojen ligandı olan anandamid. Sinaptik geçiş üzerine baskılayıcı etkiler gösteren bir nükleozid olan adenozin beyin nöronları ve glial hücreler tarafından salınır. Bunun yanı sıra, iki çözünür gaz—nitrik oksit ile karbon monoksit—üretildikleri hücreden difüzyona uğrayarak komşu hücrelerde ikincil mesajcı üretimini tetikleyebilir.

Bu bölümde çeşitli ilaçlardan ve bunların oluşturduğu etkilerden bahsedilmiştir. Sizin için kolaylık sağlanması amacıyla bunlar ***Tablo 4.3***'te özetlenmişlerdir.

SON SÖZ Bir Trajedi Sonucunda Elde Edilen Yararlı İpuçları

MPTP'nin beyne hasar verdiğinin ve Parkinson hastalığı belirtilerine neden olduğunun anlaşılması ile birlikte hemen harekete geçen araştırmacılar bu hastalıkla ilgilenmeye başlamışlardır (Yakın bir dönemde U.S. Ulusal Sağlık Birliği tarafından yönetilen bir site olan PubMed'i araştırdığım sırada MPTP ile ilişkili 3780 bilimsel yayına rastladım). Bu sürecin ayrıntılarını çalışabilmem için attığım ilk adım bu ilacın laboratuvar hayvanları üzerine aynı etkiyi gösterip göstermediğini bulmaktı. İşe yaradı; Langston ve Ballard (1984), sincap (squirrel) maymunlarında yaptıkları çalışmalarında tekrarlı MPTP enjeksiyonlarının parkinson benzeri belirtilere neden oldukları ve bu belirtilerin L-DOPA tedavisiyle geriye döndürülebileceğini bulmuşlardır. Aynı zamanda bu araştırmacıların umut ettikleri gibi hayvan beyinlerinin incelenmesi sonrasında dopamin-sekrete eden substantia nigra nöronlarında seçici bir kayıp olduğu doğrulanmıştır.

MPTP'nin tek başına nöral hasar oluşturmadığı; bunun yerine ilacın glial hücrelerde bulunan bir enzim tarafından MPP+ isimli başka bir maddeye çevrildiği bulunmuştur. Bu kimyasal, dopamin-sekrete eden nöronlar tarafından terminal uçlardan dopamin salınımını engelleyen geri alım mekanizmaları aracılığıyla içeri alınmaktadır. MPP+ bu hücrelerin mitokondrilerinde birikerek besin maddelerini metabolize edebilme yeteneklerini kısıtlamakta, dolayısıyla bu hücrelerin ölümüne neden olmaktadır (Maret ve ark., 1990). MPTP'yi MPP+'ye çeviren enzim ise, sizin de bildiğiniz gibi terminal uçlarda bu maddenin aşırı miktarlarda bulunması halinde etkisizleştirilmelerinden sorumlu olan monoamin oksidazın ta kendisidir. Farmakologların MAO baskılayıcıları geliştirmiş olmaları nedeniyle, Langston ve arkadaşları bu ilaçlardan birisinin (paragilin) MPTP'nin MPP+'ye çevrilmesi sonucu ortaya çıkan toksik etkilerden sincap maymunlarının korunup korunmayacaklarını ortaya çıkarmaya karar vermişlerdir (Langston ve Ballard, 1984). İşe yaramış; MAO enziminin paragilin tarafından baskılanması nedeniyle MPTP enjeksiyonları sonucunda herhangi bir etki ortaya çıkmamıştır.

Bu sonuçlar araştırmacıları MAO baskılayıcılarının belki de Parkinson hastalığına sahip hastalarda dopamin-salgılayan nöronların dejenerasyonlarını engelleyebileceklerini düşünmeye itmiştir. Parkinson hastalığının MPP+ nedeniyle ortaya çıkabileceği kimse düşünmemiş, bunun yerine başka toksinlerin var olabileceği düşünülmüştür. Epidemiyologlar Parkinson hastalığının oldukça endüstrileşmiş ülkelerde daha yaygın olduğunu, dolayısıyla bu bölgelerde üretilen çevresel toksinlerin beyin hasarından sorumlu olabileceklerini bulmuşlardır (Tanner, 1989; Veldman ve ark., 1998). Şans eseri çeşitli birçok MAO baskılayıcıları test edilmiş ve insanlarda kullanımları açısından onaylanmıştır. Bunlardan birisi olan deprenil isimli ilacın test edilmesi sonucunda nörolojik belirtilerdeki ilerlemeyi yavaşlattığı gösterilmiştir (Tetrud ve Langston, 1989).

Bu çalışmanın bir sonucu olarak, birçok nörolog Parkinson hastalığına sahip hastaları, özellikle de hastalığın erken evrelerinde deprenil ile tedavi etmektedir. Daha yakın dönemde yapılan çalışmalarda deprenilin bağımsız bir biçimde dopaminerjik nöronları korumadığı saptanmıştır, ancak araştırmacılar halen daha uzun nöronları koruyucu etkiler gösteren başka ilaçları geliştirmeye çalışmaktadırlar.

Anahtar Kavramlar

PSİKOFARMAKOLOJİ İLKELERİ

1. Farmakokinetikler, ilaçların absorbe edilme, vücut içerisinde dağılma, metabolize olma ve atılma süreçlerinden oluşmaktadır.
2. İlaçlar birbirinden farklı çeşitli birçok etki bölgesine ve etkiye sahip olabilirler. Bir ilacın etkinliği ise bir miktar ilacın ortaya çıkarmış olduğu etkinin büyüklüğüdür.
3. İlacın terapotik indeksi o ilacın güvenlik aralığıdır: Etkin bir doz ile toksik yan etkilerin gözlendiği fark.
4. Bir ilacın tekrarlı hallerde uygulanması sonucunda sıklıkla tolerans ortaya çıkarken ilacın kesilmesi halinde yoksunluk belirtileri meydana gelir. Bazen, tekrar ilaç uygulaması sonucu duyarlılaşma da ortaya çıkabilir.
5. Araştırmacılar plasebo etkileri hem insanlarda hem de laboratuvar hayvanlarında çalışmalıdırlar.

İLAÇ ETKİ BÖLGELERİ

6. Sinaptik geçiş basamaklarının her birisinin arasına bir ilaç girebilirken, bunlardan bazılarının gerçekleşmesi kolaylaştırılabilir. Bu basamaklar arasında nörotransmitter sentezi, sinaptik veziküllerde depolanma, salınma, postsinaptik ve presinaptik reseptör etkinleştirilmeleri ile geri alım ya da enzimatik deaktivasyon ile postsinaptik potansiyellerin sonlandırılması gibi basamaklar vardır.

NÖROTRANSMİTTERLER VE NÖROMODÜLATÖRLER

7. Nöronlar, asetilkolin, monoaminler (dopamin, norepinefrin ve 5-HT), aminoasitler (glutamik asit, GABA ve glisin), çeşitli peptidler, lipidler, nükleozidler ve çözünür gazlar gibi bir dizi kimyasalı nörotransmitter olarak kullanabilirler.

Önerilen Kaynaklar

Cooper, J. R., Bloom, F. E., and Roth, R. H. The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 8th ed. New York: Oxford University Press, 2002.

Grilly, D. M. Drugs and Human Behavior, 5th ed. Boston: Allyn and Bacon, 2005.

Meyer, J. S., and Quenzer, L. F. Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2005.

Ek Kaynaklar

Bu bölümde yer alan materyal konusunda ek gözden geçirme ve pratik yapma açısından www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin. MyPsychKit ile birlikte test pratikleri yapabilir ve gözden geçirmenize yardımcı olacak ihtiyacınıza göre düzenlenmiş kişisel bir çalışma planı elde edebilirsiniz. Bunun yanı sıra düzinelerce animasyon, öğretici materyal ve internet adresi de mevcuttur. Ayrıca isterseniz bu kitabın interaktif elektronik versiyonunu da gözden geçirebilirsiniz. MyPsychKit için kayıt olmanız gerekmektedir. Ayrıntılar için www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin.

Bölüm 5

Araştırmanın Yöntem ve Stratejileri*



- Deneysel Ablasyon
  - Beyin Lezyonlarının Ortaya Çıkarılması
  - Stereotaksik Operasyon
  - Histolojik Yöntemler
  - Sinirsel Bağlantıların Takibi
  - Canlı İnsan Beyninin Yapısını İncelemek
- Sinirsel Faaliyetlerin Kaydedilmesi ve Uyarılması
  - Sinirsel Faaliyetlerin Kaydedilmesi
  - Beynin Metabolik ve Sinaptik Faaliyetlerinin Kaydı
  - Sinirsel Aktiviteleri Harekete Geçirmek
- Nörokimyasal Yöntemler
  - Belirli Nörokimyasalları Üreten Sinirleri Bulmak
  - Belirli Reseptörlerin Yespiti
  - Beyinde Salgılanan Kimyasalları Ölçmek
- Genetik Yöntemler
  - İkizler Üzerinde Yapılan Çalışmalar
  - Evlatlık Edinilen Çocuklar Üzerinde Yapılan Çalışmalar
  - Hedeflenen Mutasyonlar
  - Antisens Oligonükleotidler

ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Deneysel ablasyonun araştırma yöntemlerinin açıklanması: Bu prosedürün gerekçesi, beyin fonksiyonu ve davranış arasındaki ayırım ve beyin lezyonunun ortaya çıkarılması.
2. Stereotaksik operasyonun kullanılması ve açıklanması.
3. Beynin bölümleri üzerinde inceleme yapılması için beynin korunması, bölümlere ayrılması ve boyanması için araştırma yöntemlerinin açıklanması.
4. Canlı insan beyninin yapısının incelenmesi; merkeze giden (duyuşsal) ve merkezden gelen (motor) sinirleri izlemek için araştırma yöntemlerinin açıklanması.
5. Beynin sinirsel ve metabolik faaliyetlerinin nasıl kayıt altına alındığının açıklanması.
6. Beynin sinirsel faaliyetlerinin elektriksel ve kimyasal olarak nasıl uyarıldığının açıklanması.
7. Belirli nöro kimyasalları ve bu kimyasalları üreten nöronları, bunlara tepki veren reseptörleri tespit etmeye yarayan araştırma yöntemlerinin açıklanması.
8. Sinir sisteminin gelişmesini ve davranışını etkileyebilecek genetik faktörlerin tanımlanmasına yönelik araştırma tekniklerinin açıklanması.
9. Hedeflenmiş değişimlerin kullanımının ve beyindeki belirli nöron takımlarının işlevlerinin incelenmesinde antisens oligonükleotid yönetiminin açıklanması.

* Çeviren: Uzman Pedagog Elif KOCA

ÖN SÖZ Kalp İyileşti, Beyin Hasar Gördü

Bütün hayatı boyunca Bayan H. aktifti. Hiçbir zaman özellikle atletik olmadı; ama gençlik dönemlerinde o ve kocası çocuklarını da yanlarına alarak sık sık yürüyüşe ve kamp yapmaya giderlerdi. Çocukları evden ayrıldıktan sonra da yürüyüş yapmaya ve bisiklet sürmeye devam ettiler. O 60 yaşındayken kocası vefat etti, ve her ne kadar bisiklet kullanmadıysa da bahçe işleriyle uğraşmaktan ve arkadaşlarıyla çevrede gezinti yapmaktan keyif aldı.

Birkaç yıl sonra Bayan H bahçesini kazarken birden göğsünde şiddetli bir ağrı hissetti. Kalbi bir el tarafından sıkılıyormuş gibi hissetti. Nefesi daraldı ve küreğini düşürdü. Ağrı sol omuzundan koluna doğru indi. Bu dehşet verici bir histi, kalp krizi geçiriyor olduğuna ve öleceğine emindi. Her nasılsa, birkaç dakika sonra ağrısı dindi ve yavaşça evine doğru yürüdü.

Doktoru onu tedavi etti ve bazı testler uyguladı ve sonra ona kalp krizi geçirmediğini anlattı. Acısının sebebi kalbe giden kan akışının yetersiz olmasından kaynaklanan göğüs ağrısıydı. Koroner atardamarlarından bazıları kolestrol içeren birikintiler nedeniyle kısmen tıkanmıştı (ateroskleratik plak oluşumu). Bahçede çalışırken harcadığı efor kalp atış hızının artmasına neden olmuş ve bunun sonucunda kalp kasının metabolik faaliyeti de yükselmişti. Tıkalı olan atardamarları artık ihtiyaca cevap veremiyordu. Doktoru kendisini fazla yormamasını ve başka bir nöbet gelecek olursa vermiş olduğu nitrogliserin tabletlerinden birini dilinin altına koymasını tembih etti.

Bayan H. bahçede çalışmayı bıraktı fakat arkadaşlarıyla çevrede gezinti yapmayı sürdürdü. Daha sonra, bir akşam yatmaya hazırlanmak için yukarı çıktığı esnada kalbinde şiddetli bir ağrı hissetti. Zorlukla nitrogliserin tabletlerinin bulunduğu banyodaki dolaba ulaşmaya çalıştı. El yordamıyla ilacını aradı, bir tablet çıkardı ve dilinin altına yerleştirdi. Tablet çözündükçe ve gliserin kanına karıştıkça göğsündeki gerginliğin geçtiğini hissetti ardından yatağına attı kendini.

Bir sonraki yıl Bayan H. nin ağrılarının sıklık ve şiddeti arttı. En sonunda doktorunun önerdiği bir uzman kendisine koroner atardamar baypası uygulanmamasını öngördü. Bayan H. seye seve kabul etti. Ameliyat esnasında Dr. G Bayan H. nin iki koroner atardamarını bacağından aldığı damar bölümleriyle değiştirdi. Uygulama esnasında cerrahın atardamarın hastalıklı bölümünü kesip alabilmesi ve büyük bir özenle değişim yaptığı yerleri dikebilmesi için yapay bir kalp kan pompalama görevini devraldı.

Birkaç gün sonra Dr.G hastasını odasında ziyaret etti. "Kendinizi nasıl hissediyorsunuz Bayan H.?" "Kendimi iyi hissediyorum" dedi, "fakat görmeyle ilgili sorun yaşıyorum. Her şey çok karışık görünüyor ve kafam çok karışık. Ben..."

"Endişelenmeyin." diyerek sözünü kesti doktor. "Bunun gibi ciddi bir ameliyat sonrasında kendinizi garip hissetmeniz gayet normal. Test sonuçlarınız iyi görünüyor, göğüs ağrınızın devam edeceğini sanmıyoruz. Yıllar boyunca iyi olacaksınız." Bayan H'ye gülümsedi ve odadan ayrıldı.

Fakat Bayan H.nin görme problemi ve kafa karışıklığı normale dönmedi. Cerrahın söyledikleri başarılı bir sonuç elde ettiklerini gösterse de aile doktorları yanlış bir şey olduğunu fark etti ve nöropsikiyatrist Dr. J'ye cerrahın raporunu değerlendirmesini rica etti; korkuları doğru çıktı, Bayan H'de Balint sendromu vardı. Bayan H. görebiliyordu fakat göz hareketlerini kontrol edemiyordu. Sadece kısa süreli, bölük pörçük görüntüler görebildiği için dünya kafasını karıştırmaya devam ediyordu. Artık okuyamıyor, önündeki nesneleri tanımlayamıyor ve eliyle kavrayamıyordu. Kısaca, görme yetisi neredeyse kullanılamaz haldeydi. Kalbi iyi durumdaydı, fakat bundan sonra başkalarının kendisine bakacağı bir klinikte yaşamak zorundaydı.

Davranış fizyolojisinin araştırması bilim adamlarının fizyoloji, nöroanatomi, biyokimya, psikoloji, endokrinoloji ve histoloji gibi disiplinlerdeki çabalarını kapsar. Davranışsal sinir bilimi projesini sürdürmek birçok deneysel teknik üzerinde yetkinlik gerektirir. Çünkü farklı uygulamalar sıklıkla çelişkili sonuçlar ortaya koyar, araştırmacılar uyguladıkları yöntemlerin avantajları ve sınırlandırmalarına aşina olmalıdır. Bilimsel araştırma doğa hakkında sorular sormayı gerektirir. Sormayı düşündüğümüz soruyu sormadığımızı fark edinceye kadar çoğu kez şaşırıcı bir cevap alırız. İleride de göreceğimiz gibi davranışın fizyolojisi hakkındaki en iyi sonuçlara tek deneyle değil meseleye farklı yöntemlerle yaklaşan sonuçlarını karşılaştırmamızı sağlayan araştırma programıyla ulaşılır.

Araştırmacı için bir dizi muazzam ve şaşırıcı araştırma yöntemi mevcuttur. Eğer sadece kataloglarını sunacak olsam bundan sıkılmanız ya da içinde kaybolmanız

sürpriz olmaz. Bunun yerine, sadece en önemli ve daha çok kullanılan uygulamaları size sunacağım. Bu yolla çeşitli araştırma yöntemlerinin sağladığı bilgi türlerini görmek, avantaj ve dezavantajlarını anlamak daha kolay olacaktır. Ayrıca bu yol araştırmacıların bir deneyin sonuçlarını takip ederken başka bir deneyi tasarlama ve gerçekleştirmekte kullandıkları yöntemleri açıklamama izin verecek.

Deneysel Ablasyon

Beynin işlevlerini incelemekte kullanılan en önemli araştırma yöntemlerinden bir tanesi beynin bölümlerini tahrip etmeyi ve hayvanın bir sonraki davranışını değerlendirmeyi içerir. Bu yönteme **deneysel ablasyon** adı verilir. Birçok durumda deneysel ablasyon beyin dokusunun çıkarılmasını kapsamaz, bunun yerine araştırmacı bazı beyin dokularını tahrip eder ve yerinde bırakır. Deneysel ablasyon sinir biliminde kullanılan en eski yöntemdir ve günümüzde hala kullanılmaktadır.

Beyin Tahribinin Davranışsal Etkilerinin Değerlendirilmesi

Lezyon yara ya da zedelenmedir, ve beynin bir bölümünü tahrip eden araştırmacı bunu her zaman *beyin lezyonu* olarak adlandırır. Beynin bir bölümünün tahrip edildiği ve hayvan davranışının sonradan görüldüğü deneylere **lezyon çalışmaları** adı verilir. Beynin bir bölgesinin işlevinin o bölge hasara uğradıktan sonra hayvanın bir daha sergileyemediği davranışlardan anlaşılması lezyon çalışmalarının temelidir. Örneğin, eğer beynin bir bölümü tahrip edildikten sonra hayvan görüş yeteneği gerektiren bir görevi artık yerine getiremiyorsa bu olaydan hayvanın kör olduğunu ve hasar gören bölgenin görme yetisi üzerinde rol oynadığı sonucunu çıkartabiliriz.

Sadece lezyon çalışmalarından ne öğrenebiliriz? Amacımız beynin farklı bölgeleri tarafından ne gibi işlevlerin yerine getirildiğini öğrenmek ve sonrasında bu işlevlerin belirli davranışları hayata geçirmek için nasıl bir araya geldiklerini anlamaktır. Beyin fonksiyonu ve davranış arasındaki ayrım önemli olanlardan biridir. Beyin dahilinde bulunan devreler davranışları değil görevleri oluşturur. Beynin hiçbir bölgesi ya da sinir devresi tek başına bir davranıştan sorumlu değildir, her bölge davranışın uygulanmasına katkıda bulunan bir veya birden çok işlevi yerine getirir. Mesela, okuma faaliyeti göz hareketlerinin kontrolü, göz lensinin odaklanması, kelime ve harflerin algılanması ve tanınması, kelime anlamlarının kavranması ve bunun gibi birçok işlevin gerekliliğini içerir. Bu işlevlerden bazıları diğer davranışlarda da bulunur, örneğin göz hareketlerini kontrol etme ve odaklanma bakma eylemini içeren herhangi bir görev için gereklidir ve kelimelerin anlamını kavramak için kullanılan beyin mekanizmaları da konuşmanın algılanmasına katılır. Araştırmacının görevi belirli bir davranışın ortaya konması için gereken fonksiyonları anlaması ve bu fonksiyonlardan hangi sinir devrelerinin sorumlu olduğunu belirlemektir.

Beyin Lezyonlarının Üretilmesi

Beyin lezyonlarını nasıl oluştururuz? Beynin kafatasının altında bulunan bölümlerini anında tahrip etmek kolaydır; hayvana anestezi uygulanır, kafatası açılır, kafatasının bir bölümü çıkarılır, beynin ve omuriliğin en dış zarı (durameter) kesilir. Corteks ortaya çıkarılır, sonra beyin dokusunu içine çekmesi için vakum cihazı kullanabiliriz. Beyin dokusunu çıkarma işlemini tamamlamak için beyin yüzeyine cam pipet yerleştiririz ve pipete bağlı olan vakum pompasıyla beyin dokusunu emeriz.

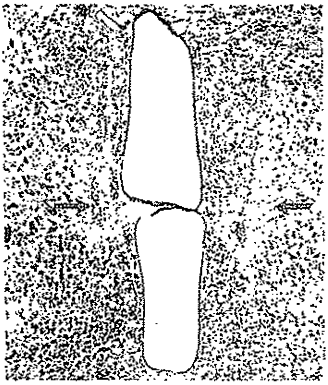
Daha çok beynin derinliklerinde saklı kalmış bölgeleri tahrip etmek isteriz. Korteks altında genellikle ucu hariç her tarafı vernikle kaplanmış paslanmaz telin

Deneysel ablasyon: Bir laboratuvar hayvanının beynin bir kısmının tahrip edilmesi, çıkartılması veya yok edilmesi. Muhtemelen tahripten önce işlevlerini yerine getiren beyin bölgeleri tahripten sonra artık işlevini yerine getirmez.

Lezyon çalışması: Deneysel ablasyonla aynı anlama gelir.

ŞEKİL 5.1

Radyo Frekans Lezyonu: Oklar fare beyninin medyal preoptik çekirdeğindeki paslanmaz çelik elektrodlarından aracılığıyla geçen radyo ferkansı akımı tarafından oluşturulan çok küçük lezyonları gösterir (ön kesit, hücre-vücut boyası).



Kaynak: From Turkenburg, J. L, Swaab, D. F., Endert, E. ve ark. *Brain Research Bulletin*, 1988, 21, 215-224. İzin alınarak basılmıştır.

içinden elektrik akımı geçirilerek lezyonlar üretilir. Teli sterotaksik olarak yönlendiririz böylece ucu en uygun yere ulaşabilir. Sonrasında radyo frekans üreten lezyon üretim cihazını açarız. Beyin dokusundan geçen akım ürettiği ısıyla elektrotun ucunun bulunduğu yerdeki hücreleri öldürür (Bkz. *Şekil 5.1.*).

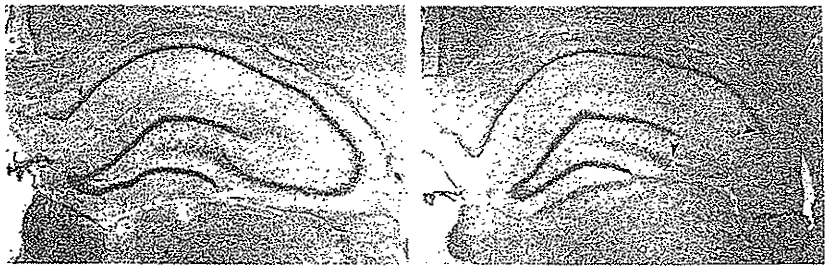
Bu şekilde oluşturulan lezyonlar elektrotun ucuna yakın yerlerdeki sinir hücre yapıları ve bölgeden geçen sinir aksonları da dahil olmak üzere her şeyi tahrip eder. Beyin lezyonu oluşturmak için sinirleri uyararak öldüren kainik asit gibi bir eksitatör aminoasit kullanılmasıdır. Bu yolla oluşturulan lezyonlar **eksitotoksik lezyonlar** olarak bilinir. Uyarıcı asit bir kanül aracılığıyla beynin bir bölgesine enjekte edildiği zaman kimyasal, civardaki sinir hücrelerini tahrip eder ama oradan geçmekte olan farklı sinirlere ait olan aksonları ayrıştırır. Bu seçicilik araştırmacının belirli bir beyin yapısının tahribinin davranışsal etkilerinin orada bulunan sinirlerin ölümünden mi yoksa yakından geçen aksonların zarar görmesinden mi kaynaklandığını belirlemesine izin verir. Belirli türdeki sinirlerin hedeflenmesi ve yok edilmesi için daha farklı yöntemler de kullanılmaktadır. Örneğin, moleküler biyologlar toksik kimyasalları sadece beyinde bulunan belirli sinirlerin içerdiği antikorlara bağlamak için çeşitli yöntemler geliştirmişlerdir. Antikorlar bu proteinleri hedef alır ve toksik kimyasallar proteinlerin eklendiği hücreleri öldürür.

Elektrot yoluyla RF akımı vererek ya da sonda aracılığı ile kimyasal aşılayarak korteks altı lezyonlar oluşturduğumuz zaman beyine fazladan hasar verebileceğimize dikkat etmeliyiz. Hedefimize ulaşmak için beyne elektrot ya da sonda gönderdiğimiz zaman lezyon üretme cihazını daha açmadan ya da aşılamaya başlamadan bile kaçınılmaz olarak ufak çaplı bir hasar vermiş oluruz. Böylece, beyninde lezyon oluşmuş hayvanın davranışıyla, operasyon geçirmemiş kontrol hayvanlarının davranışını karşılaştıramayız; lezyon üzerindeki beyin bölgelerinde

Eksitotoksik lezyon: Kainik asid gibi bir eksitatör amino asidin intaserebral enjeksiyonuyla oluşan bir beyin lezyonudur.

ŞEKİL 5.2

Eksitotoksik Lezyon: Bu şekil fare beyninin beyin çıkıntısından kesitler göstermektedir. (a) normal beyin çıkıntısını göstermektedir, (b) ise eksito amino asit infüzyonu ile oluşturulmuş beyin lezyonunu göstermektedir. Okların uçları sinirlerin tahrip edildiği bölgenin sonunu göstermektedir.



(a) (b)

Irvin, Kaliforniya Üniversitesi, Benno Roozendaal'in izni ile.

oluşmuş olası hasar belki de gördüğümüz davranış eksikliğine yol açmıştır. Yaptığımız şey bir grup hayvan üzerinde operasyon yapmak ve sahte lezyonlar üretmek. Bunu yapmak için her hayvana anestezi uygular, stereotaksik aparata koyar, kafatasını keserek açar, delikler açar, elektrot ya da sondayı yerleştirir ve en uygun derinliğe indiririz. Başka bir deyişle, lezyon oluşturmak için lezyon üretme cihazını kullanmaktan öte her şeyi yapabiliriz. Bu hayvan grubu kontrol grubu olarak kullanılır; eğer beyin lezyonu olan hayvanlar sahte lezyonlu kontrol hayvanlarından farklı davranışa sahipse lezyonların davranışsal bozukluğa yol açtığı yargısına varabiliriz.

Çoğu zaman araştırmacılar uzun süreli beyin lezyonu üretürler, fakat bazen beynin belirli bir bölümünün faaliyetini kısa süreli de olsa bozmak avantajlıdır. Bunu yapmanın en kolay yolu lokal anestezi uygulamak ya da musimol adı verilen ilacı beynin en uygun yerine enjekte etmektir. Anestezi aksonların bu bölgeye giriş-çıkışı engeller, böylece kısa süreli lezyon oluşturulmuş olur. GBA reseptörlerini uyaran musimol adlı ilaç, beynin o bölümünü orada bulunan sinirleri engelleyerek etkisiz hale getirir.

Sahte lezyon: Sahte beyin lezyonunu beyin hasarına yol açmaz ancak gerçek beyin lezyonunu tüm aşamalarını taklit eden bir plasebo etkisi yaratır.

Stereotaksik müdahale: Beynin belirli bölümünde elektrot veya kanülün yerleştirilmesi için stereotaksik aparat kullanılarak yapılan beyin ameliyatı.

Bregma: Kafatasının sagital ve koronal sütür (ek) birleşme yeri; sık sık stereotaksik beyin ameliyatı için bir referans noktası olarak kullanılır.

Stereotaksik atlas: Stereotaksik cerrahi koordinatlarını ölçümlerini gösteren hayvan beyninin belirli bölümlerinin çizimlerinin bulunduğu atlas.

Stereotaksik Operasyon

Elektrot ya da sondanın ucunu nasıl hayvanın beyninin derinliklerinde en doğru yere yerleştiriyoruz? Sorunun yanıtı: Stereotaksik operasyon yoluyla. Stereotaksik aparat hayvanın kafasını standart pozisyonda tutan bir tutacak ve elektrot ya da sondayı ölçülmüş uzaklıkta tutan bir taşıyıcıdan oluşur. Stereotaksik operasyon yapmak için stereotaksik atlasa ihtiyaç vardır.

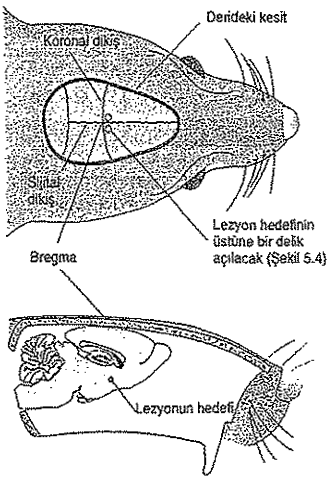
Stereotaksik Atlas

Bahsi geçen hayvanların beyinleri tamamen birbirine benzemez, fakat bireyler arasında kafanın dış özelliklerine bağlı olarak belirli beyin yapılarının yerini tahmin etmeye yetecek benzerlik bulunmaktadır. Bu nedenle, farenin korteks altı çekirdeği kafatasının bazı kemiklerinin oluşturduğu kesişme noktasına milimetrelerce ventral, anterior ve lateral olarak bulunabilir. Şekil 5.3 fare kafatasının görünümünü sergilemektedir: Dorsal yüzey çizimi ve hemen altında orta sagittal görüntü. Kafatası beraber gelişen bazı kemiklerden oluşur ve kafatası kemiklerinin ek yerini oluşturur. Yeni doğan bebeklerin kafalarında kafatasının kenarının ve kafatası kemikleri ek yerinin kesiştiği yerde bulunan yumuşak noktaya bıngıldak denir. Bu boşluk kapandığı zaman kesişme noktasına Yunanca'da başın ön kısmı anlamına gelen bregma adı verilir. Bregma noktasını farenin kafatasında da bulabiliriz, bu bölge iyi bir referans noktası olarak kullanılabilir. Eğer hayvanın kafatası şekilde görüldüğü gibi konumlandırılırsa, beynin bazı bölümleri bregmaya yakın dosdoğru sabit bir pozisyonda bulunur.

Stereotaksik atlas bregmaya rostral ve kaudal olarak çeşitli uzaklıklardan çekilmiş fotoğraf ve çizimlerden oluşur. Şekil 5.4'te gösterilen bizim ilgilendiğimiz beyin yapısını gösteren beyin kesitinin bir çizimidir. Eğer kablonun ucunu bu yapıya (fornix)

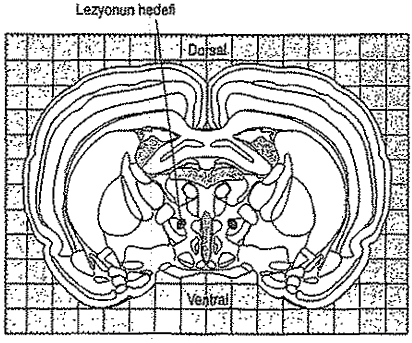
ŞEKİL 5.3

Fare Beyni ve Kafatası: Bu şekil kafatası kemiklerinin ek yerinin farenin beyniyle olan ilişkisini ve elektrot yerleşimi için gereken hedef yerini göstermektedir. Yukarıdan: dorsal görüntü, ortadan: orta sagittal görünüm



ŞEKİL 5.4

Stereotaksik Atlas: Stereotaksik atlastan alınan bu örnek sayfada fare beyninin ön bölümünün çizimi gösterilmektedir. Hedef kırmızı ile belirtilmiştir. Daha net görülmesi için etiketler kaldırılmıştır.



Uyarlanan kaynak: Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain.* New York: Elsevier, 1992

yerleştirmek istersek hemen altında bulunan yerden kafatasına doğru bir delik açmamız gerekir (Bkz. *Şekil 5.4.*). Atlasın her sayfası gösterilen bölümün bregmaya olan uzaklığına göre etiketlenir. Her sayfada bulunan kılavuz beyin yapılarının kafatasının ön tarafına ve orta çizginin sonuna olan uzaklığını gösterir. Telin uç kısmını tavana yerleştirmek için hedefin üstüne bir delik açmalı ve elektronu ucu doğru derinliğe ulaşıncaya ve bregmadaki kafatası yüksekliğine yaklaşıncaya kadar deliğin içinden indirmeliyiz (Şekil 5.3 ve 5.4'ü karşılaştırın). Sinirsel bir yapıyı atlasın her hangi bir sayfasında bulmak için yapının bregmaya yakın olan yerini belirlemeliyiz. Hayvanlarda farklı nesil ve yaşlarda ki çeşitlilik yüzünden atlas sadece yaklaşık değerleri verir. Her zaman yeni koordinatlar denemeli, hayvanın beynini kesitlere ayırmalı, boyamalıyız, lezyonun gerçek yerini görmeli, sayıları düzeltmeli ve yeniden denemeliyiz.

Stereotaksik Aparat

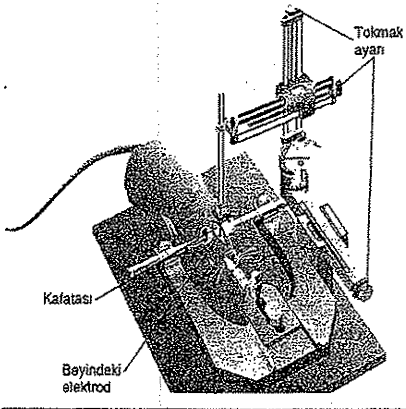
- **Stereotaksik aparat:** Beynin bir parçasının içine yerleştirilen bir elektrot ya da küçük boru (pipet) vb. aygıtlarla beyinde cerrahi bir işlem yapılması mümkün olabilir.

Stereotaksik aparat basit prensiplerle çalışır. Aparatın hayvanın kafatasını düzgün konumda sabitleyen bir taşıyıcısı, elektrot için ayrı bir taşıyıcısı, elektrot taşıyıcısını belirli mesafelerde üç eksende-anterior ve posterior, dorsal ve ventral, lateral ve mediyal, hareket ettiren kalibreli düzenekten oluşmaktadır. Şekil 5.5 küçük hayvanlar için tasarlanmış stereotaksik aparatı göstermektedir; fare, hamster, domuz ve kaplumbağa gibi çok çeşitli hayvanlara ayarlanabilir çeşitli kafa taşıyıcıları kullanılabilir (Bkz. *Şekil 5.5.*).

Atlastan koordinatları edindikten sonra hayvana anestezi uygular, onu aparata koyar ve kafatasını keseriz. Bregmayı yerleştirir, cihazın üzerindeki uygun sayılara basar, kafatasında bir delik açar ve doğru oran sayesinde cihazı indiririz. Şu anda sonda ya da elektrotun ucu tam istediğimiz yerde ve lezyonu oluşturmak için hazırdır.

ŞEKİL 5.5

Stereotaksik Aparat: Bu aparat fare beyinlerinde operasyon düzenlemek için tasarlanmıştır.



Stereotaksik operasyon lezyon üretmek yerine başka amaçlar için de kullanılabilir. Beyine yerleştirilen teller sinirleri uyarmak ve tahrip etmek için kullanılabilir ya da sinirleri uyarmak ve bazı reseptörleri engellemek için ilaç enjekte edilebilir. Bu bölümde daha sonra anlatılacak uygulamayı izleyerek uzun süreli olarak sonda ya da kablo tutturabiliriz. Her durumda operasyon tamamlandıktan sonra yara dikilir, hayvan aparattan alınır ve anesteziden uyanmasına izin verilir.

Bu aparat insanlar için de yapılmıştır. Bazen cerrah, örneğin Parkinson hastalığının semptomlarını ayırabilmek için korteks altı lezyonlar üretir. Sıklıkla cerrah beynin içine sokulmuş telin yerini belirlemek için beyin taraması kullanır ya da lezyon oluşturmadan önce o bölgede bulunan sinirlerin faaliyetlerini kaydeder (Bkz. *Şekil 5.6.*).

Histolojik Yöntemler

Beyin lezyonu oluşturduktan ve etkilerini hayvanın davranışında gözlemledikten sonra beyni mikroskop altında incelemek ve lezyonun yerini görmek için parçalara ayırmalıyız. Beyin lezyonlarının yeri genelde kaybolur, bu yüzden hayvanı davranışsal olarak test etikten sonra beyin hasarının tam yerini doğrulamalıyız. Bunu yapmak için beyni sabitlemeli, parçalara ayırmalı, koyulaştırmalı ve incelemeliyiz. Bu uygulamalara, histolojik yöntemler denir.

Sabitleme ve Bölümleme

Eğer dokunun organizmanın öldüğü anki formuyla çalışmayı umuyorsak dokuyu pelteye döndürecek otolitik enzimleri yok etmemiz gerekir. Ayrıca doku küf ve bakteriyle bozulmaya karşı korunmalıdır. Her iki amacı başarmak için sinir dokusunu **tespit maddesinin** içine yerleştiririz. En yaygın biçimde kullanılan tespit maddesi **formalindir**. Bu madde öz erimeyi durdurur, çok yumuşak ve narin olan beyni sertleştirir ve dokuya zarar verebilecek olan mikroorganizmaları yok eder.

Beyin fiksasyona uğradığı zaman, onu ince dilimlere ayırmalıyız ve anatomik detayları görmek için çeşitli hücresel yapıları koyulaştırmamız gerekir. Dilimleme işlemi ince dilimlere kesme aleti ile yapılır. Bazı nedenlerden ötürü beyin dokusunun dilimlerine bölüm adı verilir (Bkz. *Şekil 5.7.*). Mikroskop altında inceleme için hazırlanan beyin kesitleri tipik olarak 10 ila 80 µm kalınlıktadır (bir µm veya mikrometre metrenin milyonda biri kadardır veya milimetrenin binde biri kadardır).

Doku kesildikten sonra dilimler cam mikroskop bölümüne yerleştirilir. Daha sonra tüm cam bölümü çeşitli kimyasal solüsyonlara koyarak dokuyu koyulaştırabiliriz. Son olarak koyulaştırılmış bölümleri, çok küçük miktarda transparan bir maddeyle kaplarız.

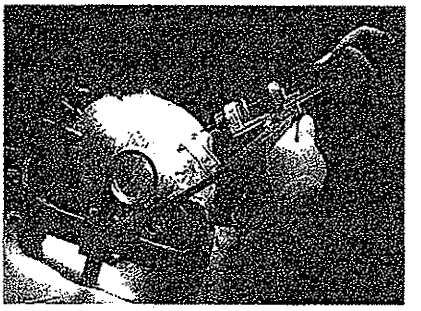
Koyulaştırma ya da Boyama

Eğer koyulaştırılmamış bir doku bölümüne mikroskop altında bakacak olursanız bazı geniş hücresel toplulukların ana hatlarını ve göze çarpan fiber bağları görebilirsiniz. Başka önemli detay elde edemezsiniz. Bu nedenle, mikroskobik sinir anatomisi özel histolojik koyulaştırmalara ihtiyaç duyar. Araştırmacılar hücrelerin içinde ve dışında bulunan belirli maddeleri tanımlamak için farklı birçok koyulaştırıcı madde geliştirmişlerdir. Beyin lezyonunun yerini belirlemek için biz en basitlerinden birini kullanacağız: Hücre gövdesi koyulaştırma.

19. yüzyılın sonlarında Alman sinirbilimcisi Franz Nissl metilen mavisi adı verilen boyanın beyin dokusunda bulunan hücre gövdelerini koyulaştırdığını keşfetti. Boyayı oluşturan nissl maddesi olarak bilinen madde RNA, DNA ve çekirdekte toplu halde bulunan proteinlerden oluşur. Metilen mavisi dışındaki birçok boya beyin dilimlerinde bulunan hücre gövdelerini boyamak için kullanılır ve en çok tercih edileni kresil menekşedir. Aslında bu boyalar sadece histolojik amaçlar için değil kumaş boyamada da kullanılmak için geliştirilmiştir.

ŞEKİL 5.6

İnsan Hasta Üzerinde Uygulanan Stereotaksik Ameliyat



University of Virginia Health System John W. Snelling izni ile.

Tespit maddesi: Formalin gibi kimyasallardır. Vücut dokularını tespit etmek ve korumak için kullanılır.

Formalin: Formaldehit gazının sıvı hali; sık kullanılan doku sabitleyicisidir.

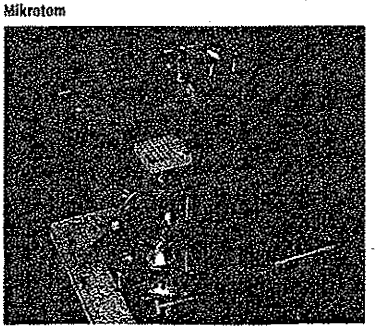
Microtome (ince kesen): Vücut dokularını çok incedilimler halinde kesen bir alet.

mypsychkit

Animasyon 5.1
Histolojik Yöntemler

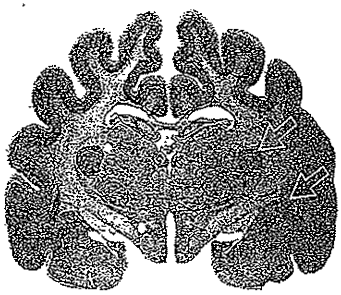
ŞEKİL 5.7

Mikrotom



ŞEKİL 5.8

Hücre Gövdesinin Boyanması: Bu fotomikrograf kedi beyninin ön bölümünü göstermektedir, bu bölüm kresil menekşe ile boyanmıştır. Okların uçları çekirdek ve hücre gövdelerinin gruplarını göstermektedir.



Histological material Mary Carlson'un izniyle.

Hücre gövdeleri koyulaştırmasının keşfi beyindeki nükleer yığılmanın tespitine olanak sağlamıştır. Şekil 5.8 kresil menekşe ile boyanmış kedi beyninin ön bölümünü göstermektedir. Fiber bağları daha açık görünüşlerinden tanıyabilirsiniz, bu bağlar genelde boya tutmaz. Sinir hücreleri için boyama ayrıcalık değildir, tüm hücreler boyanabilir, nöronlar ve gliyalar gibi. Ebatlarına, şekline ve yerine bakarak hangisinin ne olduğunu belirlemek araştırmacıya kalmıştır.

Elektron Mikroskopu

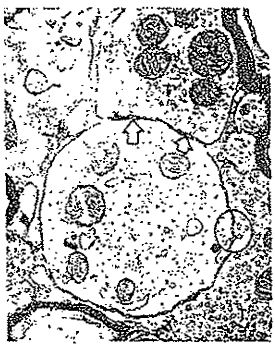
Normal bir mikroskop, en küçük detayları çözümlemekte yetersiz kalır. Doğal ışığın, normal bir mikroskopla yaklaşık olarak 1500 kereden fazla büyütülmesi ile hiçbir detay görülmez. Bunun gibi anatomik yapıları örneğin, sinaptik kesecikler ve hücre bileşenlerini görmek için elektron mikroskobu kullanmalıdır. Elektron ışınları incelenecek olan dokunun içinden geçer. Dokunun gölgesi fotoğraf filmi sayfasına düşer. Elektron fotomikrografileri bu şekilde oluşturulur. Bu sayede birkaç on nanometrenin ışığında bulunan yapısal detaylar hakkında daha çok bilgi ediniriz (Bkz. *Şekil 5.9.*).

Taramalı elektron mikroskopu: Küçük bir nesnenin yüzey şekli hakkında üç boyutlu bilgi sağlayan bir mikroskop

Taramalı elektron mikroskopu standart elektron geçirimli mikroskopa göre daha az büyütme oranı sağlar. Ancak nesneleri üç boyutlu halde gösterir. Mikroskop dokuyu hareket eden elektron ışınlarıyla tarar. Işınların yansımasından elde edilen bilgi oldukça detaylı biçimde görülebilen üç boyutlu görüntüleri oluşturur. Sinirin bir kesitinin elektron mikrografını 2. Bölümde bu yöntemle detaylı olarak açıklanan örnekte görebilirsiniz (Referans Şekil 2.3.).

ŞEKİL 5.9

Elektron Fotomikrografi: Elektron mikrograf, aksodentrik sinapslardan kesit gösterir. Oklar tarafından iki sinaptik bölge işaret edilmektedir, daire ise bitişik terminal butonlarda bulunan vasküler membranın dönüşümünü temsil eden pinositosis bölgesini göstermektedir. T: terminal button, f: mikrofilaments, M: mitokondria



Kaynak: Rockel, A. J. ve Jones, E. G. *Journal of Comparative Neurology*, 1973, 147, 61-92. İzin alınarak basılmıştır.

Sinirsel Bağlantıların Takibi

Üreme davranışından sorumlu sinirsel mekanizmaları keşfetmeye meraklı olduğumuzu varsayalım. Başlamak için dişi farelerin cinsel davranışının fizyolojisini incelemeyi seçelim. Başka araştırmacılar tarafından yayımlanmış olan makalelerdeki deney raporlarını okuyarak elde edilmiş bazı ipuçları temelinde iki grup dişi fareye stereotaksik operasyon uygulayalım. Deneysel grupta bulunan farelerin hipotalamusun ön orta çekirdeğinde (ventromedial nucleus of the hypothalamus (VMH)) lezyon oluşturalım, kontrol grubunda bulunan farelere sahte operasyon düzenleyelim. Birkaçgünlük iyileşme döneminden sonra her fareyi erkek fareyle eşleştirelim. Kontrol grubunda bulunan farelerin erkek farelere pozitif yönde tepki verdiğini görürüz. Ancak VMH lezyonu bulunan dişi farelerin erkeklerin isteklerine olumsuz yönde tepki verdiğini ve onlarla çiftleşmediğini görürüz. VMH gerçekten deneysel hayvanların beyninde hasar yaratır.

Deneyimizin sonuçları VMH'de bulunan sinirlerin dişilerin çiftleşme davranışı üzerinde rol oynadığını gösterdi(Bu arada oluşturduğumuz lezyonlar erkeklerin çiftleşme davranışını etkilemedi). Buradan nereye gideceğiz? Bir sonraki adım nedir? Aslında cevaplandırılması gereken birçok soru var. Dişilerin çiftleşme davranışına katılan beyin yapısı sistemlerini ilgilendiren bir soru akla gelir. VMH yalnız başına cinsel davranışı etkilemez, diğer yapılardan uyarım alır ve diğerlerine uyarı gönderir. Çiftleşme görme, dokunma ve koklama duyularının, bilgilerinin bütünlüğünü ve diğer partnere tepki olarak gösterilen hareketlerin organizasyonunu gerektirir.

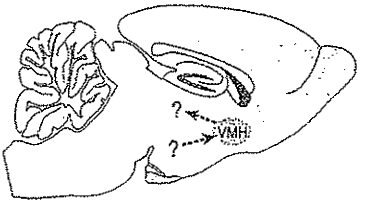
Ayrıca tüm şebeke uygun seks hormonları tarafından harekete geçirilmelidir. Bu karmaşık sistemde VMH'nin öncelikli görevi nedir?

Bu soruyu cevaplamadan önce VMH'nin beynin geri kalanıyla olan bağlantısını bilmemiz gerekir. Hangi yapılar aksonlarını VMH'ye gönderir ve dönüşümlü olarak VMH hangi yapıların aksonlarını gönderir? Bağlantıların ne olduğunu bildikten sonra bu yapıların rolünü ve ilişkilerinin doğasını araştırabiliriz (Bkz. *Şekil 5.10.*).

VMH'nin bağlantılarını nasıl araştırırız? Bu soru tüm sinirleri boyamak gibi uygulamaları olan histoloji çerçevesinde cevaplanamaz. Bu şekilde hazırlanmış beyine yakından bakarsak sadece dağınık sinir yığınları görürüz, fakat son yıllarda araştırmacılar belirli nöronların diğerlerinden ayırt edilmesi için çok önemli yöntemler geliştirmişlerdir.

ŞEKİL 5.10

Sinirsel Bağlantıların Takibi: Beynin belirli bir bölgesinin belirli bir işlevde rol aldığını bilirsek hangi yapıların bölgelere girdi sağladığını ve hangi yapıların bunlardan çıktı elde ettiğini sorabiliriz.



Motor Aksonların İzlenmesi

VMH'de bulunan sinirler doğrudan kaslara bağlı olmadığı için davranışı direk olarak etkileyemezler. VMH'de bulunan sinirler kas hareketlerinden sorumlu olan sinirleri barındıran beynin bölgelerine akson göndermelidir. VMH'de bulunan sinirler diğer yapılardaki sinirleri sonunda uygun motor sinirler uyarılana kadar etkiler. Bu sistemi keşfetmek için aksonların VMH'den ayrılırken izledikleri yolları tanımlayabilmeyi istiyoruz. Başka bir deyişle bu yapının motor aksonlarını takip etmek istiyoruz.

Bu aksonları izlemek için ileriye dönük etiketleme yöntemini kullanacağız. Bu yöntem hücre gövdeleri tarafından alınan kimyasalları kullanır ve aksonlarla terminal butonlara doğru gönderilir.

Yıllar içinde sinirbilimciler motor aksonların takip ettiği yolları keşfetmek için birkaç farklı yöntem geliştirdi. Örneğin; VMH'de bulunan sinirlerin motor aksonlarının gideceği yeri keşfetmek için çekirdeğe çok az miktarda PHA-L proteini (böbrek üstü bezlerinde bulunan protein) enjekte ederiz(bunu yapmak için stereotaksik aparat kullanırız.). PHA-L molekülleri dentritler tarafından emilir ve aksonların somasına iletilir, burada terminal butonlarına doğru hızlı bir aksoplazmik yolculuk yaparlar. Birkaç gün içinde hücreler içlerini bu protein molekülleri ile dendtritler, soma, aksonlar ve tüm dalları, terminal butonları doldurur. Sonra hayvanı öldürürüz, beynini dilimlere ayırır ve mikroskopa bu dilimleri yerleştiririz. PHA-L moleküllerini görünür hale getirmek için immünosito kimyasal adı verilen bir yöntem kullanılır ve dilimler mikroskop altında incelenir (Bkz. *Şekil 5.11.*).

İmmünosito-kimyasal yöntem bağışıklık reaksiyonun avantajını kullanır. Vücudun bağışıklık sisteminin antijenlere tepki olarak antikor üretme kapasitesi vardır. Antijenler bakteri veya virüslerin yüzeyinde bulunan proteinlerdir. Başka bir protein türü olan antikorlar mikroorganizmalarla savaşmak üzere akyuvarlar tarafından üretilirler. Antikorlar ya akyuvarlar tarafından üretülürler ya da sinir ileten reseptörlerin sinirlerin yüzeyinde bulunması gibi akyuvarların üzerinde bulunurlar. Üzerinde antijen taşıyan mikroorganizmalar karşılaşıkları zaman antikorlar, akyuvarlardan savaş talimatı alırlar.

Moleküler biyologlar her proteine karşı antikor üretme yöntemleri geliştirmektedir. Antikorlar çeşitli boya moleküllerine eklenir. Bu boyalardan bazıları diğer kimyasallarla tepkimeye girerler ve dokuya kahverengi bir renk kazandırırlar.

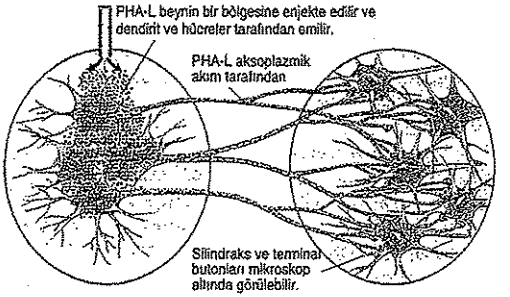
İleriye doğru etiketleme yöntemi: (ana ter oh grade) Histolojik yöntemle, nöronların hücre gövdelerinden çıkan akson ve terminal butonları bulunduğu belirli bölgeler etiketlenir.

PHA-L: Sınk fasulyesi leukoaggliutinin kutu fasulyeden bir protein elde edildi ve ileriye doğru izleyici olarak kullanıldı. Bu protein dentritler tarafından alındı, hücre gövdesine ve akson uçlarına taşındı.

İmmünosito-kimyasal yöntem: Bir histolojik yöntemde radyoaktif antikor veya antikorlar bir boya molekülü ile bağlanarak belli bir proteinin veya peptidlerin varlığını göstermek için kullanılır.

ŞEKİL 5.11

Eferent Silindrakların Takibi: Diyagram eferent silindrakların takibi için PHA-L'nın kullanımını göstermektedir.



Diğerleri floresandır, ancak belirli dalga boyunun ışığına maruz bırakılırlarsa parlaklık verirler. Beyinin hangi noktasında protein bulunduğunu belirlemek için araştırmacı taze dilimlere ayrılmış beyin dokusunu antikor/ boya molekülleri içeren solüsyona batırır. Antikorlar kendilerini antijenlerine eklerler. Araştırmacı dilimleri mikroskop altında incelediği zaman beynin hangi bölümlerinin antijen içerdiğini görebilir.

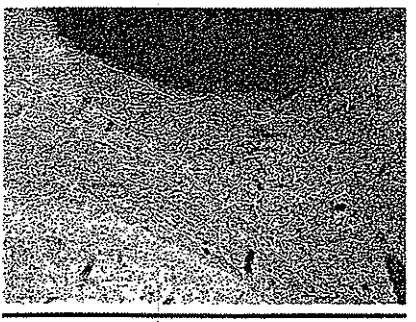
Geriye doğru etiketleme yöntemi: Bu histolojik yöntemle hücre gövdeleri etiketlenir, bu yöntemlebelirli bölgedeki hücrelerin sinapsformundan gelen terminal butonları ortaya çıkarılır.

Fluorogold: Geriye doğru etiketlemede kullanılan bir boya, terminal butonları tarafından alınır ve geri hücre gövdesine taşınır.

Şekil 5.12 belirli beyinin motor bölümlerini tanımlamak için PHA-L'nin nasıl kullanılacağını göstermektedir. Bu kimyasalın molekülleri VMH'ye enjekte edilir. Bu bölgedeki nöronların PHA-L'yı emmesinden ve akson uçlarına iletilmesinden 2 gün sonra hayvan öldürülür. Beyin dilimleri PHA-L antikorlarıyla uyarılır ve doku, kahverengi-kızılımsı renk veren immünhistokimyasal boyaya tabi tutulur. Şekil 5.12 periaduaduktal gri bölgesinin fotomikrografisini göstermektedir (PAG). Gördüğünüz üzere bu bölge etiketlenmiş bazı akson ve terminal buttonları içermektedir ve bu birimler VMH'nin bazı aksonlarının PAG da yok edildiğinin kanıtıdır (Bkz. *Şekil 5.12.*).

ŞEKİL 5.12

İleri Doğru Etiketleme: PHA-L hipotalamusun ventromedial çekirdeğine enjekte edilir, burada dentritler tarafından emilir ve hücre aksonları tarafından terminal buttonlarına taşınırlar. Etiketlenmiş aksonlar ve terminal butonlar periaduaduktal gri bölümde görülmektedir.



Massachusetts Üniversitesinden Nielsen Ricciardi ve Jeffrey Blaustein'ın izni ile.

VMH'nin cinsel davranış üzerindeki rolünü incelemeye devam etmek için VMH'de bulunan sinirlerden bilgi alan yapıları bulmamız ve her biri tahrip edildiğinde ne olduğunu görmemiz gerekir. Bu yapılardan bazılarına verilecek zararın cinsel davranışı azalttığını düşünelim. Aksonlarının nereye gittiğini görmek için bu yapılara PHA-L enjekte ederiz. Sonunda VMH'den motor sinirlere giden belli yolları keşfedebiliriz.

Duyuşsal Aksonların Takibi

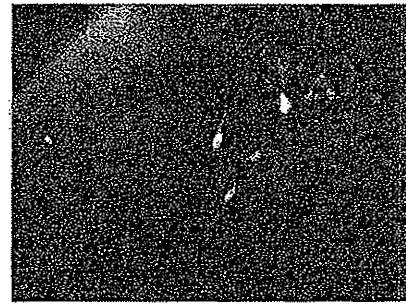
VMH'den gelen motor aksonların takibi bize cinsel davranışta rol oynayan sinirsel devre sistemlerinin sadece bir bölümü hakkında bilgi verir; VMH ve motor sinirler arasındaki bölüm hakkında. VMH'den önceki devreler hangileridir? VMH bir şekilde duyu analizinde yer alıyor mu? Dişinin cinsel hormonlarının harekete geçmesi VMH yoluyla mı yoksa nöronlar yoluyla mı gerçekleşiyor? Sinirsel devre sistemindeki akışın birleşenlerini keşfetmek için VMH'nin bildirimlerini bulmamız gerekir.

Bunu gerçekleştirmek için geriye doğru etiketleme yöntemini kullanırız.

Bu yöntem uç kısımlarda toplanan ve aksonların içinden hücre gövdelerine geri taşınan kimyasalları kullanır. Beynin belirli bir bölümünde bulunan duyuşsal bildirimlerini tanımlamak için kullanılan yöntem motor bildirimleri tanımlamak için kullanılan yöntem ile benzer durumdadır. Önce VMH'nin içine çok küçük bir miktar florogold adı verilen bir kimyasal enjekte edilir. Kimyasal uç kısımlar tarafından alınır ve geriye dönük aksoplazmik taşıma ile hücre gövdelerine geri iletilir. Birkaç gün sonra hayvanı öldürür, beynini parçalara ayırır ve dokuyu, uygun bir dalga boyu ışığı altında inceleriz. Florogold maddesinin molekülleri bu ışık altında parlar. Mediyal amigdala bölgesinin VMH'ye bildirim sağlayan bölgelerden biri olduğunu keşfederiz (Bkz. *Şekil 5.13.*).

ŞEKİL 5.13

Geriye Dönük İzleme: VMH'ye florogold enjekte edilir, burada terminal butonlar tarafından alınır ve aksonlar tarafından hücre gövdelerine geri iletilir. Fotoğraf medial amigdalada yerleşik durumda olan hücre gövdelerini göstermektedir.



Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesinden Yvon Delville izni ile

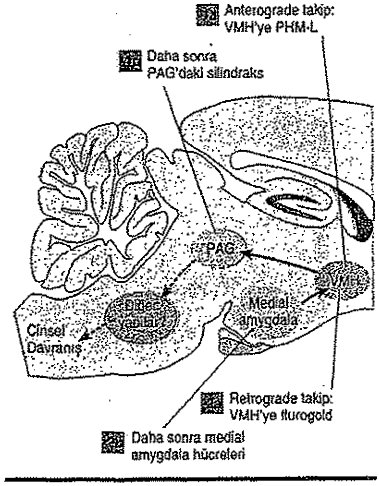
Burada açıklanan geriye ve ileriye dönük etiketleme yöntemleri nöron zincirlerinde tek bir bağlantıyı tanımlayabilir. **Transnöronal izleme yöntemi** birbiriyle sinaptik seri bağlantılar oluşturmuş nöronları tanımlar. Bu yöntemde zayıflatılmış virüsler kullanılır. Virüs doğrudan beyin bölgesine enjekte edilir, nöronlar virüs tarafından hastalıklı hale getirilir. Virüs hastalıklı nöronlar arasında hızla yayılır ve sinaptik bağ kuran diğer nöronlara sıçrar. Virüsün çeşidine göre hastalık isteğe göre ya ileri ya da geriye doğru taşınır. Hayvan öldürüldükten, beyin parçalara ayrıldıktan sonra virüs tarafından üretilen proteinin yerini tespit etmek için immünosito-kimyasal yöntemler uygulanır.

Transnöronal izleme yöntemi: Birbirleri ile serisinaptik bağlantıları olan nöron formları, kuduz veya herpesvirüslerin zayıflatılmış formları bulaştırılmış belirli nöronlar, ileriye doğru ya da geriye doğru izleme yöntemleri ile izlenir.

İleri ve geriye doğru etiketleme yöntemlerinin- transnöronal yöntemler de dahil- birlikte kullanımı birbirleri arasında bağ kurmuş sinir devrelerini keşfetmemizi sağlar (Bkz. *Şekil 5.14.*). Bu yöntem beynin hadarını gösteren şekli elde etmemizi sağlar. Diğer araşurma yöntemleriyle birlikte bu devredeki her elemanın görevlerini keşfedebiliriz.

ŞEKİL 5.14

Takip Yöntemlerinin Sonuçları: VMH'nin girdilerinden ve çıktılarından biri, ileri ve geriye dönük etiketleme yöntemi ile ortaya çıkarılmıştır.



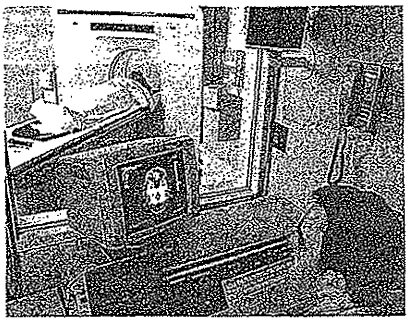
Canlı İnsan Beyninin Yapısını İncelemek

Hayvan beyni yerine insan beynini incelemenin birçok nedeni bulunmaktadır. Çeşitli sinir sistemlerinin evrimi hakkında bilgi edinmek için yapılan araşurmaların sonuçlarını karşılaşturabiliriz. Öncelikli isteğimiz insan beyninin fonksiyonlarını keşfetmek olsa da insanlardan araşurma amaçlı beyin ameliyatlarına başvurmalarını isteyemeyiz. Fakat, hastalık ve kazalar genellikle beyinde hasar yaratır, eğer hasarın nerede olduğunu bilirsek insanların davranışlarını inceleyebilir ve laboratuvar hayvanlarında oluşturulan beyin lezyonlarıyla ilişkilendirebiliriz. Problem lezyonun nerede olduğudur.

Geçtiğimiz yıllarda bir araşurmacı beyninde hasar olan bir insanın davranışını incelemiş ve lezyonun nerede olduğunu bulamamış olabilir. Emin olmanın tek yolu hastanın,

ŞEKİL 5.15

Bilgisayarlı Tomografi (BT) Tarama



© Larry Mulvihill/Rainbow.

öldüğü zaman beynini alıp, parçalarını mikroskop altında incelemektir ama genellikle bunu gerçekleştirmek olanaksızdır. Bazen hasta araştırmacıdan daha uzun yaşar. Bazen de hasta kasabadan taşınır. Bazen aile otopsiyi kabul etmez. Bu uygulama sorunlarından ötürü insan beyninin belirli yerlerinde meydana gelen hasardan kaynaklanan davranışsal etkileri inceleme süreci daha yavaş gelişme kaydeder.

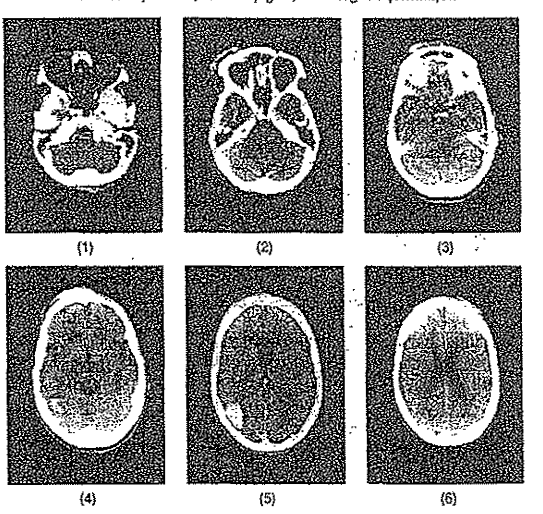
Röntgen ışını tekniklerindeki son gelişmeler ve bilgisayarların etkin kullanılması ile, yaşayan beynin anatomisini araştırılmasında bazı gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeler, araştırmacılara beyin hasarının yerini ve derecesini hasta yaşarken inceleyebilme olanağı sunar. İlk geliştirilen yönteme **bilgisayarlı tomografi (BT)** adı verilir. Bu uygulama şu şekilde yürütülür: Hastanın kafası geniş halka biçimindeki yere yerleştirilir. Halka röntgen ışını tüpü içerir onun doğrudan karşı tarafında röntgen ışını detektörü bulunur. Röntgen ışın demeti hastanın başından geçer ve detektör geçen radyoaktivite miktarını ölçer. Işın demeti kafayı tüm açılardan tarar ve bilgisayar detektörden aldığı sayıları kafatası ve içeriklerinin resimlerine dönüştürür (Bkz. *Şekil 5.15.*).

Bilgisayarlı tomografi (BT/CT): Vücudun bir "dilimi" ile ilgili iki boyutlu bir resim üretmek için X-ışınlarını, bir tarama ışını olarak kullanarak elde edilen verilerin analizini bilgisayarla yapan bir cihaz.

Şekil 5.16 kafasına darbe almış bir hastanın kafasının çekilmiş bir dizi CT taramalarını göstermektedir. Beynin darbe almış bölgesi vücudun bilinç ve algılama bölümünü temsil etmektedir. Hasta vücudunun sol bölümünü ve solunda bulunan bölümlerin

ŞEKİL 5.16

Lezyonun CT Taramaları: Hastanın sağ oksipito-parietal bölümünde (tarama 5). Lezyon beyaz olarak görünmektedir çünkü ona kanama eşlik etmekte, kan onu çevreleyen beyin dokusundan daha fazla radyasyon emmektedir. Rostral yukarıda, kaudal aşağıda, sol ve sağ ters çevrilmiştir.



J. McA. Jones'in izniyle. Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.

bilincini yitirmiştir. Hasarı 5. taramanın solunda bulunan beyaz noktada görebilirsiniz (Bkz. *Şekil 5.16.*).

İnsanın kafasının içinde ne olduğunun daha detaylı ve yüksek çözünürlükteki fotoğrafı manyetik rezonans resimlemesi (MRI) adı verilen uygulama sayesinde sağlanır. MRI tarayıcısı CT tarayıcısına benzer, fakat röntgen ışınları kullanmaz. Onun yerine hastanın kafasından güçlü bir manyetik alan geçirir, vücutta bulunan moleküllerin atom çekirdekleri belirli bir uyumla döner. Eğer vücuttan radyo frekans dalgaları geçerse bu çekirdekler kendi radyo dalgalarını yayarlar. Farklı moleküller farklı frekansta enerji yayarlar. MRI tarayıcısı hidrojen atomlarının radyasyonunu bulmak için ayarlanmışur. Çünkü bu atomlar farklı dokularda farklı yoğunlukta bulunurlar ve tarayıcı bu bilgileri kullanarak beyin parçalarının resimlerini hazırlar. Yatay düzlemle sınırlandırılmış CT tarayıcısının aksine MRI taramaları dikey ve önde bulunan düzlemler halinde de alınabilir (Bkz. *Şekil 5.17.*).

Şekil 5.17'da görüldüğü gibi MRI taramaları gri cisimli ve beyaz cisimli alanlar arasında ayrım yapıyor, böylece büyük fiber bağlar (korpus kollosumdaki gibi) bağlar görülebiliyor. Aslında küçük fiber bağlar bu taramalarda görülemez. MRI tarayıcısının özel bir modifiye modeli, küçük fiber bağların bile görüntülenmesine ve izlerinin takip edilmesine izin verir. Mutlak sıfırın üstünde tüm moleküller ısı uyarılması nedeniyle rastgele yönlere doğru hareket eder: Sıcaklık ne kadar yüksekse rastgele hareket o kadar hızlı olur. Difüzyon tensör görüntülemesi (DTI) beyaz cisim bağlarındaki su moleküllerinin hareketlerinin rastgele olmayacağı, fakat bağları oluşturan aksonlara paralel halde bulunmaya eğilim gösterecekleri gerçeğinden yararlanır. MRI tarayıcısı su moleküllerinin hareketleri hakkındaki bilgiyi kullanarak beyaz cisimdeki akson bağlarının uyumunu ve yerini belirlemeye çalışır (Bkz. *Şekil 5.18.*).

Manyetik rezonans görüntülemesi (MRI): Bu teknikle, radyo dalgaları ve güçlü bir manyetik alan arasındaki ilişkilerden yararlanarak vücudun iç kısımları ile ilgili görüntüler elde edilir.

Difüzyon tensör görüntülemesi (DTI): Yaşayan insanların beyninde miyelinli akson kılıflarını görüntülemek için modifiye edilmiş MRI görüntüleme yöntemi kullanılır.

ŞEKİL 5.17

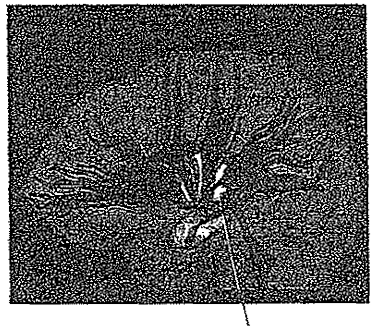
Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRI): Bu şekil insan beyninin orta sagittal kısmının MRI görüntülemesini göstermektedir.



Fotoğraf, Philips Medical Systems'in izni ile kullanılmıştır.

ŞEKİL 5.18

Difüzyon Tensör Görüntülemesi (DTI): Bu sagittal görüntüde insan beyninde talamustan serebral kortekse giden bazı aksonlar difüzyon tensör görüntülemesi ile ortaya çıkarılır.



Kaynak: Wakana, S., Jian, H., Nagae-Poetscher, L. M., vanZijl, P. C. M. ve Mori, S. *Radiology*, 2004, 230, 77–87. İzin alınarak basılmıştır.

Ara Özet

Deneysel Ablasyon

Davranışsal sinir biliminin araştırmalarında amaç; belli bir davranışın uygulanması için gerekli olan beyin fonksiyonlarını araştırmak ve bu faaliyetleri düzenleyen sinirsel devrelerin yerini bulmaktır. Bu tür çalışmalarda kullanılan lezyon yöntemi en eski ve en kullanışlı yöntemlerden biridir. Korteks altı lezyonları stereotaksik aparat rehberliğinde oluşturulur. Koordinatlar stereotaksik atlastan belirlenir ve elektrotun veya sondanın ucu hedefe yerleştirilir. Elektrotların içinden radyo frekans akımı geçirilerek veya sondanın içine amino asit yerleştirilerek lezyon oluşturulur. Eksitotoksik lezyonların avantajı sadece sinir gövdelerini yok etmeleridir, oradan geçen aksonlar zarar görmez.

Bir lezyonun yeri hayvanın davranışı gözlemlendikten sonra belirlenmelidir. Hayvan insani koşullar altında öldürülür, beyin çıkarılır ve formalin gibi sabitleyici maddenin içine konur. Beyni parçalara ayırmak için *mikrotom* adı verilen alet kullanılır. Bu bölümler lamlara yerleştirilir, boyanır ve mikroskop altında incelenir.

Normal mikroskoplar, hücreleri ve organellerini görmememizi sağlar fakat elektron mikroskobu daha küçük detayları incelememizi sağlar. Tarayıcı elektron mikroskobu üç boyutlu görüntü elde etmemizi sağlar.

Araştırma programındaki bir sonraki adım beynin belli bir bölgesindeki duyusal ve motor aksonların bağlantısını keşfetmesini gerektirir. Motor bağlantılar PHA-L'in yer aldığı ileriye dönük yöntemlerin kullanılmasıyla takip edilir. Duyusal bağlantılar fluorogold maddesinin yer aldığı geriye dönük yöntemlerin kullanılmasıyla takip edilir. Sinaptik bağlantıları oluşturan sinir zincirleri ileri ve geriye dönük sinirler ötesi izleme yöntemiyle ortaya çıkarılır.

Araştırma amaçları için insan beyninde dikkatli bir şekilde lezyonlar oluşturulmaktadır. Hastalıklar ve kazalar dahi insanlarda beyin hasarlarına yol açmaktadır. Hasarın nerede oluştuğunu bilirsek insanların davranışlarını üzerinde çalışmalar yapabiliriz. Eğer hasta ölürse ve beyni araştırma için uygunsa sıradan histolojik yöntemler kullanılabilir. Aksi halde yaşayan beyin CT ve MRI tarayıcıları yardımıyla incelenir. Difizyontensör görüntülemesi yöntemi ile yaşayan insan beynindeki akson bağlarını görüntülemek için MRI tarayıcısının gelişmiş hali kullanılır.

Tablo 5.1'de bu bölümde geçen araştırma yöntemleri özetlenmiştir.

Sinirsel Faaliyetlerin Kaydedilmesi ve Uyarılması

Bu bölümün ilk kısmında beynin anatomisi ve belirli bölgelerdeki hasarın etkisi anlatıldı. Bu bölüm daha farklı bir yaklaşımı inceleniyor: Belirli bölgelerin faaliyetlerini kayıt altında tutarak ya da bu faaliyetleri uyararak beyni incelemek.

Sinirsel Faaliyetin Kaydedilmesi

Beyinde bulunan elektriksel faaliyetler kaydedilebilir ve belirli bir bölümde süren bu faaliyetlerdeki değişiklikler o bölgenin çeşitli davranışlarda etkili olup olmadığını belirlemekte kullanılabilir. Örneğin, kayıtlar, anlık durumlarda karar verirken motor sırasında yapılabilir.

TABLO 5.1 Araştırma Yöntemleri: Bölüm 1

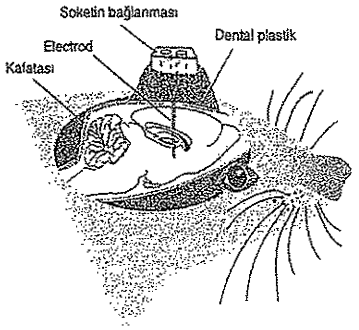
Yöntemin Amacı	Yöntem	Notlar
Beyin bölgesinin tahrip edilmesi	RF lezyonu	Elektrot ucundaki tüm beyin dokusunu tahrip eder.
	Eksitotoksik lezyon amino asitleri kullanır	Sondanın ucundaki hücreleri tahrip eder; geçen aksonları ayırır
	Anestezi uygulanması	Kısa süreliğine beyin bölgesi pasif konuma getirilir.
Beyine elektrot veya sonda yerleştirilmesi	Stereotaksik operasyon	Koordinatlar için stereotaksikatlastan yardım alır.
Lezyonun bulunması	Beyni sabitle, dilimlere ayır ve boya.	
Bir bölgeyi terk eden aksonların tanımlanması	İleriye dönük izleme yöntemi	
Aksonları belli bir yerde biriken sinirlerin tespiti	Geriye dönük izleme yöntemi	
Sinaptik bağlanmış sinir zincirlerinin tanımlanması	Transnöronal izleme yöntemi	İleri ve geriye dönük izleme yöntemlerinde kullanılabilir.
Canlı insan beyninde lezyonun yerini saptama	CT tarayıcısı	Röntgen ışınları kullanır; görüntüyü yavaşlatır
	MRI tarayıcısı	Beyin dilimlerini gösterir, detaylıdır. Manyetik alan ve radyo dalgası kullanır.

Kayıtlar hayvan iyileştikten uzun bir süre sonra kronolojik olarak, ya da anestezideyken kısa bir süreliğine zekasına yönelik olarak yapılabilir. Hayvan anestezideyken yapılabilen zekaya yönelik kayıtlar duyumsal yolların incelenmesiyle sınırlandırılır. Bu kayıtlar nadiren davranışsal gözlemleri içerirler çünkü anestezi etkisi altındaki hayvanın davranış kapasitesi sınırlıdır.

Eğer uyanık olan ve hareket edebilen bir hayvanın beyninin belirli bir bölgesinin faaliyetlerini kaydetmek istersek stereotaksik operasyon uygulayarak elektrotları yerleştiririz. Elektrotları minyatür elektrik soketlerine ekleriz ve bu soketleri hayvanın kafatasına bağlarız. Ardından hayvan iyileştikten sonra kayıt sistemine bağlı olarak kalabilir. Laboratuvar hayvanları kafataslarında bulunan elektrik soketlerinden rahatsızlık duymazlar ve gayet normal davranırlar (Bkz. *Şekil 5.19*.).

ŞEKİL 5.19

Farenin Beyninden Kayıt Alma: Bu şema uzun süreli tutturulmuş bir takım elektrotların kafatasına yapıştırılmış soketle birlikteliğini göstermektedir.



Mikro Elektrotlarla Kayıt İşlemi

İlaçların etkilediği seratonerjik ve noradrenerjik sinirler ayrıca REM uykusunu da etkiler. Bu gerçeği bilerek bu nöronların faaliyetlerinin uykunun farklı düzeylerinde değişip değişmediğini merak ettiğimizi varsayalım. Bu sinirlerin faaliyetlerini bulabilmek için mikro elektrotlarla kaydederiz. Elektrotların çok ince bir ucu vardır, her sinirin faaliyetini kaydetmeye yetecek kadar incedir.

Anestezi uygulanmamış hayvanlarda daha uzun süreli faaliyet kaydı yapmak üzere daha dayanıklı mikro elektrotlara ihtiyaç duyulur. Araştırmacılar sıklıkla hayvanların kafatasına mikro elektron yerleştirdikleri zaman daha karışık cihazlar kullanırlar. Bu cihazlar vida düzeneğine sahip oldukları için araştırmacılar gözlemleri esnasında elektrotları daha derinlerde hareket ettirebildiklerinden ötürü beynin birkaç farklı bölgesinden birden kayıt alabilirler.

Mikro elektrotlar tarafından bulunan elektrik sinyalleri küçük çaplıdır ve güçlendirilmeleri gerekir. Kuvvetlendiriciler bu iş için kullanılır ve tıpkı stereo bir sistemdeki kuvvetlendiriciler gibi beyinde kaydedilen zayıf sinyalleri güçlü sinyallere dönüştürür. Bu sinyaller osiloskop yardımıyla görüntülenebilir ve daha sonra analiz edilmek üzere bilgisayar hafızasında saklanabilir.

Makro Elektrotlarla Kayıt İşlemi

Bazen bir beyin bölgesinin faaliyetlerini nöronların bireysel faaliyetleri yerine bütünsel olarak kaydetmek isteriz. Bunu yapmak için makro elektrotları kullanırız. Bu elektronlar nöronların bireysel hareketlerini algılamaz; bunun yerine bu cihazdan elde edilen kayıtlar elektrot bölgesindeki milyonlarca hücrenin postsinaptik potansiyellerini gösterir. Bu elektrotlar beyne yerleştirilen keskin olmayan tellerden, kafatasına tutturulan vidalardan ve elektrik ileten özel bir macun ile insan kafatasına tutturulabilen metal disklerden oluşur. Kafatasından elde edilen kayıtlar, özellikle elektrik sinyalleri elektronlardan önce kafatasından geçen çok fazla sayıdaki sinirlerin faaliyetlerini temsil eder.

Genellikle cerrahlar makro elektrotları doğrudan insan beynine yerleştirirler. Bunu yapmalarının sebebi olağan nöbetlerin artmasına neden olan anormal elektriksel faaliyetin kaynağını saptamaktır. Kaynak belirlendiğinde cerrah kafatasını açar ve nöbetlerin kaynağını ortadan kaldırır- genellikle yaralı doku daha önceden oluşmuş bir beyin hasarından meydana gelmiştir. İnsan beyninin elektriksel faaliyeti kafa derisine tutturulan elektrotlar aracılığı ile kaydedilir ve poligraf adı verilen bir cihazda görüntülenir.

Poligraf çok uzun bir kağıt rulosundan geçen bir seri kalemin bulunduğu bir düzeneğe sahiptir. Bu kalemler geniş voltmetrelerin

Mikroelektrot: Çok iyi bir elektrottur. Genellikle, kişisel nöronların aktivitesini kaydetmekte kullanılır

Tek birimlik kayıt: Tek bir nöronun elektrik aktivitesinin kaydedilmesi.

Makroelektrot: Beyain belli bir bölgesindeki çok sayıda nöronun elektrik aktivitesini kaydetmekte kullanılır, mikroelektrottan daha büyüktür.

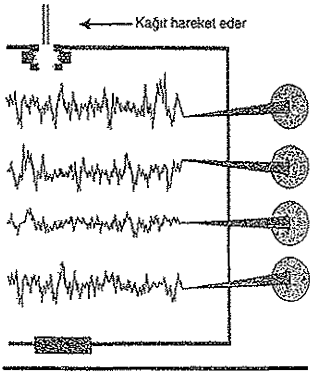
Beyin dalgaları çizelgesi (elektroensefalogram (EEG)): Kafatasının üzerine yerleştirilen elektrodlarla elektriksel beyin performansı kaydedilir.

Manyetoensefalografi: Bir elektriksel aktivitenin oluşturduğu manyetik alan sayesinde, eş zamanlı aktifleşen nöron gruplarını ortaya çıkaran bir işlemdir; Kuantum müdahale araçları (SQUIDs) yüksek iletken bir dizi kullanır.

biyolojik kuvvetlendiriciden gönderilen elektrik sinyallerine tepki olarak aşağı yukarı hareket eden uçlarıdır. Şekil 5.20 bir insanın kafatasının çeşitli yerlerine tutturulmuş makro elektrodlarla elektriksel faaliyetin nasıl kaydedildiğini göstermektedir (Bkz. *Şekil 5.20.*). Bu tür kayıtlara elektrosenseflaogram (EEG) veya kafadan gelen elektriğin yazısı denir. Epilepsinin tanısında veya uyku bölümleri çalışmasında ve uyanıklıkta yani elektriksel faaliyetin karakteristik örnekleriyle ilgili durumlarda kullanılabilir.

EEG'nin diğer bir kullanıldığı alan ise beyne zarar verebilecek cerrahi müdahalelerde beynin durumunu görüntülemedir, önsözde söz ettiğimiz örnek gibi. Damar cerrahisinde kullanılan EEG görüntülemesi son sözde belirtilmiştir.

ŞEKİL 5.20
Poligraftan Bir Kayıt



Manyetoensefalografi

Şüphesiz sizin de bildiğiniz gibi elektrik bir iletkenden geçerken manyetik bir alan yayar. Bu hareket potansiyelleri aksonların geçişine izin verdikçe manyetik bir alan oluşması demektir. Bu alanlar gayet küçüktür fakat mühendisler manyetik alanları tespit edecek süper iletken dedektörler geliştirmişlerdir (bunlara süper iletken kuantum interferans cihazları veya SQUID denir). Tespit edebilecekleri manyetik alanlar ortalama dünyanın manyetik alanının milyonda biri kadardır. Manyetoensefalografi nöro manyetometrelerle uygulanır. Bu aletler bir seri SQUID içerir, bu yapılar uyumlu oldukları için bilgisayar bildirimlerini inceler ve beyindeki belirli sinyallerin kaynağını hesaplar. Şekil 5.21'de gösterilen nöro manyetometre 275 SQUID içerir. Bu aletler kliniksel olarak da kullanılabilir. Örneğin, cerrahi müdahale yapılması için kasılmaların kaynağını bulmak için kullanılır. Ayrıca çeşitli uyaranların algılanmasına eşlik eden bölgesel beyin faaliyetinin veya çeşitli davranışların performansını ölçmek için yapılan deneylerde de kullanılır (Bkz. *Şekil 5.21.*).

2-deoksiglukoz (2-DG) (deoxeeglookubss): Bir şeker, glikoz ile birlikte hücrelere girer ama metabolize olmaz.

Otoradyografi: İnce bir dilim dokunun içine radyoaktif maddeler yerleştirilen bir prosedürdür; radyasyona maruz kalan fotoğrafik emülsiyon veya doku ile kaplı filmin bir parçası.

Beynin Metabolik ve Sinaptik Faaliyetlerinin Kaydı

Elektrik sinyalleri sadece sinirsel faaliyetlerin işareti değildir. Eğer beynin belirli bir bölümündeki sinirsel faaliyet artıyorsa bu bölgenin metabolik hızı da yükselir. Bu yükselen metabolik hız ölçülebilir. Araştırmacı hayvanın kan akışına radyo aktif 2- deoksiglikoz (2-DG) enjekte eder. Bu kimyasal glikoza benzediği için hücreler tarafından emilir. Böylece en hareketli hücreler bu kimyasalı en üst düzeyde emecektir, fakat normal glikozun aksine metabolize edilemez, hücrede kalır. Araştırmacı, daha sonra hayvanı öldürür, beynini çıkartır, parçalara ayırır ve otoradyografi için hazırlar.

Beynin bölümleri mikroskop lamına konur. Daha sonra bu parçalar karanlık bir odaya alınır ve burada üzerleri

ŞEKİL 5.21
Manyetoenseflografi: Nöromanyetometre ekranın solunda gösterilmektedir. Elektriksel faaliyetin arttığı bölgeler sağdaki monitörde gösterilmektedir. Bu görüntüler MRI taramasından elde edilmiş görüntülerdir.



CTF Systems Inc. izni ile.

foto grafik emülsiyon ile kaplanır. Birkaç hafta sonra emülsiyonla kaplanmış bölümler tıpkı bir film haline gelir. Bu karışımın içinde Radyo aktif 2-DG'nin molekülleri kendilerini gümüş noktalar olarak gösterirler.

Beynin en hareketli bölümü radyoaktivitenin en çok olduğu yerdir. Bu durum emülsiyonun içinde siyah noktalar halinde gösterilir. Şekil 5.22 fare beyninin bir bölümünün otoradyografisini göstermektedir: Okla gösterilen hipotalamusun çekirdeğinin ortasındaki siyah noktalar özellikle metabolik olarak yüksektir. Bölüm 8'de çekirdek ve görevleri açıklanmaktadır (Bkz. *Şekil 5.22.*).

mypsychkit

Animasyon 5.2
Otoradyografi

Sinirsel faaliyet esnasında üretilen nükleer proteinlerden biri de fos'tur. Hatırlayacak olursanız bu bölümün başlangıcında dişi farelerin cinsel davranışında sinir devrelerinin yer aldığı hayali bir proje oluşturmuştuk. Bu uygulamada dişi farelerin çiftleşmesi esnasında hangi sinirlerin hareketlendiğini görmek için fos yöntemini kullanmak istediğimizi varsayalım. Çiftleşmeleri için dişi ve erkek fareleri yan yana koyalım. Sonra farelerin beyinlerini çıkaralım, dilimlere ayıralım, fos proteinini boyayan yöntemi uygulayalım. Şekil 5.23 bu sonuçları göstermektedir: Dişi farenin medial amigdalasında bulunan nöronlar siyah noktaların varlığını gösterir. Bu da fos proteinin orada bulunduğuna işarettir. Böylece bu sinirler, çiftleşmenin sonucu olarak hareketlenmiştir; belki de genitallerin fiziksel uyarımı daha sonra gerçekleşmiştir. Hatırlayacağınız üzereVMH'ye geriye dönük takipçi enjekte ettiğimiz zaman, bu bölgenin medial amigdaladan girdi aldığını bulmuştuk (Bkz. *Şekil 5.23.*).

Fos: Sinaptik uyarılara yanıt olarak bir nöronun çekirdeğinde üretilen bir protein.

ŞEKİL 5.22

2-DG Otoradyografi: Fare beyninin 2-DG otoradyografisi hipotalamusta çekirdek çiftinin içinde yüksek faaliyetli bölgeleri göstermektedir.



Kaynak: Schwartz, W. J. ve Gainer, H. Science, 1977, 197, 1089-1091. Copyright © American Association for the Advancement of Sciences. İzin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 5.23

Fos Proteinin Bulunması: fotomikrograf dişi farenin ön lobunu göstermektedir, ve bu görsel medial amigdaldan alınmıştır. Siyah noktalar fos proteinin varlığını göstermektedir ve bu protein immünositokimya tarafından ortaya çıkarılmıştır. Fos protein sentezi hayvanın çiftleşme davranışına izin verilmesiyle uyarılır.



Marc Tetel, Wellesley College izni ile.

Belirli beyin bölgelerinin metabolik aktivitesi insan beyninde de ölçülebilir. Bu işlem beyindeki metabolik veya kimyasal değişimi tespit eden bilgisayarlı bir yöntem olan **fonksiyonel görüntüleme** ile yapılır. Bu yöntemlerden ilk geliştirileni **pozitron emisyon tomografisidir (PET)**. Önce hastaya radyo aktif 2-DG enjekte edilir. Kişinin kafası CT tarayıcısındakine benzer bir makineye yerleştirilir. 2-DG'nin radyo aktif molekülleri bozulmaya başladığı zaman pozitron denen atomik parçacıklar yayar ve bunlar tarayıcı tarafından tespit edilir. Bilgisayar beynin hangi bölgesinin radyo aktif maddeyi bulundurduğunu belirler ve beynin bir bölümünün resmini oluşturur, bu resimde beynin o bölümünde bulunan hareketlilik seviyesini gösterir (Bkz. *Şekil 5.24.*).

Fonksiyonel görüntüleme: Beynin belirli bölgelerindeki kimyasal ve metabolik değişimleri bilgisayarla tespit yöntemi.

Pozitron emisyon tomografi (PET): Canlı bir beyinin içindeki radyo aktif izleyicisinin yerini saptayan bir görüntüleme yöntemi

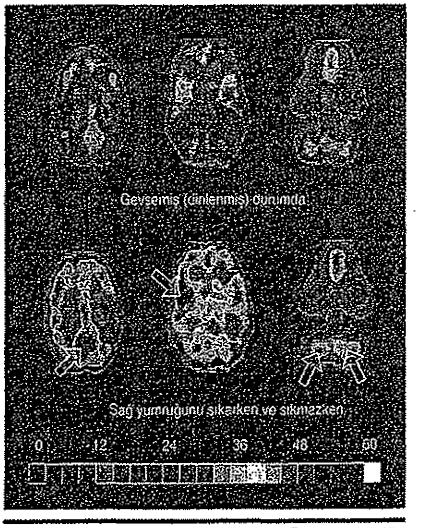
Fonksiyonel MRI (fMRI): MRI prosedürünü değiştirerek beyinde metabolizma ölçümüne izin veren bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir.

PET tarayıcılarının dezavantajlarından biri uygulama ücretidir. Radyo aktif kimyasallar çok çabuk bozuldukları için çok kısa süreli kullanılırlar. Bu nedenden ötürü tek kullanımlık üretilirler. Tüm bu nedenler uygulamanın fiyatını olumsuz yönde etkiler.

En iyi 3 boyutlu çözünürlüğe sahip fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemi **fonksiyonel MRI (fMRI)**'dır. Mühendisler var olan MRI tarayıcılarını ve ara yüzlerini geliştirmişlerdir. Böylelikle tarayıcı bölgesel metabolizmanın var olduğu yerleri düzgün bir şekilde görüntüleyebilir. Beyin faaliyetleri beynin kan damarlarında bulunan oksijen moleküllerinin seviyesine bakılarak tespit edilir. Fonksiyonel MRI, PET tarayıcılarından daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve daha hızlı sonuç verir. Belirli beyin bölgelerinin hareketleri hakkında daha detaylı bilgi verir (Bkz. *Şekil 5.25.*).

ŞEKİL 5.24

PET Tarama: Üstteki sırada dinlenen bir insanın üç yatay beyin taraması bulunmaktadır. Alt sırada ise aynı kişinin sağ yumruğunu sıkarken ve sıkmazken yapılan PET taramaları görülmektedir. Beyinin hareketleri kontrol eden bölgesinde radyo aktif 2-deoksiglikoz alımının artışı, bu alanlardaki metabolik orandaki artış gösterilmektedir. Alt sırada 2-DG alım oranlarının renkleri farklı bilgisayar tarafından farklı renklerle gösterilmektedir.



Brookhaven Ulusal Laboratuvarı ve New York Stony Brook Üniversitesinin izni ile.

Sinirsel Aktiviteleri Harekete Geçirmek

Buraya kadar bu bölüm, beynin spesifik bölgelerinin hareketini ölçen araştırma metodlarıyla ilgiliydi, fakat bazen bu bölgedeki hareketleri, hayvanların davranışları üzerindeki değişiklikleri neyin etkilediğini görmek için yapay olarak değiştirmek isteyebiliriz. Örneğin, bazı dişi hormonları sadece aktifken dişi fareler erkek farelerle çiftleştmektedir. Eğer farelerin yumurtalıklarını alırsak, bu hormonların kaybı, onların seksüel davranışlarını bozmaktadır. Önceki araştırmalarımızda VMH yaralarının bu davranışı bozduğunu bulduk. Belki VMH'i tekrar aktive edersek, bu dişi hormonlarının eksikliğini telafi edebilir ve fareleri tekrar çiftleştirebiliriz."

Elektriksel ve Kimyasal Uyarım

Sinirleri nasıl harekete geçiririz? Elektriksel veya kimyasal uyarım ile harekete geçirebiliriz. Elektriksel uyarım, basit

ŞEKİL 5.25

İşlevsel MRI Taramaları: Bu insan beyni taramaları erkeklerin sinirsel aktivitelerinin ortalama yükselişinin yerleşkesini gösterir ve dişiler yazılan kelimeler uyguniuk sağlıyorsa belirlenir.



Macmillan Publishers Ltd.'den izin alınarak basılmıştır. Shaywitz, B. A. ve ark. *Nature*, Sex differences in the functional organization of the brain for language, 373, 607-609, 1995.

basit olarak beyne yerleştirilmiş bir tel aracılığıyla elektrik geçirilmesinden ibarettir. Kimyasal uyarım ise; çok küçük oranda amino asit enjekte edilerek yapılır. Beyindeki öncelikli sinir iletici si glutamik asittir. Bu kimyasallar glutamate reseptörlerini uyarır, böylece reseptörlerin bulunduğu yerdeki sinirler uyarılmış olur.

Kimyasalların beyne enjekte edilmesi kafatasına uzun süreli tutturulmuş aparat sayesinde gerçekleştirilir. Böylece hayvanın davranışı birçok kere incelenebilir. Hayvanın beynine metal bir sonda, kafatasının üzerine ise bağlayıcı yerleştiririz. Daha sonraki bir tarihte kılavuz sondanın içine onunla aynı uzunlukta olan daha küçük bir sonda yerleştiririz ve beyne kimyasal enjekte ederiz (Bkz. *Şekil 5.26.*). *Mypsychkit 5.3, Kanül İmplantasyonu,* cerrahi işlemleri görebilirsiniz.

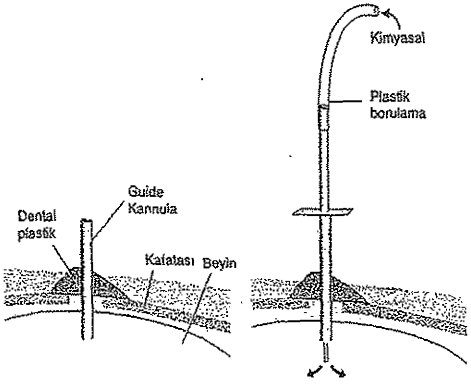
Kimyasal uyarımın dezavantajları elektriksel uyarımdan daha karışıktır; kimyasal uyarımda sonda, tüp, özel pompa ve amino asitlerin steril solüsyonlarına ihtiyaç vardır. Aslında elektriksel uyarıma göre ayrı bir avantajı bulunmaktadır: Aksonları değil de hücre gövdelerini harekete geçirir. Çünkü sadece hücre gövdeleri glutamate reseptörleri içerir. Bu nedenle kimyasal uyarımın etkileri elektriksel uyarımın etkilerinden daha geçerlidir.

mypsychkit

Animasyon 5.3
Kanül İmplantasyonu

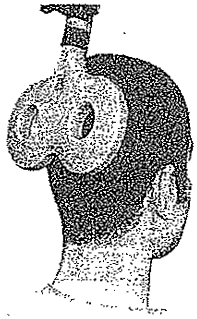
ŞEKİL 5.26

İntrakraniyel Sonda: Kılavuz sonda uzun süreli olarak kafatasına iliştirilir (a) Daha sonra daha ince bir sonda kılavuz sondanın içinden beyine yerleştirilir; (b) Kimyasallar bu aparat sayesinde beyine iletilebilir.



ŞEKİL 5.27

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS): Bobin içinden geçen elektrik atışları Şekil 8.'in çapraz noktasının ortasının altında serebral korteksin bölgesini uyaran manyetik bir alan yaratır.



Fotoğraf The Kastner Lab.'dan izin alınarak basılmıştır. Princeton University, Princeton, New Jersey.

Nöronları uyarmak için kullanılan kainik asit, daha önce nörotiksin olarak tanımlanmıştı. Bu iki farklı kullanım bir çelişki oluşturmaz. Kainik asit nöronları uyararak eksitotoksik lezyonlar oluşturarak ölüme yol açar. Büyük dozdaki yoğun çözelti nöronları öldürür, küçük dozdaki hafif çözelti ise onları yalnızca uyarır.

Bu deneyin sonuçları ne olur? Aslında (Bölüm 9 göreceğimiz gibi) kadının cinsellik hormonları yerine VMH uyarıcı olarak kullanılır. Sonra, kadın seks hormonlarının bu çekirdek içindeki etkilerini gösterir. Bu hipotezin nasıl test edileceğini sonraki bölümlerde göreceksiniz.

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TSM)

Bu bölümün başında gördüğümüz gibi manyetoselografi sayesinde sinirsel faaliyetlerin yarattığı manyetik alanları tespit edebiliriz. Aynı bunun gibi Manyetik alanlar beyin dokusunda bulunan elektriksel akımların tetiklenmesiyle sinirlerin uyarılmasında kullanılabilir. Transkraniyal manyetik uyarım (TMS) 8 rakamı şeklinde hazırlanmış kablolar kullanır ve bu düzenekle insan serebral korteksinde bulunan sinirler uyarılır. Şekil 5.27 transkranyal manyetik uyarımda kullanılan elektro manyetik bobini ve insan kafasına nasıl yerleştirildiğini göstermektedir.Uyarıcı sarmal kafatasının üzerine yerleştirilir, böylece 8 şeklinin ortasında bulunan kesişen nokta uyarılacak bölgenin üzerine gelmiş olur. Kortekste bulunan sinirlerin harekete geçirilmesi için manyetik alanlara elektrik atışları gönderilir.

Transkraniyal manyetik uyarım (TMS): Kafatasının yanına tel bobin üzerinden elektrik akımları geçerek üretilen, manyetik alan sayesinde serebral korteksin uyarılması; uyarılan beyin bölgenin fonksiyonlarını etkilemektedir.

TMS'nin etkileri, beyinin maruz kaldığı doğrudan uyarımlara çok benzer. Örneğin, Bölüm 6'da göreceğimiz gibi belirli görsel işlevlerin yer aldığı bölgelerin uyarılması insanın görsel uyarımdaki hareketleri tespit etmesini engelleyecektir. Buna ek olarak, bölüm 15 de göreceğimiz gibi, TMS depresyon gibi akıl sağlığı bozukluklarının semptomlarınıntedavisinde kullanılır.

Ara Özet

Sinirsel Faaliyetlerin Kaydı ve Uyarımı

Nöronların devreleri normal fonksiyonlarını yerine getirdikleri zaman elektriksel ve metabolik faaliyetleri artar. Böylece bu süreçleri izleyerek beynin bazı bölümlerinin fonksiyonları hakkında bilgi sahibi oluruz. Mikro elektrotlar bireysel nöronun elektriksel aktivitesini kaydetmek için kullanılabilir. Sürekli kaydetme elektrotun elektrik soketine bağlı olmasını gerektirir. Makro elektrotlar büyük nöron gruplarının aktivitesini kaydetmek için kullanılır. Bazı nadir durumlarda makro elektrotlar insan beyinin derinliklerine yerleştirilir, fakat daha çok kafa derisinin üzerine yerleştirilirler ve faaliyetleri poligraf veya bilgisayar tarafından kaydedilir. Bu tür kayıtlar epilepsinin tanısında veya uyku çalışmalarında kullanılabilir.

Metabolik faaliyet hayvana radyo aktif 2-DG maddesi enjekte edilerek ölçülebilir. Radyoaktivite olduğu, otoradyografi tarafından ortaya çıkarılır. Nöronlar uyarıldığı zaman nükleer bir protein olan fos sentezler. Bu proteinin varlığı boyama yöntemiyle ortaya çıkarılır. Yaşayan insan beyninin bazı bölümlerinin metabolik faaliyeti 2-DG yöntemi kullanılarak ortaya çıkarılır. PET tarayıcısı aktif olan yerleri bulmak için kullanılır. Bölgesel beyin faaliyetini ölçmenin bir diğer yolu ise fonksiyonel MRI tarayıcısı kullanmaktır. Bu cihaz oksijen seviyesindeki değişimleri tespit eder.

Araştırmacılar makro elektrot yerleştirerek veya hassas elektriksel uyarım yaparak beyinin çeşitli bölümlerini uyarabilirler. Alternatif olarak hayvanın beynine sonda yerleştirilebilir. Bu sonda yardımıyla beyine amino asit gönderilir. Bu uygulamanın avantajı sadece yakındaki nöronların uyarılmış olmasıdır; bölgeden geçen aksonlar etkilenmeyecektir. Transkraniaf manyetik uyarılma insanın serebral korteksindeki elektriksel aktiviteyi uyarır, orada bulunan nöral devrelerin çalışması geçici olarak bozulur.

Tablo 5.2'de bu bölümde geçen araştırma yöntemleri özetlenmiştir.

TABLO 5.2 Araştırma Yöntemleri: Bölüm 2

Yöntemin Amacı	Yöntem	Notlar
Nöronun elektriksel faaliyetinin kaydı	Cam veya metal mikro elektrot	Metal elektrotlar sinirsel aktiviteyi kaydetmek için uzun süreli yerleştirilebilir.
Beyin bölgelerinin elektriksel faaliyetinin kaydı	Metal makro elektrotlar	İnsanlarda kafa derisine özel bir yapıştırıcıyla tutturulur.
Sinirsel aktivite tarafından oluşturulan manyetik alanın kaydı	Nöromanyetometre kullanılır.	Nöron grubunun yeri belirlenir.
Beyin bölgelerinin metabolik faaliyetinin kaydı	2-DG otoradyografi	Glikoz miktarını ölçer.
	Fos proteinin ölçümü	Yeni uyarılmış nöronların yerini belirler.
	2-DG PET tarama	İnsan beyninin bölgesel metabolik faaliyetini ölçer.
	fMRI tarama	İnsan beyninin bölgesel metabolik faaliyetini ölçer.
Sinirsel faaliyetin uyarımı	Elektriksel uyarım	Elektrotun ucundaki ve yakınından geçen aksonları uyarır.
	Amino asitlerle kimyasal uyarım	Sondanın yakınlarında bulunan nöronları uyarır.
	Transkraniyal manyetik uyarım	İnsan korteksinde bulunan nöronları uyarır.

Nörokimyasal Yöntemler

Bazen genel beynin belirli bölgelerinin metabolik hareketlerini merak etmek yerine belirli reseptörlere sahip olan sinirlerin yerini veya ürettikleri sinir iletim sistemlerini merak edebiliriz. Ayrıca sinirler tarafından salgılanan kimyasalların oranını ölçmek isteyebiliriz.

Belirli Nörokimyasalları Üreten Sinirleri Bulmak

Varsayalım ki belirli bir ilacın davranışı etkilediğini öğrendik. İlacın etkilerinden sorumlu sinirsel devreleri keşfetmek için nasıl bir yol izleriz? Bu soruyu cevaplamak için belirli bir örnek verelim: Birkaç yıl önce doktorlar çiftçilerin belli bir tipteki böcek ilacına maruz kaldığını keşfetti. Bu ilacın etkileri: Çok yoğun ve karışık rüyalara, hatta uyanıkken halüsinasyon görmeye yol açıyordu. Bu semptomların en geçerli açıklaması REM uykusundan sorumlu olan sinir devrelerinin ilaç tarafından uyarılmasıydı.

Bu durum hakkında sorulması gereken ilk soru bu ilacın nasıl etki ettiği idi. Farmakologların cevabı şuydu: Bu ilaçlar asetilkolinesteraz uyarıcılarıydı. Bölüm 4'te

belirtildiği gibi asetilkolinesteraz uyarıcıları asetilkolin agonistidir. AChE'yi tetikleyen ilaçlar ACh'nin hızlı tahribine yol açar.

Şimdi ilacın nasıl etki ettiğini biliyoruz. İlacın beyinde yarattığı etkiyi keşfetmek için hangi yöntemi kullanmamız gerekir? Bunun için öncelikle Asetilkolin içeren sinirleri bulmamız gerekir veya asetilkolin reseptörlerini aramamız gerekir. Şimdi bu yöntemlerin nasıl uygulandığını görelim:

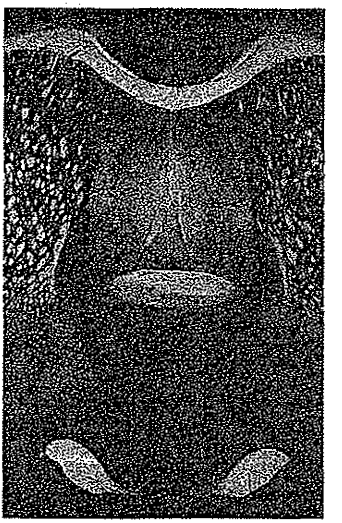
Önce, nörotransmitter ve nöromodültörler gibi belirli nörokimyasalların yerinin tespitinde kullanılan yöntemleri göz önünde bulunduralım.

Beyinde bulunan nörokimyasalları bulmak için iki temel yöntem vardır: Kimyasalların kendisini veya onları üreten enzimleri bulmak.

Peptitler doğrudan immünosito-kimyasal yöntemle bulunabilir, bu bölümün başında anlatıldığı gibi. Beyin bölümleri peptitler için antikorlara maruz bırakılır ve boyaya tabi olur. Bu bölümler belirli bir ışık dalga boyu altında mikroskop altında incelenir. Örneğin, şekil 5.28 vazopresin içeren beynin ön lobunda bulunan aksonların yerini göstermektedir. İki set akson gösterilmiştir. İlk sette beyin tabanının üçüncü ventriküler tutunacak bir alan oluşturmuş olanlar pas renginde görülmektedir. Diğer set ise lateral septumdan çıkmış ve altın bağlara benzeyen zincirler oluşturmuştur(gördüğünüz gibi tam anlamıyla koyulaştırılmış beyin kesiti çok güzel görünebiliyor), fakat biz peptit olmayan asetilkolinle ilgileniyoruz. Bu yüzden burada immünosito-kimyasal yöntemi kullanamayız. Aslında bu yöntemleri onu üreten enzimleri bulmak için kullanabiliriz. ChAT enzimi içeren sinirler genellikle ACh'yi salgılar. Böylece bu enzimi içeren nöronlar neredeyse açıkça salgılanır. ACh nöronları Şekil 5.29'da görülmektedir. Bu nöronlar immünosito-kimyasal yöntem ile ortaya çıkarılmıştır, beyin dokusu ChAT'e karşı üretilmiş antikorlara maruz bırakılır ve florasan boyasına tutturulur. Aslında birçok yöntemi kullanan araştırma nöronların REM uykusunun kontrolünde rol aldıklarını göstermektedir (Bkz. *Şekil 5.29.*).

ŞEKİL 5.28

Peptit Yerleştirme: Peptit, immünsito-kimyasal yolla ortaya çıkar. Fotomikrograf sıçan ön beyin üzerinden ön bölümünün bir kısmını gösterir. Altın ve pas renkli lifler, bir peptid nörotransmitter, aksonlar ve terminal noktaları vazopressin içerir.



Massachusetts Üniversitesi.Geert DeVries'in izni ile.

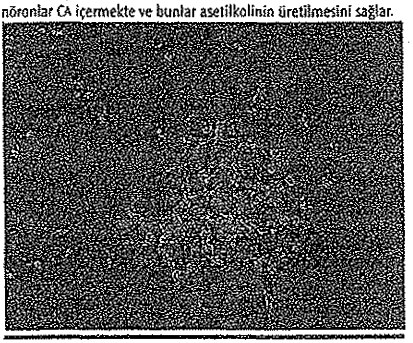
Belirli Reseptörlerin Tespiti

Bölüm 4'te görüldüğü gibi sinir iletileri veya hormonlar bildirimlerini hedef hücrelerine reseptörler aracılığıyla gönderirler. Bu reseptörlerin yerleri iki farklı uygulama kullanılarak belirlenebilir.

İlk yöntem, otoradyografiyi kullanır. Beyin dokusu dilimlerini radyo aktif solüsyona maruz bırakınız. Ardından dilimleri üzerinde radyo aktif madde kalmaması için sileriz. Sonunda otoradyografiyi kullanarak reseptörlerin yerini belirleriz. Şekil 5.30 bu uygulamanın sonuçlarının örneğini göstermektedir. Fare beyninin bir kesitinin otoradyodiagramını görüyoruz ve bu kesit daha önce radyoaktif morfin içeren çözeltinin içine bırakılmıştır. Bu çözelti beynin alıcılarına tutunmuştur (Bkz. *Şekil 5.30.*).

ŞEKİL 5.29

Enzimin Yerinin Bulunması: Nöretransmitter sentezinden sorumlu olan bir enzim immünositokimya yöntemleriyle ortaya çıkarılır. Fotomikrograf bu noktalardan bir kesit göstermektedir. Turuncu nöronlar CA içermekte ve bunlar asetilkolinin üretilmesini sağlar.



David A. Morilak ve Roland Garanello'dan izin alınarak basılmıştır. Nancy Pritzker Laboratory of Developmental and Molecular Neurobiology, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine.

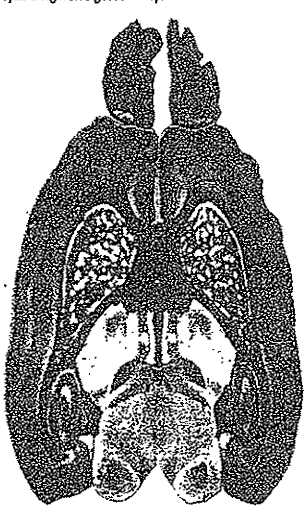
İkinci uygulama, immünositokimyasal yöntemi kullanır. Reseptörler proteinlerdir, bu nedenle onlara karşı antikor üretebiliriz. Beyin dokusu dilimlerini uygun antikorlara maruz bırakırız ve belirli bir dalga boyu ışığında dilimleri mikroskop altında inceleriz.

Reseptörleri bulma yöntemini, bu bölümde söz ettiğimiz araştırma üzerinde uygulayalım: Dişi farelerin cinsel davranışında VMH'nin rolü. Daha önce gördüğümüz gibi VMH'de meydana gelen lezyonlar cinsel davranışı ortadan kaldırır. Farenin yumurtalıkları alındığı zaman davranışın meydana gelmediğini fakat elektrik veya amino asitler yoluyla VMH'nin uyarılmasının bu davranışı tetiklediğini gördük. Bu sonuçlar yumurtalıklar tarafından üretilen seks hormonlarının VMH'deki sinirleri harekete geçirdiğini gösterir.

Bu hipotez iki deneyin uygulanmasını tavsiye eder. İlki daha önceden yumurtalıkları alınmış olan dişi farelerin VMH'sine direk olarak seks hormonlarının yerleştirilmesi. Bu uygulama işe yarar: Hormon hayvanın cinsel davranışını harekete geçirir. İkinci deney seks hormonlarının reseptörlerini bulmak için oto-radyografi yöntemini kullanır. Fare beyninin dilimlerini radyo aktif hormona maruz bırakırız, daha sonra sileriz ve oto-radyografi yöntemini uygularız. Uygulamadan sonra VMH'de radyo aktivite buluruz. Eğer erkek ve dişi fare beyni dilimlerini karşılaştırırsak; dişi fare beyninde, daha çok hormon reseptörü bulunduğunu görürüz. Hormon reseptörlerini bulmak için immünosito-kimyasal yöntemi de kullanabiliriz ve aynı sonuçları elde ederiz.

ŞEKİL 5.30

Otoradyogram: Bu otoradyogram fare beynine aittir ve radyoaktif morfin içeren solüsyona batırılmıştır, alıcılar içim ligand haline gelmiştir. Alıcılar beyaz bölgelerle gösterilmiştir.



Kaynak: Herkenham, M. A. ve Pert, C. B. *Journal of Neuroscience*, 1982. 2. 1129–1149.

Beyinde Salgılanan Kimyasalları Ölçmek

Daha önceki bölümlerde araştırmacıların hücre içinde ya da yakınındaki kimyasalların yerini tespit etmesine izin veren yöntemlerden söz etmiştik, fakat bazen beyinin bazı bölümlerinde salgılanan kimyasalların miktarını ölçmek isteyebiliriz. Örneğin, bilindiği üzere kokain dopamin alımını engeller, bu durum bize bir insan kokain aldığı zaman beyninin bazı bölümlerindeki hücrelerde dopamin miktarının artttığını ifade eder. hayvanın beyninin bazı bölümlerindeki dopamin miktarını ölçmek için mikro diyaliz adı verilen uygulama kullanılır.

Diyaliz, maddelerin yapay bir membran yoluyla ayrıştırıldığı bir süreçtir. Yapay membran, bazı moleküllere açıkken diğerlerine izin vermez. Mikro diyaliz sondası solüsyonu diyaliz tüpünün bölümüne gönderen küçük metal bir tüpten oluşur. Diğer küçük metal tüp solüsyonun kesecikte dolaşıktan sonra dışarı atılmasına yardım eder.

Farenin beynine mikro diyaliz sondası yerleştirmek için stereotaksik yöntemi kullanırız, böylece sondanın ucu istediğimiz bölgeye yerleşmiş olur. Metal tüplerden birine küçük oranda solüsyon pompalar ve diyaliz tüpüne göndeririz.

Sıvı diyaliz tüpünde dolaşır ve ikinci metal tüpe geçer ve buradan analiz edilmek üzere alınır. Sıvı diyaliz tüpünden geçerken beyin sıvısından moleküller toplar.

Mikrodiyaliz: Mevcut doku içi kimyasal durumu analiz etmek için beyine yarı geçiren zarlı küçük bir tüp/piper eklenmesidir.

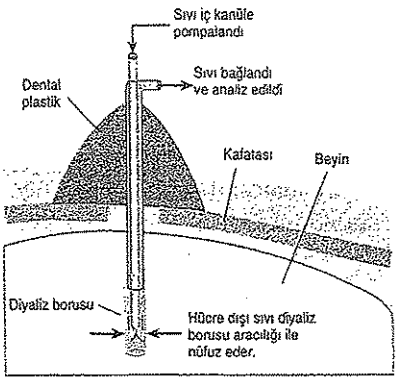
Çok hassas bir yöntem kullanarak diyaliz tüpünün içinden geçen sıvının içeriğini analiz ederiz. Bu yöntem o kadar hassastır ki uç noktalardan bırakılmış ve sıvının tamamından kaçmış sinir iletkenlerini tespit edebilir. Fareye kokain enjekte edildiği zaman dopamin miktarının yükseldiğini buluruz. Aslında, bu bölgedeki dopamin miktarı bağımlılık yaratan ilaçlardan biri verildiğinde bile – eroin, nikotin, alkol gibi- artıyor. Hayvan acıktığı zaman bir şeyler yemek; susadığında su içmek ve istediğinde cinsel ilişkide bulunmak gibi hoşuna giden eylemlere katıldığı zaman bile dopamin salgılanmasında artış olduğunu görüyoruz. Gözlemlerin sonuçları, çekirdekte bulunan dopaminin serbest bırakılmasının kuvvetlendirmede rol oynadığını destekler.

Birkaç özel durumda mikro diyaliz uygulaması insan beyninde de kullanılır, fakat etik nedenler bu amaç için araştırma yapmamızı engelliyor. PET tarayıcıları pahalı makineler olsalar da çok amaçlıdır. Pozitron yayan herhangi bir radyo aktif maddeyi bulmak için kullanılır.

Bölüm 4'ün önsözünde gördüğümüz gibi birkaç yıl önce bazı insanlar kendilerine sinirlerine hasar veren kimyasalla bozulmuş piyasada yasak olan dopaminerjik ilacı enjekte etiler. Yaptıklarının sonucu olarak ağır Parkinson hastalığına yakalandılar. Cerrahlar bu hastaların bazılarının bazal gangliyalarına fetal dopaminerjik nöron nakli yapmak için stereotaksik yöntemi kullandı.

ŞEKİL 5-31

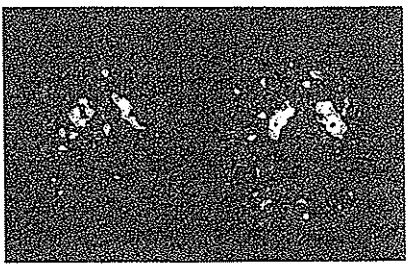
Mikrodiyaliz: Damıtılmış tuz karışımı mikro diyaliz tüpü içerisinden geçirilir ve burada ekstra hücresel sıvıdan yayılan molekülleri toplar. Daha sonra sıvının içeriği analiz edilir.



Uyarlanan kaynak: Hernandez, L. Stanley, B. G. ve Hoebel, B. G. *Life Sciences*, 1985, 39, 2629-2637.

ŞEKİL 5-32

Parkinson Tanısı Konan Bir Hastanın PET Taramaları: Parkinson hastalığı tespit edilmiş hastanın temel gangliyasındaki radyo aktif L-DOPA alımını göstermektedir. Bu semptomlar toksik kimyasalın enjekte edilmesiyle belirlenmiştir. (a) operasyon öncesi tarama, (b) operasyondan 13 ay sonra alınan taramalar.



(a) (b)

Kaynak: Widner, H., Tetrud, J., Rehncrona, S., Snow, B., Brundin, P., Gustavii, B., Björklund, A., Lindvall, O. ve Langston, J. W. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327, 1556–1563. İzin alınarak basılmıştır.

Her taramadan önce hastaya radyo aktif L-DOPA enjekte edildi. Bölüm 4'de öğrendiğiniz gibi L-DOPA dopaminerjik nöronların uçları tarafından alınır, burada dopamine çevrilir, böylece tarayıcılarda gösterilen radyoaktivite bazal gangliyada dopamin salgılayan uçların bulunduğunu gösterir. Bu scan önce (a kısmında) radyoaktivite miktarını gösterir ve sonra (b kısmında) hastaya trasplantasyon yapılır ve onun semptomları açıkça görülür (Bkz. *Şekil 5.32.*).

Cenin transplantasyonları işlemlerinin Parkinsonlu hastalarını ve ilaçla etkilenmiş beyinlerinin basarının iyileştirdiğini söylemek isterdim. Ne yazık ki bölüm 14'te görülebileceği gibi bu trasplantasyonun iyileştirici etkileri sıklıkla geçidir ve zamanla sıklıkla ciddi yan etkiler ortaya çıkar.

Ara Özet

Nörokimyasal Yöntemler

Nörokimyasal yöntemler beyinde bulunan çeşitli maddelerin yerini belirlemek için kullanılır. Belirli nörotransmitterler ve nöromodülatörler salgılayan sinirleri tanımlayabilirler. Peptitler ve proteinler immünositokimyasal yöntemlerle doğrudan belirlenebilir. Diğer maddeler ise sentez için gerekli olan enzimin yerinin belirlenmesiyle tespit edilir.

Nörokimyasal reseptörlerin yerleri iki yöntem sayesinde belirlenir. İlk yöntem dokunun maruz bırakıldığı radyo aktif madde dağılımının otoradyografi sayesinde ortaya çıkarılmasıdır. Diğeri ise protein olan reseptörlerin varlığının belirlenmesi için immünosito kimyasal yöntemlerin kullanılmasıdır.

Beynin bazı bölümlerindeki nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin ölçülmesi için mikro diyaliz yöntemi kullanılır. Aynı incelemelerin insan beyninde yapabilmek için PET tarayıcıları kullanılır.

Table 5.3'de bu bölümde geçen araştırma yöntmeleri özetlenmiştir.

Genetik Yöntemler

Bütün davranışlar bireyin beyni ve çevresindeki ilişkilerle belirlenir. Birçok davranışsal özellik- yetenek, kişilik çeşitliliği ve akıl sağlığı bozukluklar gibi- soyaçekimle geçiyormuş gibi görünüyor. Genetik faktörler fizyolojik farklılıkların gelişmesinde rol oynar ve bu farklılıklar bu özelliklerin en büyük nedenidir. Bazı durumlarda genetik bağ çok bellidir. Bozuk gen beyin gelişimiyle çatışır ve nörolojik anormallik, davranış bozukluğuna yol açar. Diğer durumlarda, kalıtım ve davranış arasındaki bağları açıklamak daha zordur, bu bağların ortaya çıkarılması için özel genetik yöntemlerin kullanılması gerekir.

İkizler Üzerine Yapılan Çalışmalar

Bir özellik üzerindeki kalıtımın etkisini tahmin etmek için en güçlü yöntem tek yumurta ikizleri ve çift yumurta ikileri arasındaki uyum oranını karşılaştırmaktır. Tek yumurta ikizleri aynı genotipe sahiptir, yani kromozomları ve taşıdıkları genler aynıdır. Tersine, çift yumurta ikizleri arasındaki benzerlik ortalama düzeydedir, yüzde ellidir.

TABLO 6-2 Araştırma Yöntemleri - Bölüm 3

Yöntemin Amacı	Yöntem	Notlar
Nörotransmitter ve nöromodülatörleri ölçmek	Mikrodiyaliz	Çok çeşitli maddeler analiz edilebilir.
Canlı insan beynindeki nörokimyasalları ölçmek	PET tarayıcısı	İnsan beynindeki her radyo aktif maddenin yerini gösterir.
Belirli nörotransmitter ve nöromodülatör üreten nöronların tanımlanması	Peptit veya proteinlerin imünosito kimyasal yöntemle bulunması	Antikor gerektirir.
	İmmunositokimyasal enzimlerin yerleşimi maddenin birleşiminden sorumludur.	Eğer madde peptid ya da protein değilse yararlıdır.
Belirli tür reseptör içeren nöronların tanımlanması	Otoradyografik yöntem İmünosito-kimyasal yöntem	Belirli antikor gerektirir.
Genetik yöntemler	İkizler üzerinde çalışma	Kalıtımsal faktörler açısından tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinin uyum oranlarının karşılaştırılması
	Evlat edinme üzerine çalışmalar	Kalıtımsal özelliğin tahmini için benzerliğin önemi
	Hedeflenmiş mutasyonlar	Yapay gen oluşturma
	Antisens oligonükleotidler	Protein sentezini durdurmak için RNA'nın birleşmesi

Araştırmacılar ikiz çiftleri tanımlamak için kayıtları incelerler ve en az bir üyede özelliğin olup olmadığını kontrol ederler. Örneğin, belirli bir akıl sağlığı bozukluğunun olup olmadığı bu şekilde anlaşılır. Eğer ikizlerin her ikisine akıl sağlığı bozukluğu tanısı konursa ikizlerin uyumlu olduğu söylenebilir. Eğer sadece birisine bu tanı konursa, ikizlerin uyumsuz olduğu söylenebilir. Böylece, eğer bozukluğun genetik temeli varsa tanı açısından uyumlu olan tek yumurta ikizlerinin yüzdesinin tek yumurta ikizlerinden daha fazla olur. Örneğin, ikizlerde şizofreni için uyum oranı tek yumurta ikizleri için çift yumurta ikizlerinin dört kat fazladır. Bu gerçek şizofrenin kalıtımsal bir özellik olduğunu kanıtlar niteliktedir. İkizler üzerinde yapılan araştırmalar birçok bireysel özelliğin- kişilik özellikleri, obezite, alkolizm ve çok geniş çaptaki akıl sağlığı bozukluklar gibi- genetik faktörlerden etkilendiğini ortaya koymuştur.

Evlatlık Edinilen Çocuklar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Belirli bir davranışsal özelliğinin kalıtımsal olduğunu tahmin etmek için kullanılan diğer bir yöntem evlat edinilen kişileri, biyolojik ve evlat edinen ebeveynleri ile



İkiz çalışmaları ile belirli davranış özelliklerinin gelişimindeki çevrenin ve kalıtımın rolünü belirlemek için güçlü bir yöntemdir.

karşılaştırmaktır. Kalıtımsal faktörler, kalıtımsal ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim davranışsal özellikler üzerinde bir noktaya kadar etkili olur. Çevresel faktörler doğada, hem sosyal hem biyolojiktir. Örneğin, annenin sağlığı, hamilelik sürecinde ilaç alımı doğum öncesi çevresel faktörler olarak kabul edilirken, çocuğun diyeti, bakımı ve sosyal ortamı ise doğum sonrası çevresel faktörlerdir. Eğer çocuk hemen doğumdan sonra evlat edinilmişse genetik faktörler biyolojik ebeveynlerle ilişkilendirilecektir; doğum öncesi çevresel faktörler biyolojik anneyle, doğum sonrası çevresel faktörler ise evlat edinen ebeveynlerle ilişkilendirilir.

Bu çalışmalar araştırmacının birlikte çalışılan ebeveynlerin kimliklerini bilmesini, biyolojik ve evlat edinmiş ebeveynlerdeki davranışsal özelliği ölçmesini gerektirir. Üzerinde araştırma yapılan insanlar biyolojik ebeveynlerine çok benziyorsa özelliğin genetik faktörlerden etkilendiği sonucuna varabiliriz. Emin olmak için evlat edinilmiş çocukların doğum öncesi çevresindeki olası farklılıkları ortaya koymalıyız. Eğer insanlar evlat edinmiş ebeveynlerine benziyorsa, özelliğin çevresel faktörlerden etkilendiği sonucuna varırız. Üzerinde çalışma yapılan kişilerin her iki aileye benzemesi durumunda kalıtımsal ve çevresel faktörlerin rol oynadığını söylemek mümkündür.

Hedeflenen Mutasyonlar

Son zamanlarda geliştirilen bir yöntem sinir bilimcilerinin ellerine çok güçlü bir araç vermiş oldu. Hedeflenen mutasyonlar laboratuvarda üretilen ve farelerin kromozomlarına yerleştirilen mutasyona uğramış genlerdir. Bu mutasyona uğramış genler bozuktur: Fonksiyonel protein üretemezler. Birçok durumda mutasyonun hedefi belirli bir kimyasal reaksiyonu kontrol eden enzimdir. Örneğin, belli bir enzimin yokluğu öğrenmeyle çatışır. Diğer durumlarda mutasyonun hedefi hücrede kullanışlı fonksiyonlara sahip proteindir. Araştırmacılar hayvana belirli bir ilaç verildiği zaman genlerinin kendini dışa vuran bir geni durdurmasına neden olan şartlı nakavtlar bile üretebilirler. Bu durum hedeflenmiş genin hayvanın gelişim sürecinde kendisini normal bir şekilde dışa vurmasına izin verir ve daha sonra bu gen nakavt edilir.

Ayrıca araştırmacılar genetik mühendisliğinin yöntemlerini de farelerin DNA'sına gen yerleştirmek için kullanabilirler.

Antisens Oligonükleotitler

Diğer bir genetik yöntem belirli genler tarafından antisens oligonükleotit enjekte edilerek kodlanmış protein üretiminin molekül üretimi tarafından engellenmesini kapsar. En yaygın oligonükleotit türü değiştirilmiş RNA ve DNA sarmallarıdır. Bu sarmallar RNA'nın belirli molekülleriyle birleşecek ve protein üretmelerini engelleyecektir. Bir kere mRNA'nın molekülleri bu şekilde tutulduğunda hücrede bulunan enzimler tarafından yok edilirler. Antisens terimi, özel bir gen ya da mRNA molekülü içeren tamamlayıcı bir dizi içeren sentetikoli gonükleotidlerle ilgili gerçeği ifade eder.

Hedeflenen mutasyon: Bir mutasyon gen laboratuvarda üretilen fonksiyonel bir protein üretmeyen ve farelerin kromozomlarına eklenen gendir (aynı zamanda bir "yakıcı gen" olarak adlandırılır).

Antisens oligonükleotitler: Belirli bir mesaj molekülü ile bağlanan ve özel protein üretimi engellenen, müdahale edilen RNA veya DNA'nın iplikçikleridir.

Ara Özet

Genetik Yöntemler

Genler organizmanın gelişimine yön verdiği için genetik yöntemler davranış fizyolojisi çalışmalarında çok kullanışlıdır. İkizler üzerinde yapılan çalışmalar çift ve tek yumurta ikizlerinin uyum oranlarını karşılaştırır ve kalıtımsal özelliğin izini sürer. Tek yumurta ikizlerinin uyumu yüksekse özellik kalıtımsaldır. Evlat edinme çalışmaları doğum öncesi çevresi ile evlat edinildikten sonra yaşadığı çevre ve kalıtımsal etkileri inceler. Eğer kişiler biyolojik ebeveynlerine benziyorsa genetik faktörlerin daha etkili olduğu, eğer kişi kendilerini evlatlık alan ailelerine benziyorsa çevrenin etkili olduğu söylenebilir.

Hedeflenmiş mutasyonlar araştırmacıların protein eksikliğinin; örneğin, enzim, yapısal protein veya reseptörler vb. hayvanın davranış ve psikolojisi üzerindeki etkilerini araştırmalarına yardımcı olur.

Düşündüren Sorular

1. Genetik insan davranış özellikleri ile ilgili yapılan çalışmaların haberlerini okumuş ya da televizyonda seyretmiş olabilirsiniz. Bir laboratuar utangaçlığın Geninin keşfi ile ilgili rapor veriyorsa bu gerçekten ne anlama gelir?
2. Birçok fare alkolün tadından hoşlanmaz. Araştırmacılar, alkol içebilen büyük sayıda fare yetiştirdiler. Alkolizmde bu hayvanların , insanın olası genetik faktörlerinin araştırılmasında kullanılabilecek yolları düşünebiliyor musunuz?

SON SÖZ Beyin Dalgalarını İzleyin

Ne yanlış gitti? Neden Bayan H.'nin başarılı ameliyatı nörolojik bir probleme neden oldu? Ve onun için bir şey yapılabilir mi?

Önce problemin nedenini göz önünde bulunduralım. Hatırlayacağınız gibi cerrah Bayan H.'nin iki koroner atar damarını çıkarıp yerine bacağından aldığı damarları yerleştirirken yapay kalp kan akışını sağlıyordu. Cihazdan alınan çıktı ayarlanabilirdi, yani onu kullanan kişi hastanın kan basıncını kontrol edebilirdi. Cerrah kan basıncını hastayı yaşatmaya yetecek yükseklikte tutmaya çalışır. Maalesef Bayan H.'nin kısmen tıkanan tek kan hücreleri koroner atardamarları değildi, beynindeki atardamarlarda tıkalıydı. Makine kan dolaşımını sağladığı zaman beyninin bazı bölümlerine yeterli kan akışı olmamış ve bu bölgedeki hücreler zarar görmüştü.

Eğer ameliyat esnasında Bayan H.'nin kan basıncı biraz daha yüksek seviyede tutulsaydı beyin hasarı önlenmiş olurdu. Çoğu hasta için yapay kalple ameliyat sırasında sağlanan kan basıncı yeterli olabilirdi ama beyin damarları da tıkalı olduğu için bu basınç Bayan H. için yeterli olmadı. Bayan H.nin beyin hasarı geri döndürülemedi. Bu vakadan elde edilen veriler, benzer durumda olan hastaların Bayan H. ile aynı kaderi paylaşmaktan korumanın yollarını gösterebilir mi?

Cevabı evet! Çözümü bu bölümde anlatılan elektroansefalografi (EEG) beyne yeterli kan akışı gitmediğini bildiren bir uyarı sistemine ihtiyacımız var. Böylece cerrah cihazı ayarlayıp hastanın kan basıncını arttırabilir. Bu uyarı EEG tarafından sağlanabilir. Yıllardır bu cihazı kullanan kişiler çeşitli zehirlerden kaynaklanan beyin hasarı, anoksiya gibi aksamayı biliyordu. Eğer EEG'nin uçları kardiyo ameliyatına giren hastaya bağlanırsa bu cihazı kullanan kişi poligraftan gelen kayıtları izleyerek kayıtlar yavaşlamayı gösterirse cerrahı uyarabilir. Eğer bu durum olursa hastanın kan basıncı EGG normale dönene kadar arttırılabilir ve beyin hasarı önlenmiş olur.

Bayan H., 20 yıl önce yani çok az kardiyoloji cerrahının hastalarının beyin dalgalarını görüntülediği bir zamanda ameliyat olmuştu. Bugün bu uygulama yaygın ve beyine kan akışını azaltacak her ameliyatta kullanılıyor. Örneğin, karotit atardamarları tıkandığı zaman cerrah atardamarları keserek açar ve tıkanmayı önler. Karotid endarterektomisi adı verilen bu uygulama esnasında pensler karotid atardamarın üzerine yerleştirilmeliditr,

böylelikle kan akışı tamamen durdurulur. Bazı hastalar bir karotid atardamarın zarar verilmeden kısa süreliğine penslenmesini tolere edebilir; diğerleri edemez. Eğer atardamar penslendiği zaman EEG kayıtları yavaşlama göstermiyorsa cerrah devam edebilir. Eğer yavaşlama varsa cerrah sürekli bir akış sağlamak için plastik tüpün uçlarını penslediği alanın üstüne ve altına yerleştirmelidir. EEG gerekli bilgiyi sağlar. Bu uygulama risk taşıdığı için cerrahlar gerekli olmadıkça bu yöntemi kullanmazlar.

Anahtar Kavramlar

DENEYSEL ABLASYON

1. Sinir bilimciler hasar görmüş bölgenin fonksiyonlarını hayvanın davranışlarındaki değişiklikten anlamak için beyin lezyonları oluştururlar.
2. Beyin lezyonları bölgeye yerleştirilen bir elektrottan geçirilen elektrik yardımıyla daha derinlerde oluşturulabilir.
3. Beyinlerinde lezyon oluşturulmuş hayvanların davranışları beyinlerinde sahte lezyon oluşturulmuş hayvanlardan oluşan kontrol grubunun davranışlarıyla karşılaştırılmalıdır.
4. Stereotaksik aparat beyinin belirli bölgelerine elektrot veya sonda yerleştirmek için kullanılır. Koordinatlar stereotaksik atlastan alınır.
5. Lezyonun yeri sabitleme, dilimleme ve boyama, mikroskop altında dokunun incelenmesi gibi aşamalardan oluşan histolojik yöntemlerle doğrulanır.
6. Beyinin belirli bir bölgesindeki duyuşsal ve motor aksonların takibi için özel histolojik yöntemler geliştirilmiştir.
7. Canlı insan beyninin yapısı CT ve MRI taramalarıyla ortaya konur.

SİNİRSEL FAALİYETLERİN KAYDEDİLMESİ VE UYARILMASI

8. Nöronların elektriksel faaliyetleri mikro elektrotlarla, beyinin tüm bölgeleri makro elektrotlarla kaydedilebilir.
9. Hayvan beyninin belirli bölümlerinin metabolik faaliyeti 2-DG otoradyografi yöntemiyle veya fos proteinin ölçümüyle belirlenebilir. İnsan beyninin belirli bölümlerinin metabolik faaliyeti PET veya MRI taramalarıyla ortaya çıkarılabilir.
10. Sinirler elektrotlar yoluyla elektriksel veya kimyasal olarak uyarılabilir.

NÖROKİMYASAL YÖNTEMLER

11. Beyinde bulunan peptitlerin veya madde üreten enzimlerin yerini belirlemek için immünosito kimyasal yöntemler kullanılır.
12. Reseptörlerin yeri beyin dokusunun radyoaktif maddeye maruz bırakılması ve otoradyografi veya immünosito-kimyasal yöntemlerle sonuç alınmasıyla bulunabilir.
13. Mikro diyaliz yöntemi araştırmacının beyinde salgılanan belirli kimyasallarının miktarını ölçmesine izin verir. PET taramaları insan beyninde bulunan belirli kimyasalların ortaya çıkarılmasında kullanılır.

GENETİK YÖNTEMLER

14. İkizler ve evlatlıklarla yapılan çalışmalar araştırmacıların kalıtımsal faktörlerin belirli bir fizyolojik veya davranış üzerindeki rolünü tahmin etmelerini sağlar.
15. Hedeflenmiş mutasyonlar yapay olarak oluşturulan ve bir veya birden çok genin hareketiyle çatışan genlerdir.
16. Diğer bir genetik yöntem belirli genler tarafından antisens oligonükleotit enjekte edilerek kodlanmış protein üretiminin molekül üretimi tarafından engellenmesini kapsar. En yaygın oligonükleotit türü değiştirilmiş RNA ve DNA sarmallarıdır.

Önerilen Kaynaklar

STEREOTAKSİK ATLASLAR

Paxinos, G., and Watson, C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th ed. San Diego, CA: Academic Press, 1998.

Slotnick, B. M., and Leonard, C. M. A *Stereotaxic Atlas of the Albino Mouse Forebrain*. Rockville, MD: Public Health Service, 1975. (U.S. Government Printing Office Stock Number 017-024-00491-0.)

Snider, R. S., and Niemer, W. T. A *Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*. Chicago: University of Chicago Press, 1961.

Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. Amsterdam: Elsevier, 1992.

HİSTOLOJİK METHODLAR

Heimer, L., and Záborsky, L. *Neuroanatomical Tract-Trac Methods 2: Recent Progress*. New York: PlenumPress, 1989.

BEYİN GÖRÜNTÜLEME

Raichle, M. E. A brief history of human brain mapping. *Trends Neuroscience*, 2008, 32, 118-126.

Ek Kaynaklar

Bu bölümde yer alan materyal konusunda ek gözden geçirme ve pratik yapma açısından www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin. MyPsychKit ile birlikte test pratikleri yapabilir ve gözden geçirmenize yardımcı olacak ihtiyacınıza göre düzenlenmiş kişisel bir çalışma planı elde edebilirsiniz. Bunun yanı sıra dü- zinelerce animasyon, öğretici materyal ve internet adresi mevcuttur. Ayrıca isterseniz bu kitabın interaktif elektron versiyonunu da gözden geçirebilirsiniz. MyPsychKit için ka olmanız gerekmektedir. Ayrıntılar için www.mpsychkit.com a resini ziyaret edin.

bölüm 6

Görme*



- Uyarıcılar
- Görme Sisteminin Anatomisi
  - Gözler
  - Fotoreseptörler
  - Göz ve Beyin Arasındaki Bağlantılar
- Retinada Görme Bilgisinin Kodlanması
  - Aydınlık ve Karanlığın Kodlanması
  - Renk Kodlanması
- Görme Bilgisinin Analizi: Striat Korteksin Rolü
  - Striat Korteksin Anatomisi
  - Oryantasyon ve Hareket
  - Boyutsal Frekans
  - Retinal Farklılık
  - Renk
  - Striat Korteksin Birimsel Organizasyonu
- Görme Bilgisinin Analizi: Görmeyle İlişkili Korteksin Rolü
  - Görme Analizinin İki Akımı
  - Renk algısı
  - Şekil Algısı
  - Hareket Algısı
  - Boyutsal Konum Algısı

ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Işık ve renk karakteristiklerini tanımlamak, göz anatomisi ve beyin ile ilişkilerinin altını çizmek, görme bilgisinin iletim sürecini tanımlamak.
2. Retinada, fotoreseptörler ve ganglion hücreleri tarafından görme bilgisinin şifrelenmesinin tanımlanması.
3. Striat korteksin tanımlanması ve nöronların oryantasyon, hareket, boyutsal frekans, retinal farklılık ve renklere nasıl tepki verdiklerini tartışmak.
4. Görmeyle ilişkili korteksin anatomisini tanımlamak ve görme analizinin meydana geldiği iki akımın lokasyon ve fonksiyonlarını tartışmak.
5. Renklerin algısını ve ventral akışta nöronlar tarafından analizini tartışmak.
6. Objelerin, yüzlerin, vücut kısımlarının ve yerlerin algısında, görmeyle ilişkili korteksin rolünü tanımlamak.
7. Hareket algısında, görmeyle ilişkili korteksin rolünü tanımlamak.
8. Boyutsal konum algısında, görmeyle ilişkili korteksin rolünü tanımlamak.

* Çeviren: Dr. Gülnaz TATLICI

ÖN SÖZ Algılama Olmadan Görme

Genç bir nörofizyolojist olan Dr. L., tıbbi bir merkezin nöroloji departmanında rotasyon yapan bir grup tıp öğrencisine, Bayan R.'ye ait bir vaka sunuyordu. Dr. L. öğrencilerle konuşurken, departman şefi, Bayan R.'nin MRI görüntülerini gösteriyordu. Dr. L. onlara, Bayan R.'nin konuşma yeteneğine veya hareket etmesine zarar vermeyen fakat görmesini etkileyen felcinden bahsetti.

Odasında Bayan R.'ye bir hemşire eşlik etmiş ve masanın sonunda oturacak bir yer bulmasına yardım etmişti.

Dr. L., "Nasılsınız Bayan R.?" diye sordu.

"İyiyim. Bir aylığına evdeyim ve felçli olmadan önce yapabildiğim hemen her şeyi yapabiliyorum."

"Güzel. Görmeniz nasıl?"

"O hala bir problem."

"Görme ile ilgili size en çok sıkıntı veren şey nedir?"

"Eşyaları tanıyamıyorum. Mutfakta iş yaptığım zaman, bir şeylerin yeri değiştirilmediği müddetçe, herşeyin ne olduğunu biliyorum. Birkaç kez eşim eşyaları uzağa koymak için bana yardım etmeye çalıştı ve ben artık onları göremiyordum." Kahkaha ile güldü. "Pekala, onları görebiliyordum ama sadece nerede olduklarını söyleyemiyordum."

Dr. L., evrak çantasından bazı objeler çıkardı ve onları Bayan R.'nin önündeki masaya yerleştirdi.

"Bana *bunların ne olduğunu söyleyebilir misiniz?*" diye sordu. Bayan R. onlara dokunmak istedi. Dr. L., "Hayır, lütfen onlara dokunmayın."

Bayan R. objelere dikkatle uzun uzun baktı. "Hayır, ben onların ne olduğunu kesin olarak söyleyemiyorum."

Dr. L objeler arasından birini, bir kol saatini, işaret etti, "Burada bana ne gördüğünü söyler misin" diye sordu.

Bayan R. dikkatlice baktı, başını bir yöne ve daha sonra diğer tarafa çevirdi. "Yuvarlak bir şey görüyorum ve ona bağlı iki şey var: Biri üstte diğeri aşağıda." Bakmaya devam etti. "Sanırım dairenin içinde bazı şeyler var ama onların ne olduğunu anlayamıyorum." "Al onu."

Onu aldı ve alaycı bir ifadeyle "Oh. Bu bir kol saati." dedi. Dr. L.'nin isteği üzerine geri kalan objeleri tek tek aldı ve her birini doğru olarak tanımladı.

"İnsanları tanımada da zorluk yaşıyor musunuz?" diye sordu Dr. L.

"Oh, evet!" dedi iç çekerek. "Hastanedeyken eşim ve oğlum beni görmeye geldiler ve ben, eşim birşeyler söyleyinceye dek kimin kim olduğunu anlayamadım. Daha sonra eşimin sesinin geldiği yöne doğru konuşabildim. Şimdi eşimi tanımak üzere kendimi eğittim. Genellikle onun gözlüklerini ve kel başını görebiliyorum, fakat bunun üzerinde çalışmam gerekiyor. Bu konuda birkaç kez yanılgıya düştüm". Gülümsedi. "Komşularımızın biri de keldi ve gözlük takıyordu. Bir gün o ve eşi bizi ziyarete geldi, onu benim eşim olarak düşündüm ve "tatlım" diye seslendim. Bu durum ilk anda biraz rahatsız ediciydi fakat herkes anladı."

"Bir yüz size ne gibi gözüküyor?" diye sordu Dr. L.

"Ben onun bir yüz olduğunu biliyorum. Çünkü genellikle gözleri ve vücudun üst kısmında olduğunu görebiliyorum. Bir vücudu oldukça iyi görebiliyorum, nasıl hareket ettiğini de." Bir an durdu. "Oh, evet, unuttum, bazen bir kişiyi, nasıl hareket ettiğine bakarak tanıyabiliyorum. Bilirsiniz, bazen arkadaşlarınızı uzakta olsalar bile, yürüme şekillerinden tanıyabilirsiniz. Bunu hala yapabiliyorum. Eğlenceli, öyle değil mi? İnsanların yüzlerini iyi göremiyorum ama onları yürüyüşlerinden tanıyabiliyorum."

Dr. L elleriyle bazı hareketler yaptı. "Neyin taklidini yaptığımı söyleyebilir misiniz?" diye sordu.

"Evet, bir şeyleri karıştırıyorsunuz- sanki kek hamuru gibi."

Dr. L., el hareketleriyle bir anahtarı çevirme, yazma, oyun kağıtlarını dağıtmanın taklitlerini yaptı ve Bayan R. hiç bir zorluk olmadan onların ne olduğunu ayırt edebildi.

Okumada bir zorluk yaşıyor musunuz? diye sordu Dr. L.

"Biraz ama çok da kötü değil."

Dr. L. ona bir magazin dergisi uzattı ve Bayan R. makaleyi yüksek sesle okumaya başladı -biraz çekingen fakat doğru biçimde."Neden böyle" diye sordu "Kelimeleri iyi görebiliyorum fakat insanların yüzleri ve eşyalarla ilgili birçok zorluk yaşıyorum?"

Bölüm 8'de gördüğümüz gibi, beyin iki temel fonksiyonu yerine getirir: Faydalı davranışları meydana getiren kasların hareketlerini kontrol eder ve vücudun iç çevresini düzenler. Beyin, bu görevleri yerine getirebilmek için, hem dış çevrede hem de vücudun içinde neler olduğu hakkında bilgilendirilmelidir. Bu tür bilgiler, duyusal sistemler tarafından alınmaktadır. Bu ve gelecek bölüm, duyusal organların çevredeki değişiklikleri saptama yollarını ve beynin bu organlardan gelen nöral sinyalleri nasıl yorumladığını tartışmaya ayrılmıştır.

Çevre hakkındaki bilgiyi, duyusal reseptörlerden (çeşitli fiziksel olayları tanıyan özelleşmiş nöronlar) alırız. (Duyusal reseptörleri nörotransmitter, nöromodülatör ve hormon reseptörleri ile karıştırmayın. Duyusal reseptörler özelleşmiş nöronlardır; diğer tip reseptörler, belli molekülleri bağlayan özelleşmiş proteinlerdir). Uyarı, reseptörleri etkiler ve onların membrane potensiyellerini düzenler. Bu süreç, duyusal iletim olarak bilinir.

Duyusal reseptör: Fiziksel olayların belirli bir kategorisini algılayan özelleşmiş bir nöron.



Bazı böcekler, örneğin bu bal arısı, insanların göremediği elektromagnetik radyasyon dalga boyunu algılayabilirler.

Çünkü duyusal olaylar, hücre membran potansiyelindeki değişikliklere dönüştürülmüştür. Bu elektrik değişiklikleri, **reseptör potansiyelleri** olarak adlandırılır. Bu potansiyeller, nörotransmitterlerin salınımını etkiler ve böylece, duyusal reseptörlerin sinapsları oluşturması ile nöronlardaki ateşlemenin özelliğini düzenler. Sonuç olarak, bilgi beyine ulaşır.

Bu bölüm, psikologlar, anatomistler ve fizyologlar tarafından büyük bir ilgi alanı olan, duyusal biçimi (modalite) yani görmeyi değerlendirmektedir. Bu ilginin nedenlerinden biri, görme duyusal organlarının etkileyici karışıklığından kaynaklanır ve beynin göreceli olarak büyük bir bölümü görme bilgisinin analizine tahsis edilmiştir. Serebral korteksin yaklaşık % 20'si, görme bilgisinin analizinde doğrudan bir rol oynar (Wandell, Dumoulin ve Brewer, 2007). Başka bir neden, görmenin bireysel olarak bizler için çok önemli olmasıdır. Dünya hakkındaki böylesine zengin bir bilgi kaynağının doğal cezbediciliği, duyusal modalitenin nasıl çalıştığı hakkında meraka neden olur. Bölüm 7'de; işitme, vestibular duyular, bedensel duyular, tad alma ve koklama duyusu gibi diğer duyusal biçimler üzerinde durulmaktadır.

Uyarıcılar

Hepimizin bildiği gibi, gözlerimiz ışığın varlığını algılar. İnsanlar için ışık, elektromanyetik radyasyon spektrumunun sınırlı bir bandıdır. İnsanlar, elektromanyetik radyasyonunun, 380 ve 760 nm (bir nanometre (nm), bir metrenin milyarda biridir) arasındaki ışık dalgalarını görebilirler. (Bkz. *Şekil 6.1*). Diğer hayvanlar elektromanyetik radyasyonun farklı aralıklarını farkedebilirler. Örneğin, bal arıları bize beyaz gözüken, çiçeklerden yansıyan ultraviyole ışınlarındaki farklılıkları algılayabilirler. Geri kalan elektromanyetik spektrumdan niteliksel olarak farklı olmayan *ışık* olarak adlandırdığımız dalga boyu aralığı, biz insanların görebildiği, bir bütünün parçasıdır.

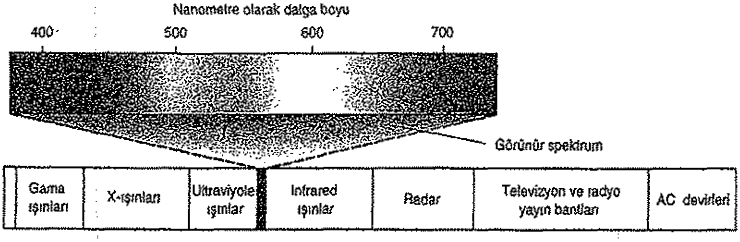
Duyusal iletim: Duyusal bir uyaranın, yavaş ve kademeli reseptör potansiyellerine dönüştürüldüğü süreç.

Reseptör potansiyeli: Fiziksel bir uyarana karşı cevapta, bir reseptör hücresi tarafından üretilen yavaş ve kademeli elektrik potansiyeli.

Işığın farkedilen renkleri 3 boyutlu olarak tanımlanır: *Renk tonu, doygunluk* ve *parlaklık*. Işık, saniyede yaklaşık olarak 300.000 kilometrelik (186.000 mil) bir hızla yol alır. Eğer dalganın salınım frekansı değişiyorsa, benzer biçimde fakat ters tarzda bir dalganın tepe noktaları arasındaki uzaklıkta değişecektir. Daha yavaş salınımlar, daha uzun dalga boyuna ve hızlı olanlar kısa dalga boyuna neden olurlar. Dalga boyu, ışığın üç algısal boyutundan ilki olan, renk tonunu belirler.

ŞEKİL 6.1

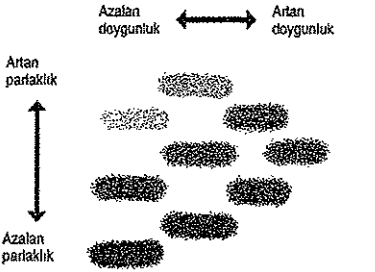
Elektromanyetik Spektrum



Görünür spektrum, bizim gözlerimizin tayin edebildiği, renk tonlarının aralığını ifade eder. Işığın ikinci algısal boyutu olan parlaklığa karşılık gelen, yoğunlukta değişken olabilir. Üçüncü boyut, **doygunluk**, ışığın algılanan göreceli saflığını ifade eder. Tüm radyasyon tek bir dalga boyu olsaydı, algılanan renk ya saf ya da tamamen doygun olurdu. Buna karşılık, eğer radyasyon tüm renkleri içerseydi, renk tonu duygusu üretmez, beyaz gibi görünürdü. Ara doygunluk değerlerindeki renkler, dalga boylarının farklı karışımlarından oluşur. Şekil 6.2, tümü aynı renk tonunda fakat farklı parlaklık ve doygunluk seviyelerindeki, bazı renk örneklerini gösterir (*Bkz. Şekil 6.2*).

ŞEKİL 6.2

Doygunluk ve Parlaklık: Bu şekil, aynı baskın dalga boyunda fakat doygunluk ve parlaklığın farklı seviyelerindeki renk örneklerini gösterir.



Görme Sisteminin Anatomisi

Bir bireyde görmenin gerçekleşmesi için, bir görüntünün, gözün iç tabakası olan retina üzerinde odaklanması gerekir. Bu görüntü, retinadaki milyonlarca nöronun elektrik aktivitelerindeki değişikliklere yol açar ve oluşan mesaj optik sinir aracılığı ile beynin geri kalanına iletilir (Burada beynin geri kalanı tabirini kullandım, çünkü retina gerçekte beynin bir parçasıdır; retina ve optik sinir perifer değil merkezi sinir sistemindedir.). Bu bölüm, göz anatomisini, ışığın varlığını algılayan retinadaki fotoreseptörleri ile retina ve beyin arasındaki bağlantıları tanımlamaktadır.

Renk tonu: Rengin algılanan boyutlarından birisi, baskın dalga boyu.

Parlaklık: Rengin algılanan boyutlarından birisi, yoğunluk.

Doygunluk (canlılık): Rengin algılanan boyutlarından birisi, netlik.

Sekmeli hareket: Bir görüntünün taranması sırasında, gözlerin kullandığı hızlı titreme hareketi.

Takip hareketi: "Fovea"da hareket eden bir objenin görüntüsünü korumak üzere gözlerin yaptığı hareket.

Gözler

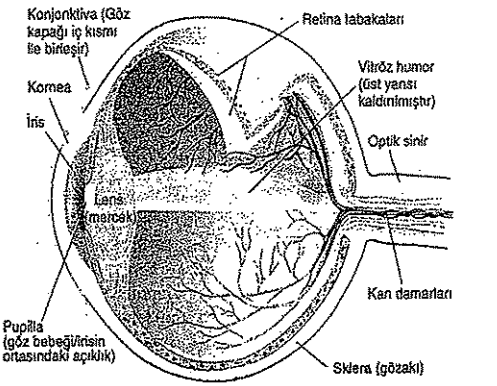
Gözler kafatasının ön kısmında bulunan kemik boşluğu (*orbita*) içerisinde asılı bulunmaktadır. Gözakı (*sklera*) adı verilen en dış tabakası sert yapılıdır ve beyaz renklidir. Gözler, altı adet ekstraoküler kas aracılığı ile göz akına tutunur ve hareket ederler. Normalde, göz küremizin arka kısmını ve bu kasları göremeyiz, çünkü bu kasların gözle olan bağlantıları *konjonktiva* ile gizlenmektedir. Bu mukoz membran, gözkapağını doldurur ve gözle bağlantılı olacak biçimde arka kısma uzanır (bu nedenle göze takılan kontakt lensler gözün gerisine kaçamaz). Şekil 6.3'de, gözün anatomisini gösterilmektedir (*Bkz. Şekil 6.3*).

Önünüzde meydana gelen bir olayı görüntülediğinizde, bakışınız görüntü özellikleri üzerinde yavaş ve düzenli bir şekilde dolaşmaz. Aksine, gözleriniz kesintili sekme hareketleri yapar – bakışlarınızı bir noktadan diğerine ani hareketlerle kaydırırsınız. Bu kitaptaki bir satırı okuduğunuzda, gözleriniz çeşitli kereler durur ve her durma arasında çok hızlı bir şekilde hareket eder. Durmalar arasındaki hareketin hızını bilinçli bir biçimde kontrol edemezsiniz. Gözün kısa ve hızlı her hareketi sırasında, gözler olabildiğince hızlı hareket ederler. Sadece bir takip hareketi yapmak yoluyla (etrafında dönerken parmağınıza bakma gibi), gözlerinizi biraz daha yavaş hareket ettirebilirsiniz.

Gözün, beyaz en dış tabakası olan sklera opaktır ve ışık geçişine izin vermez. Bununla birlikte, gözün dış tabakası olan kornea, gözün ön kısmında yer alır; saydamdır ve ışığın geçişine izin verir. Giren ışığın miktarı, iristeki bir açıklık olan pupil'in (göz bebeğinin) büyüklüğü ile düzenlenir. İris, kornea'nın arkasında bulunan pigmentli kas halkalarından oluşmuştur.

ŞEKİL 6.3

İnsan Gözü



Tablo 6.1: Fotoreseptörlerin Konum ve Kilit Karakteristikleri

Konlar	Rodlar
Çoğunlukla merkezi retinada yer alır; foveada bulunurlar.	Çoğunlukla perifer retinada yer alır; fovea'da bulunmazlar.
Orta-yüksek seviyede ışığa duyarlıdırlar.	Düşük ışık seviyelerine duyarlıdırlar.
Renk tonları hakkında bilgi sağlarlar.	Sadece monokromatik bilgi sağlarlar.
Keskin ve net görmeyi sağlarlar.	Zayıf görme sağlarlar.

İrisin hemen arkasında konumlanmış olan lens, bir seri transparan ve soğan benzeri halkalardan oluşmuştur. Lensin dış ucuna tutunmuş, bir seri kas lifleri olan *siliar kaslar*'ın kasılması yoluyla lensin şekli değişebilir. Şekildeki bu değişiklikler, uzaktaki ve yakındaki nesnelerin görüntüsünün retina üzerinde odaklanmasını sağlar; bu odaklanma, akomodasyon süreci olarak isimlendirilir.

Işık lensi geçtikten sonra, şeffaf ve jelatinsi bir madde olan *vitröz humor* ("camsı sıvı") ile dolu olan gözün ana kısmına doğru geçiş yapar. Işık daha sonra, gözün iç kısmını döşeyen retina üzerine düşer. Retinada, genel olarak fotoreseptörler olarak bilinen, şekillerine göre rod ve kon olarak isimlendirilen reseptör hücreleri bulunur.

İnsan retinasında yaklaşık 120 milyon rod ve 6 milyon kon bulunur. Rod sayısı daha çok olmasına karşın çevremiz hakkındaki bilginin büyük çoğunluğu bize kon'lar tarafından sağlanır. Kon'lar, genellikle gün içindeki görmemizden sorumludurlar. Çevremizdeki küçük detaylar hakkında bize bilgi sağlarlar ve "keskin görme"nin kaynağıdırlar. Fovea, ya da retinanın merkez bölgesinde, sadece kon'lar bulunur. Konlar anlık görmemize aracılık ederler. Kon'lar aynı zamanda, farklı dalga boylarını ayırt etme yeteneğimizle ilgili olan, renkli görmeden sorumludurlar. Rod'lar farklı renkleri ayırt etmeseler ve zayıf (az ışıkta) görmeyi sağlasalar da, ışığa daha duyarlıdırlar. Loş ışıklı ortamda, rod görmemizi kullanırız ve bu yüzden loş ışıkta renk körü oluruz ve foveal görmeden yoksun kalırız (Bkz. *Tablo 6.1.*).

Retinadaki bir diğer özellik, aksonların görme bilgisini bir araya getirdiği yerde bulunan ve optik sinirler üzerinden gözü terkeden, optik disk'tir. Optik disk, bölgesinde fotoreseptör olmadığı için, kör bir nokta oluşur. Normalde, kör nokta'mızın farkında olmayız fakat varlığı ispat edilebilir. Kendinize ait olan kör noktayı daha iyi anlamak için, *Şekil 6.4*'e tanımlanan egsersizi yapabilirsiniz.

Retinaya yakından bakıldığında, nöron hücre yapıları, bunların akson ve dendritleri ve fotoreseptörlerin çeşitli kamanlarından oluşur. Şekil 6.5, üç temel tabakaya ayrılmış olan primat retinasının kesitini göstermektedir: Foto-kavrayıcı tabaka, bipolar hücre tabakası ve gangliyon hücre tabakası. Fotoreseptörlerin retinanın arkasında olduğunu unutmayınız: Işık buraya ulaşmak için (tabi ki transparan olan) tabakalardan geçmek zorundadır (Bkz. *Şekil 6.5.*).

Fotoreseptörler bipolar hücrelerle sinaps oluştururlar. Bipolar hücreler, retinanın en derin ve sığ tabakaları ile temas kuran iki kollu nöronlardır. Son olarak bu nöronlar, gangliyon hücreleri ile sinaps oluştururlar. Gangliyon hücreleri, optik sinirlerin (ikinci kraniyal sinirler) aksonları boyunca yol alan nöronlardır ve görsel bilgiyi beynin diğer kısımlarına taşırlar. Ayrıca, retina horizontal ve amakrin hücrelere sahiptir. Her ikisi de, retina yüzeyine paralel bir doğrultuda bilgiyi iletir ve böylece komşu fotoreseptörlerden gelen bilgiyi bir araya getirirler. Bunlar; (Bkz. *Şekil 6.5.*).

Primat retinaları yaklaşık 55 farklı tip nöron içerir: Bunlar; 1 tip rod, 3 tip kon, 2 tip horizontal hücre, 10 tip bipolar hücre, 24-29 tip amakrin hücre ve 10-15 tip gangliyon hücreleridir (Masland, 2001).

Akomodasyon: Uzak ya da yakındaki cisim görüntülerinin siliyer kasların kasılarak (böylece lensin şekli değiştirilerek) retina üzerine odaklanması.

Retina: Gözün arka iç kısmını döşeyen ışığa duyarlı hücrelerden oluşan sinir tabakası.

Rod: Reseptör hücrelerinden birisi, düşük ışık seviyesine duyarlıdır.

Kon: Reseptör hücrelerinden diğeri, her kon renkli görmede üç ana renk (kırmızı, yeşil, mavi) grubundan birine duyarlıdır.

Fotoreseptör: Retina reseptör hücrelerinden biridir, ışık enerjisini elektrik enerjisine çevirir.

Fovea: Kuşlar ve memelilerde retinanın keskin görmeyi sağlayan bölümü, bu bölgede renk duyarlı konlar bulunur.

Optik disk: Ganglion hücre aksonlarının birleşerek optik siniri oluşturduğu ve gözü terk ettiği bölge, kör noktayı oluşturur.

Bipolar hücre: Retinanın orta tabakalarında bulunan bipolar nöron. Fotoreseptörlerden aldığı mesajı ganglion hücrelerine iletir.

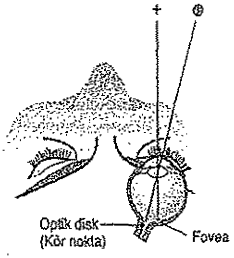
Ganglion hücresi: Görsel mesajı bipolar hücrelerden alarak beyne ileten sinir hücresi, aksonları optik sinini oluşturur.

Horizontal hücre: Retina içerisinde değişik hücre grupları arasında ara bağlantıyı sağlayan hücreler.

Amakrin hücreler: Horizontal hücrelerle aynı işlevi görürler.

ŞEKİL 6.4

Kör Nokta Testi: Sol gözünüz kapalı iken, sağ gözünüzle artı işaretine bakın ve sayfayı kendinize yaklaştırın ve uzaklaştırın. Sayfa, gözünüzden 20 santimetre uzaklıkta iken, yeşil nokta kaybolur çünkü sağ gözünüzün kör noktasına düşmüştür.





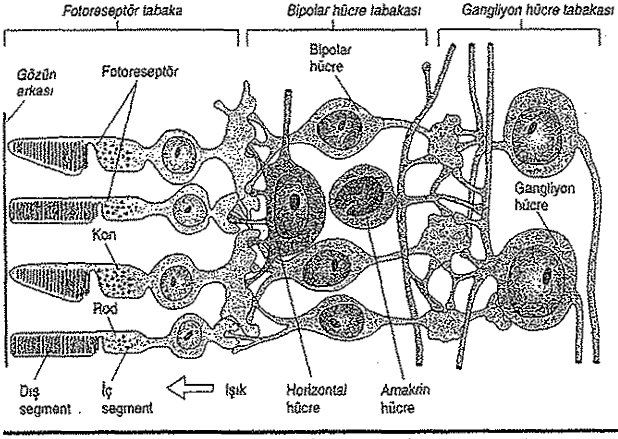
Fotoreseptörler

Rod'lar ve kon'lar, bir "silyum" ile bağlı bir dış segmentten ve çekirdeğinde bulunduğu bir iç segmentten oluşur (Bkz. *Şekil 6.5.*). Dış segment yüzlerce lamella ya da ince membran plaklarından oluşur (Lamella, lamina "ince tabaka"nın ufak bir formudur).

Şimdi görme bilgisinin iletim doğasını inceleyelim. Görme algısını başlatan olaylar zincirinin ilk basamağına, fotopigment olarak isimlendirilen özel bir kimyasal katılır. **Fotopigmentler**, lamella membranına gömülü özelleşmiş moleküllerdir; tek bir insan rod'unda bunlardan on milyon kadarı bulunur. Bu moleküller iki kısımdan oluşurlar: Opsin (bir protein) ve retinal (bir lipid). Opsinin çeşidi

ŞEKİL 6.5

Retinal Sistemin Detayları



Uyarlanan kaynak; Dowling, J.E. ve Boycott, B.B. *Proceedings of the Royal Society of London, B,* 1966, 166, 80-111.

Lamella: Fotopigmentler içeren bir membran tabakası; retinanın rod ve konlarında bulunur.

Fotopigment: Vitamin A türevi olan retinal'e bağlı protein boyası; görsel iletinin elektrik potansiyeline çevrimini sağlar.

Opsin: Bir çeşit proteindir, retinal ile beraber fotopigmentleri oluşturur.

Retinal: Vitamin A türevidir, opsinle beraber fotopigmentleri oluşturur.

Rodopsin: Rodlarda bulunan özel bir opsin.

Dorsal lateral genikülat çekirdek (LGN): Retinadan ve primer görme korteksinden yansıma iletilerini alan, talamusun lateral genikülat yapısı içerisindeki bir grup hücre cisimcikleri.

Magnosellüler tabaka: Dorsal lateral genikülat çekirdeğinde bulunan içteki her iki tabakadan biri olup; primer görme korteksine şekil, hareket, yoğunluk ve parlaklıkla ilgili küçük değişikliklerin algılanması için gerekli bilgiyi aktarır.

Parvosellüler tabaka: Dorsal lateral genikülat çekirdeğindeki nöronların dışında bulunan dört tabakadan biri olup, primer görme korteksine rengin ve en ince detayların algılanması için gerekli bilgiyi aktarır.

Koniosellüler alt tabaka: Magnosellüler ve parvosellüler tabakaların herbirinin ventralinde bulunan dorsal lateral genikülat çekirdeğindeki nöronların alt tabakalarından her biri olup, primer görme korteksine kısa dalgaboyundaki (mavi) konilardan bilgiyi aktarır.

formları vardır; örneğin, rodopsin ve retinalden kurulu olan insan rodlarının fotopigmenti rodopsin (*Rhod-* Yunancadaki *rhodon* "rose" den gelmektedir, *vid* değildir. Işığın etkisi yoluyla beyazlatılmadan önce, rodopsin pembemsi renktedir). Retinal vitamin A'dan sentezlenir. Bu da, bol miktarda A vitamini içeren havucun, gözler için neden faydalı olduğunu açıklar.

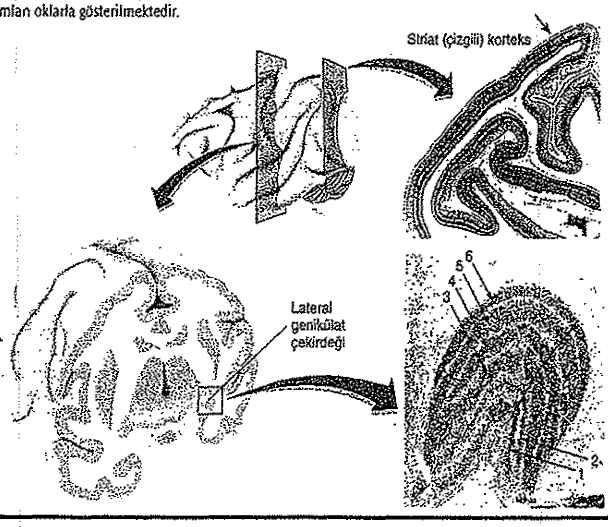
Rodopsinin bir moleküle, ışığa maruz kaldığında, iki bileşenine ayrılır: Rodopsin ve retinal. Bu olay meydana geldiğinde, opsinin gül rengi uçuk sarıya dönüşür; bu yüzden, ışığın fotopigmenti beyazlaşır. Fotopigmentin bozulması, reseptör potansiyeli üretir: Fotoreseptörün membran potansiyelindeki bir değişiklik olur. Reseptör potansiyeli, fotoreseptör tarafından nörotransmitter salınımını etkiler. Bu da, fotoreseptör iletişimlerinde bipolar hücrelerin tetiklenme oranını düzenler. Bu bilgi, gangliyon hücrelerine aktarılır (Bkz. *Şekil 6.5.*).

Göz ve Beyin Arasındaki Bağlantılar

Retinal gangliyon hücrelerinin aksonları, bilgiyi beynin kalan kısmına getirirler. Bunlar, optik sinirler boyunca ilerler ve talamusun **dorsal lateral genikülat çekirdeğine (LGN)** ulaşırlar. Bu çekirdek, ismini kıvrık bir dize benzerliğinden alır (*genu*, Latincede "diz" için kullanılır). LGN, her biri sadece bir gözden girdi alan, altı tabakalı nöronlardan oluşur. İçteki ilk iki tabakadaki nöronlar, dıştaki dört tabakada olanlara göre, daha geniş hücre yapıları içerir. Bu nedenle, içteki iki tabaka **magnosellüler tabakalar** ve dıştaki dört tabaka **parvosellüler tabakalar** (*parvo-* küçük yapılı hücreleri simgeler) olarak adlandırılmıştır. Magnosellüler ve parvosellüler tabakaların her birinin ventralinde, **koniosellüler alt-tabakalarda** (*Konis*, Yunanca'da "toz" kelimesidir) üçüncü bir sıra nöron bulunur.

ŞEKİL 6.6

Lateral Genikülat Çekirdeği (LGN): Fotomikrograf, bir Rhesus maymununun lateral genikülat çekirdeği ve striat korteksi boyunca bir kesitini göstermektedir (cresyl mor boya). Lateral genikülat çekirdeğinin, 1, 4 ve 6. tabakaları ters yöndeki gözden gelen bilgiyi alırlar; 2, 3 ve 5. tabakalar aynı yöndeki gözden gelen bilgiyi alırlar. Tabaka 1 ve 2, magnosellüler tabakalardır; tabaka 3-6 parvosellüler tabakalardır. Magnosellüler ve parvosellüler tabakaların her birinin ventralinde, koniosellüler alt-tabakalar bulunur. Bu altı temel tabakanın algısal alanları, mükemmel bir kayıt bölgesi oluşturur; işaretsiz okun gösterdiği hat boyunca konumlanmış olan hücreler, aynı noktada merkezlenen algısal alanlara sahiptir. Striat korteksin son kısımları oklarla gösterilmektedir.

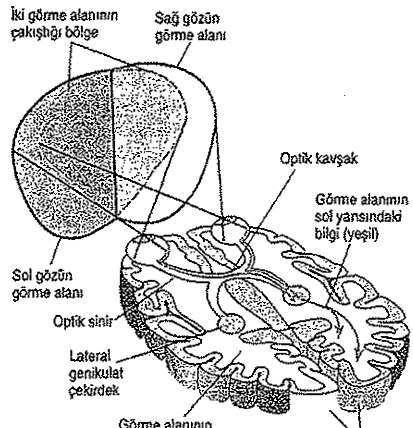


Hubel, D., Wiesel, T.N. ve Le Vay, S.'den fotomikrograf. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, B, 1977, 278, 131-163.

Daha sonra göreceğimiz üzere, bu üç tabakanın sıraları, farklı tiplerde görme bilgisinin analizinden sorumlu olan farklı sistemlere aittir. Bunlar, retinal gangliyon hücrelerinin farklı tiplerinden bilgi alırlar (Bkz. *Şekil 6.6.*). Dorsal lateral genikulat çekirdekteki nöronlar, aksonlarını, optik radyasyonlar olarak bilinen bir yol üzerinden primer görme korteksine gönderirler. Burası, medial ve posterior oksipital (artkafa) lopta bulunan horizontal bir fisür olan, kalkarin fisür'ü çevreleyen bölgedir (*calcerine*, "mahmuz şekilli" anlamına gelir). Primer görme korteksi, hücrelerin karanlık boyanan bir tabakasını (*striasyon*) içerdiği için, striat korteks olarak adlandırılır (Bkz. *Şekil 6.6.*).

ŞEKİL 6.7

Primer Görme Yolağı



Şekil 6.7, insan beyninin horizontal kesitinin şematik bir görüntüsünü göstermektedir. Optik sinirler, X-şekilli optik kavşak oluşturmak üzere (*khiasma*, "çapraz, kavşak" anlamına gelir), beynin tabanında bir araya gelirler. Burada, retinanın ikiye ayrılan iç bölgesinde (nazal yarılar) görev yapan gangliyon hücrelerinden gelen aksonlar, kavşak üzerinde geçerler ve beynin ters yöndeki dorsal lateral genikulat çekirdeğe çıkarlar. Retinanın, dışta ikiye ayrılan bölgesindeki (temporal yarılar) aksonlar, beynin aynı tarafında kalırlar (Bkz. *Şekil 6.7.*). Lens, retinaya düşen imajı tersine çevirir (benzer biçimde sağ ve solu da değiştirir). Bu yüzden, retinanın nazal ayrışmasındaki aksonlar beynin diğer tarafına geçtiği için, her hemisfer görme sahnesinin ters yöndeki yarısından (zıt taraftan) bilgi alır. Yani, bir kişi ileri doğru bakarsa, sağ hemisfer görme alanının sol yarısından gelen bilgiyi ve sol hemisfer sağdan gelen bilgiyi alır. Her hemisferin, görme bilgisini sadece ters taraftaki gözden aldığını söylemek doğru değildir (Bkz. *Şekil 6.7.*).

Primer retino-genikulo-kortikal yolak yanında, çeşitli diğer yollar da, retinadaki fiberler yoluyla yürütülür. Örneğin, hipotalamusa giden bir yolak, bir hayvanın gece ve gündüz 24-saatlik ritm aktivite döngülerini düzenler. (Bu sistemi Bölüm 8'de inceleyeceğiz). Özellikle optik tektum ve diğer orta-beyin çekirdeğine ulaşan diğer yolaklar; göz hareketlerini koordine eder, iris kaslarını (ve böylece pupil ölçüsünü) ve (lensleri kontrol eden) silial kasları kontrol eder ve görme alanımızın periferinde meydana gelen ani hareketlere doğrudan ilgi duymamıza yardım ederler.

Kalkarin fisür: Posteriyor serebral korteksin iç yüzeyindeki horizontal bir fisür; primer görme korteksinin konumu.

Striat korteks: Primer görme korteksi.

Optik kavşak: Optik sinirler arasındaki çapraz-yapılı bir bağlantıdır; beynin tabanının altında, hipofizin hemen önündedir.

Ara Özet

Uyarı ve Görme Sisteminin Anatomisi

Işık, radyo dalgalarına benzer biçimde fakat farklı bir frekans ve dalga boyundaki, elektromanyetik radyasyondan oluşur. Renk, üç algısal boyutta değişkenlik gösterebilir: Dalga boyu, yoğunluk ve saflığın fiziksel boyutlarına karşılık gelen ton, parlaklık ve doygunluk.

Retinadaki fotoreseptörler –rodlar ve konlar– ışığı algılarlar. Kaslar gözleri hareket ettirir, böylece çevredeki belli parçalara ait görüntüler retinaya düşer. Akomodasyona, lenslerin yapısını değiştiren, siliar kaslar eşlik eder. Fotoreseptörler, gangliyon hücreleri ile iletişime geçen bipolar hücreler ile haberleşirler. Gangliyon hücre aksonları, görme bilgisini beynin diğer kısımlarına gönderirler. Ayrıca, horizontal hücreler ve amakrin hücreler komşu fotoreseptörlerden gelen mesajları bir araya getirirler.

Işık, bir fotoreseptördeki fotopigment molekülüne çarptığında, ağarma olarak bilinen bir süreç ile retinal molekül opsin molekülünden ayrılır. Bu olay, gangliyon hücrelerinin ateşleme oranını ve hissedilen ışığın sinyalini değiştiren bir reseptör potansiyeli oluşturur.

Görme bilgisi retinadan striat kortekse ulaşır. Burası, LGN'nin magnoselüler, parvoselüler ve koniosellüler tabakaları üzerinde bulunan kalkarin fissürü çevreler. Beynin diğer başka bölgeleri; hipotalamus ve tektumundan görme bilgisini alırlar. Bu bölgeler, gece-gündüz döngüsü sırasındaki aktiviteleri düzenlemeye, göz ve kafa hareketlerini koordine etmeye, göz bebeğininin genişlemesi ve daralamasını düzenlemeye ve görme uyaranına dikkat etmeye yardım ederler.

Düşündüren Sorular

Geceleri, belirsiz, uzak ışıkları görmeye çalışan insanlara; genellikle, görmeyi umdukları ışıkların bulunduğu yerin hemen yan tarafına bakmaları önerilir. Neden böyle bir öneri yapılır, açıklayabilir misiniz?

Retinada Görme Bilgisinin Kodlanması

Bu bölüm, retina hücrelerinin, fotoreseptörlerden aldıkları bilgiyi şifreleme yolunu açıklamaktadır.

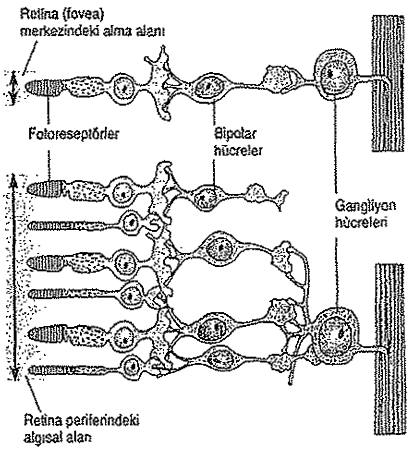
Aydınlık ve Karanlığın Kodlanması

Görme sisteminin fizyolojisini çalışma metodlarından birisi, tek nöronun elektrik aktivitesini kaydetmek üzere, mikroelektrodların kullanılmasıdır. Daha önceki bölümde gördüğümüz gibi, bazı gangliyon hücreleri, kendileri ile iletişimde olan fotoreseptörlere ışık düştüğünde, giderek uyarılırlar. Görme sistemindeki bir nöronun alma alanı, bireysel bir nöronun "gördüğü" görme alanının parçasıdır. Bu yer, bu nöronda bir cevap üretmek üzere, görme uyarısının konumlanması gereken yerdir. Açıkçası, belli bir nöronun alma alanının konumu, ona görme bilgisini sağlayan fotoreseptörün konumuna bağlıdır. Eğer bir nöron, fovea'da konumlanmış fotoreseptörlerden bilgi alıyorsa, onun görme alanı odaklanma noktasında (gözün bakıyor olduğu nokta) olacaktır. Eğer nöron, bilgiyi retinanın periferinde konumlanmış fotoreseptörlerden alıyorsa, görme alanı dışında olacaktır.

Alma alanı: Görme uyarısının sunulduğu, görme alanının bu kısmı, belli bir nöronun ateşleme oranında bir düzenleme yaratacaktır.

ŞEKİL 6.8

Merkeze Karşı Periferal Keskinlik: Fovea'daki gangliyon hücreleri bilgiyi, periferdekine nazaran daha az sayıdaki fotoreseptörlerden alırlar ve böylece daha akut görme bilgisi sağlarlar.

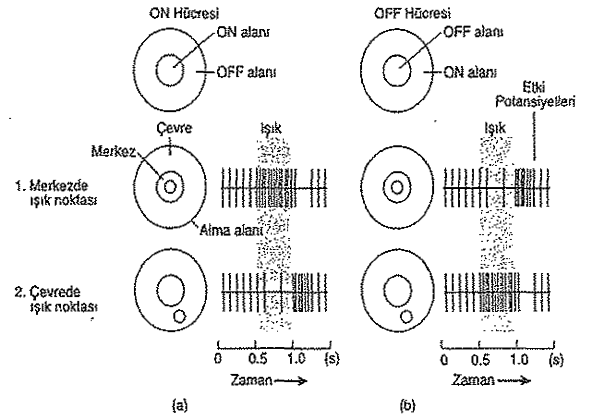


Retinanın periferindeki birçok bireysel reseptör, tek bir gangliyon hücresi üzerinde bir noktaya gelirler ve göreceli olarak retinanın büyük bir bölgesindeki –görme alanının büyük bir bölgesindeki– bilgiyi bir araya getirirler. Ayrıca, fovea, yaklaşık olarak eşit sayıda gangliyon hücreleri ve konlar içerir. Bu reseptör-akson ilişkileri, foveal (merkezi) görmemizin çok akut olduğunu, ancak periferal görmemizin de daha az keskin olduğunu açıklar (Bkz. *Şekil 6.8.*).

Kuffler (1952, 1953), kedi retinasında gerçekleştirdiği gangliyon hücre kayıtları ile algısal alanlarının, bir halka ile çevrelenen, düz dairesel bir merkezden oluştuğunu keşfetmiştir. Merkez ya da çevreleyici alanların uyarılması zıt etkilere sahiptir: ON hücreler, merkezi alana (*merkez*) düşen ışık ile uyarılmış ve çevreleyici alana (*çevre*) düşen ışık ile inhibe edilmişlerdir. Oysa, OFF hücreler, zıt bir tarzda cevap vermişlerdir. ON/OFF gangliyon hücreler, ışık açıldığında ya da kapatıldığında kısaca uyarılmışlardır. Bu ON/OFF hücreler, primatlarda, görme reflekslerine primer olarak dahil olan "superior colliculus"a yansırlar (Schiller ve Malpeli, 1977). Bu, algı oluşumunda doğrudan bir rolleri olmadığını akla getirmektedir (Bkz. *Şekil 6.9.*).

ŞEKİL 6.9

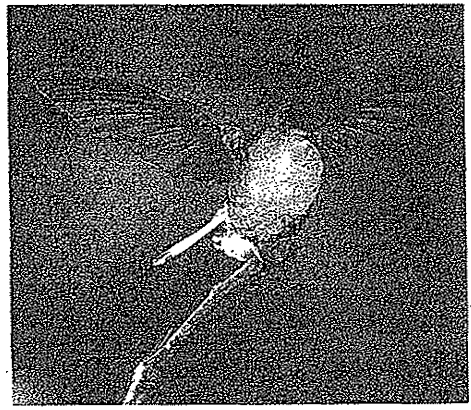
ON ve OFF Gangliyon Hücreleri: Bu figür, alma alanının merkez ve çevresinde sunulan uyarıya karşı, ON ve OFF gangliyon hücrelerinin cevaplarını göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Kuffler, S.W. *Cold Spring Harbor Symposium for Quantitative Biology*, 1952, 17, 281-292.

Renklerin Kodlanması

Şimdiye kadar gangliyon hücrelerinin tek renkli özellikleri değerlendirilmekteydi, bu değerlendime gangliyon hücrelerinin aydınlık ve karanlığa verdikleri cevaplardı. Çevremizdeki objeler, ışığın bazı dalga boylarını seçici olarak absorbe eder ve bazılarını, gözlerimize farklı renkler olarak yansıtırlar. İnsanların, şempanzelerin, Eski Dünya maymunlarının ve Yeni Dünya maymunlarının bir türünün retinaları, üç farklı tipte kona sahiptir. Bu, onlara (ve bize) renk görmenin en ayrıntılı formunu sağlar (Jacobs, 1996; Hunt ve arkadaşları, 1998). Monokromatik (siyah ve beyaz) görme, birçok amaç için mükemmel bir şekilde uygun olsa da, renk görme primat atalarımıza olgun ve olgunlaşmamış meyveyi ayırt etme yeteneğini vermiş ve diğer hayvanların kamuflaj yoluyla kendilerini saklamalarını daha zor hale getirmiştir (Mollon, 1989). Aslında, üç tip kona sahip primat fotopigmentleri, yeşil yaprakların olduğu bir zeminde kırmızı ve sarı meyvaların ayrılması açısından, oldukça iyi konumlanmış gibidirler (Regan ve arkadaşları, 2001).



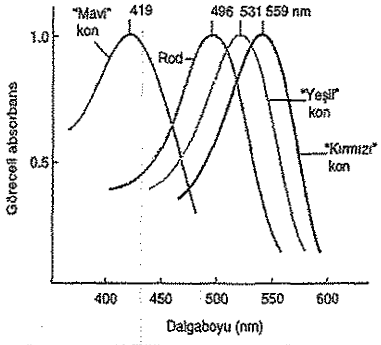
Kuşlar, üç-kon'lu, tam renkli görmeye sahiptirler. Sinek kuşlarının yeşil göğüsleri, rakip erkekler tarafından farkedilebilir.

Fotoreseptörler: Üç Renkli Kodlama

Yıllardır, renk görme ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. 1802'de, bir İngiliz fizikçisi ve tıp doktoru olan Thomas Young, her biri farklı bir tona duyarlı olan üç tip reseptöre sahip olduğu için, gözün farklı renkleri tayin edebileceğini ileri sürmüştür. Bu teori *trikromatik* (üç-renk) *teori*'si olarak adlandırılmıştır. *Renk karışımı*'nın,

ŞEKİL 6.10

Rod ve Kon'larca Işık Absorbansı: Grafik, çeşitli dalgaboylarındaki ışığın, insan retinasındaki üç tip kon ve rodlar tarafından göreceli absorbansını göstermektedir.



Kaynak: Dartnall, H.J.A., Bowmaker, J.K., ve Mollon, J.D. *Proceedings of the Royal Society of London*, B, 1983, 220, 115-130.

pigment karışımı'ndan farklı olduğunu vurgulamak zorundayım. Sarı ve mavi pigmentleri karıştırdığımızda (boyaları karıştırdığımızda), karışımın sonucu yeşildir. Renk karıştırmak, iki ya daha çok ışık kaynağının birbirine ilavesi anlamına gelir. Bununla birlikte, kırmızı ışık ile mavimsi yeşil ışık ışınını bir beyaz ekranda birbirine katarsak, sarı ışığı görürüz. Beyaz ışık, bir renkli televizyon ekranı ya da bilgisayar monitöründe ortaya çıkığında, genellikle küçücük kırmızı, mavi ve yeşil piksellerin bir karışımından oluşur. Bu ekranlardan birine, güçlü bir büyüteç camı ile yakından baktığınızda, bu renkli pikselleri görebilirsiniz.

İleri primatların retinal fotoreseptörlerinde yapılan fizyolojik araştırmalarda, Young'un haklı olduğu bulunmuştur: Renk görmesinden üç farklı tip fotoreseptör (üç farklı tip kon) sorumludur. Araştırmacılar, fotopigmentler yoluyla absorbe edilen, farklı dalga boyundaki ışığın miktarını belirleyen bireysel fotoreseptörlerin absorbsiyon özelliklerini araştırmışlar. Bu özellikler, bir fotoreseptörün içerdiği kısmi bir opsin tarafından kontrol edilmektedir; farklı opsinler belirli dalga boylarını daha kolay absorbe ederler. Üç tip konun zirve (peak) duyarlılıkları, yaklaşık olarak 420 nm (mavi-mor), 530 nm (yeşil) ve 560 nm (sarı-yeşil) değerlerindedir. Kısa dalga boylu kon'un zirve duyarlılığı, sağlam gözde gerçekte 440 nm'dir. Çünkü lens, bazı kısa dalgaboylu ışıkları absorbe eder. Kolaylık olması için, kısa-, orta- ve uzun-dalga boylu konlar, geleneksel olarak, sırasıyla "mavi", "yeşil" ve "kırmızı" konlar olarak adlandırılmaktadır."Kırmızı" ve "yeşil" konların göreceli sayıları kişiden kişiye oldukça değişir. Bu konların göreceli sayılarında büyük farklılıklar olsa da, bir bireyin renk görmesi üzerinde ölçülebilir etkileri yoktur. Retina, daha az sayıda "mavi" konlar içerir (yaklaşık olarak toplamın yüzde 8'i kadar, Bkz. *Şekil 6.10*).

Renk görme ile ilgili genetik bozukluklar, üç kon tipinin bir ya da bir kaçındaki anomalilerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir (Boynton, 1979; Wissinger ve Sharpe, 1998; Nathans, 1999). Burada tanımlanan defektif renk görme türlerinin ilk ikisi, X kromozomundaki genlerle ilgilidir; erkekler, sadece bir X kromozomuna sahip oldukları için bu hastalık daha çok erkeklerde görülmektedir (kadınlar, defekti olanı kompanse edecek biçimde X kromozomlarının birinde normal bir gene sahip olabilirler). **Protanopya**'ya ("birinci-renk görme bozukluğu/defekti") sahip olan insanlar, kırmızı ve yeşili karıştırırlar. Dünyayı sarı ve mavinin gölgeleri olarak görürler; hem kırmızı hem de yeşil, onlara sarımtrak görünür. Görme keskinliklerinin normal olması, retinalarının "kırmızı" ya da "yeşil" kon'lara sahip olmadığını düşündürmektedir. Bu kişilerin bu durumu ve farklı dalgaboyundaki ışığa olan duyarlılıkları, "kırmızı" konlarının, "yeşil" kon opsini ile dolduğunu düşündürmektedir. **Döteranopya**'ya ("ikinci-renk görme bozukluğu") sahip olan insanlar da, kırmızı ve yeşili karıştırırlar ve aynı zamanda görme keskinlikleri de normaldir. Bu kişilerin, "yeşil" konlarının, "kırmızı" kon opsini ile dolu gibi görünmektedir.

Tritanopyanın ("üçüncü-renk görme bozukluğu") görülme oranı 10.000'de 1'den daha azdır. Bu hastalık, X kromozomunda konumlanmamış bir gendeki hatadan kaynaklandığından, kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Tritanopya'ya sahip insanlar, kısa dalgaboylarının tonlamasında zorluk yaşarlar ve dünyayı yeşil ve kırmızı olarak görürler. Mavi açık bir gökyüzü, onlar için parlak yeşildir ve sarıyı pembe görürler. Retinalarında "mavi" kon'lar eksiktir. Retinalarında bu konlardan çok az bulunduğu için, yoklukları görme keskinliğini önemli biçimde etkilemez.

Protanopya: Kırmızı ve yeşil tonlarının karıştığı ("kırmızı" konlar, "yeşil" kon opsini ile doldurulur), kalıtımsal renk görme bozukluğunun bir formu.

Döteranopi: Kırmızı ve yeşil tonların karıştığı ("yeşil" konlar, "kırmızı" kon opsini ile doldurulur), kalıtımsal renk görme bozukluğunun bir formu.

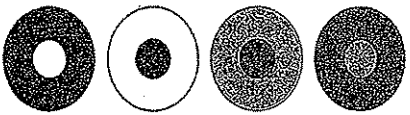
Tritanopya: Kısa dalgaboylu tonların karıştığı ("mavi" konlar, ya eksik ya da hatalıdır), kalıtımsal renk görme bozukluğunun bir formu.

Retinal Gangliyon Hücreleri: Karşıt-İşlem Kodlaması

Retinal gangliyon hücre seviyesinde, üç-renk kodu bir karşı-renk sistemine çevrilir. Daw (1968) ve Gouras (1968), bu nöronların, primer renk çiftlerine spesifik olarak cevap verdiklerini bulmuşlardır: Kırmızıya karşı yeşil ve sarıya karşı mavi. Bu yüzden, retina iki tür renge duyarlı gangliyon hücresi içerir: *Kırmızı-yeşil* hücreler ve *sarı-mavi* hücreler. Bazı renge duyarlı gangliyon hücreleri, merkezi-saran bir tarzda cevap verirler. Örneğin, bir hücre algısal alanlarının merkezinde kırmızı ile uyarılmış ve yeşil ile inhibe edilmiş olabilirken, çevreleyen halkada zıt bir cevap gösterebilir (Bkz. *Şekil 6.11.*). Kon'lardan girdi alan diğer gangliyon hücreleri, farklı dalgaboylarına karşı farklı şekilde yanıt vermezler, fakat basit bir şekilde merkez ve çevredeki göreceli parlaklığı kodlarlar. Bu hücreler, "siyah-ve-beyaz dedektörler" olarak görev yaparlar.

ŞEKİL 6.11

Renk-Duyarlı Gangliyon Hücrelerinin Algısal Alanları: Renklerle gösterilmiş olan, alıcı alanın bir kısmı aydınlatıldığında, hücreleri ateşleme oranı artar. Bir kısmı, tamamlayıcı renk ile aydınlatıldığında, hücrelerin ateşleme oranı azalır.



Sarı açık, mavi kapalı | Mavi açık, sarı kapalı | Kırmızı açık, yeşil kapalı | Yeşil açık, kırmızı kapalı

Retinal gangliyon hücrelerinin farklı dalgaboylarındaki ışığa karşı cevap karakteristikleri, açık bir biçimde, üç tip kon ile, iki tip gangliyon hücrelerini ileti̇şime geçiren özel döngüler yoluyla belirlenmektedir. Örneğin, bir kırmızı-yeşil gangliyon hücresi, "kırmızı" kon'ların aktivasyonu yoluyla uyarılmakta ve "yeşil" kon'ların aktivasyonu yoluyla inhibe edilmektedir.

Gangliyon hücreleri tarafından çalıştırılan zıt-renk sistemi, neden bir kırmızımsı yeşili ya da bir mavimsi sarıyı farketmediğimizi açıklar. Kırmızı ya da yeşil (ya da sarı ya da mavi) sinyalleyen bir akson, ateşlenme oranını artırabilir ya da azaltabilir; her ikisini de aynı anda yapamaz. Bir mavimsi yeşil, aynı anda hızlıca ya da yavaşça ateşleme yapan bir gangliyon hücresi tarafından sinyallenmelidir ki ama bu imkansızdır. *MyPsychKit 6.1, Tamamlayıcı Renkler*, karşıt-işlem şifrelemesinden ortaya çıkan ilginç bir fenomeni göstermektedir.

mypsychkit

Animasyon 6.1
Tamamlayıcı Renkler

Ara Özet

Retinada Görme Bilgisinin Şifrelenmesi

Retinada bulunan, tek bir nöronun elektriksel aktivite kayıtlarına bakıldığında, her gangliyon hücresi bilgiyi –sadece bir fovea'da ve birçoğu ise periferde yer alan- fotoreseptörlerden alır. Birçok retinal gangliyon hücresinin algısal alanı, ortak merkezli iki daireden oluşmaktadır; hücreler, bir bölgeye ışık düştüğünde giderek uyarılır ve diğer bölgeye ışık düştüğünde giderek inhibe edilirler. "ON" hücreler, merkezdeki ışık yoluyla ve "OFF" hücreler, çevredeki ışık yoluyla uyarılırlar.

Renk görme, her biri ışığın belli bir dalga boyuna (uzun, orta ve kısa) duyarlı olan, üç tip kon tarafından sağlanan bilginin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kon'ların absorbsiyon karakteristikleri, fotopigmentlerinin içerdiği kısmi opsin tarafından belirlenmektedir. Renk görme bozukluğunun birçok formu, kon opsinlerindeki değişikliklerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Protanopya'ya sahip olan insanların "kırmızı" konları, "yeşil" kon opsini ile ve Döteranopiye sahip olan insanların "yeşil" konları, "kırmızı" kon opsini ile doludur. Tritanopya'ya sahip olan insanların retinalarında, "mavi" konlar eksik gibi görünmektedir.

Renge duyarlı gangliyon hücrelerinin çoğu, primer renk çiftlerine (kırmızı ve yeşil, mavi ve sarı) karşı, merkezi-çevreleyen zıt bir tarzda cevap verirler. Bu nöronların cevapları, onları fotoreseptörlere bağlayan retinal döngü yoluyla belirlenir.

Düşündüren Sorular

Renkli görüntünün yararı nedir? Kuşlar, bazı balık ve primatlar üç konlu tam renkli görüntüye sahiptirler. Kendi türümüzü düşündüğümüzde, renkli görüntünün evrimsel gelişiminden kaynaklanan diğer faydalar (bir önceki bölümde bahsedilen, bunun yanısıra olgun meyvayı tanıma yeteneği) nelerdir?

Basit hücre: Zıt biçimde organize olmuş algısal alanlara sahip olan, striat kortekste oryantasyona duyarlı nöron.

Kompleks hücre: *Belirli bir oryantasyon hattında en iyi cevabı veren görme korteksinde bir nöron; özellikle hattın algısal alanında oryantasyona dik doğrultuda hareket eder.*

Hiperkompleks hücre: Hücrenin algılama alanı içerisinde belli bir noktanın sonlarında, belli bir oryantasyon hattına karşı cevap veren, görme korteksinde bir nöron.

Sinüzoidal dalga şebekesi: Bulanık ve odaksız paralel çubuklara benzeyen, her bir hat boyunca şebekenin uzun eksenine dik, parlaklığı sinüsoidal dalga fonksiyonuna uygun olarak değişen bir seri.

Boyutsal frekans: Görme açısının her derecesindeki döngülerle ölçülen, sinüzoidal dalga şebekesindeki bantların göreceli genişliği.

Görme Bilgisinin Analizi: Striat Korteksin Rolü

Retinal gangliyon hücreleri, algısal alanlarının merkez ve çevre bölgelerine düşen ışığın göreceli miktarı ve birçok durumda ışığın dalgaboyu hakkındaki bilgiyi şifreler. Striat korteks, bu bilgi üzerinde ayrıca işlem yapar, daha sonra bunu görmeyle ilişkili kortekse iletir.

Striat Korteksin Anatomisi

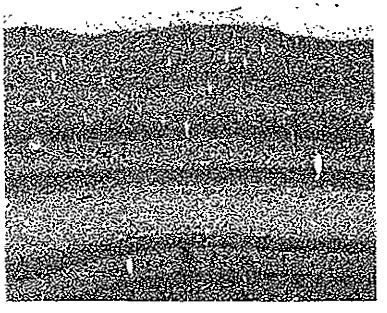
Striat korteks, yüzeye paralel bantlar şeklinde düzenlenmiş, altı ana tabaka (ve birkaç alt tabaka)'dan meydana gelir. Bu tabakalar, hücre gövdesinde çekirdek ve bir hücre gövde boyası ile boyandığında dokunun açık ve karanlık bandları olarak görünen dendritik ağaçları içerir (Bkz. *Şekil 6.12.*).

Striat korteksi, bütünün bir yarı küresi olarak değerlendirirsek -farzedelim ki, onu çıkardık ve düz bir yüzey üzerinde ikiye böldük- görme alanının ters yöndeki yarısının bir haritasını içerdiğini buluruz (Beynin her bir bölümünün, görme alanının zıt taraflarını gördüğünü hatırlayın). Harita çarpıktır; striat korteksin yaklaşık olarak % 25'i, görme alanının küçük bir kısmını temsil eden foveadan gelen bilginin analizine adanmıştır. (Fovea tarafından görülen görme alanı, yaklaşık bir kol uzunluğunda tutulan geniş bir salkım ölçüsündedir).

1960'lı yıllarda, Harvard Üniversitesi'nde, David Hubel ve Torsten Wiesel'in öncü çalışmaları, görme algısının fizyoloji çalışmalarında bir devrim başlatmıştır (Bkz. Hubel ve Wiesel 1977, 1979). Hubel ve Wiesel, görme korteksindeki nöronların, ışık noktalarına basit bir biçimde yanıt vermediklerini; seçici olarak görünen dünyanın spesifik *özelliklerine* yanıt verdiklerini keşfetmişlerdir. Yani, görme korteksindeki nöral döngü, çeşitli kaynaklardan (örneğin; çeşitli farklı gangliyon hücrelerinden alınan bilgiyi taşıyan aksonlardan) gelen bilgiyi, tek bir gangliyon hücresi ya da LGN'deki tek bir hücrenin algısal alanından daha geniş özellikleri tayin edecek biçimde, bir araya getirir. Aşağıdaki alt bölümler, bugüne dek araştırmacılar tarafından çalışılan oryantasyon ve hareket, boyutsal frekans, retinal farklılık ve renk görme karakteristiklerini tanımlamaktadır.

ŞEKİL 6.12

Striat Korteksin Altı Tabakası: Striat korteksin küçük bir bölümünün bu fotomikrografı, altı esas tabakayı göstermektedir. W harfi, görme korteksin altında bulunan beyaz öz'ü gösterir; beyaz öz'ün altında, "gyrus"un zıt yüzeyinde striat korteksin Vı. katmanı yer alır.



Kaynak; Hubel, D.H. ve Wiesel, T.N. *Proceedings of the Royal Society of London*, B, 1977, 198, 1-59. İzin alınarak basılmıştır.

Oryantasyon ve Hareket

Striat korteksteki nöronların çoğu *oryantasyona* duyarlıdır. Yani, bir hat veya bir kenar (karanlık ve aydınlık bölgenin sınırı), hücrenin algısal alanında ve merkezinin çevresinde konumlanmış ise, hücre en iyi cevabı, hat özel bir pozisyonda –özel bir oryantasyonda- olduğunda verecektir. Bazı nöronlar dikey bir hatta, bazıları yatay bir hatta ve bazıları da ikisi arasında bir konumda en iyi cevabı verirler. Şekil 6.13, hadar çeşitli oryantasyonlarda bulunduğunda, striat kortkesteki bir nöronun cevaplarını göstermektedir. Görebileceğiniz gibi, bu nöron algısal alanında dikey hatta bulunduğu zaman en iyi cevabı vermektedir (Bkz. *Şekil 6.13.*).

Bazı oryantasyona duyarlı nöronlar, zıt biçimde organize olmuş algısal alanlara sahiptir. Hubel ve Wiesel onları basit hücreler olarak adlandırmışlardır. Örneğin, belirli oryantasyondaki bir hat (farzedelim, beyaz bir arka fona karşılık karanlık bir 45° hattı olsun), eğer algısal alanın merkezinde ise bir hücreyi uyarabilir; fakat merkezden uzağa hareket ederse inhibe eder (Bkz. *Şekil 6.14a.*). Araştırmacıların kompleks hücre olarak adlandırdığı bir

başka tip nöron da, belirli bir oryantasyon hattında en iyi cevabı verir fakat inhibitor bir çevre göstermezler. Yani, cevap, hattın algısal alanda hareket ettiği sırada da devam eder. Aslında, birçok kompleks hücre, oryantasyon açısına dik bir biçimde (genellikle tek bir doğrultuda) hareket ettiğinde ateşleme oranlarını arttırırlar. Bu yüzden bu nöronlar, aynı zamanda hareket dedektörleri olarak hizmet ederler. Buna ek olarak, kompleks hücreler, siyah arka-planlı beyaz hatlara ve beyaz arka-planlı siyah hatlara oldukça eşit biçimde yanıt verirler (Bkz. *Şekil 6.14b*). Son olarak, hiperkompleks hücreleri belirli bir oryantasyon hattına karşı cevap vermektedir fakat hatların sonunda (ya da sonlarında) inhibitör bir bölgeye sahiptirler; bu da, hücrelerin belirli bir oryantasyonun hat sonlarının konumunu tayin etiği anlamına gelir (Bkz. *Şekil 6.14c*).

Boyutsal Frekans

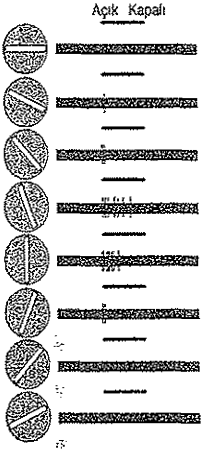
Primer görme korteksindeki nöronların, hatları ve kıyıları tayin ettiğini gösteren Hubel ve Wiesel'in ilk çalışmalarına rağmen, sonraki araştırmalar aslında en iyi biçimde "sinüzoidal-dalga şebeke"lerine (sine-wave grating) cevap verdiklerini bulmuşlardır (De Valois, Albrecht ve Thorell, 1978). Şekil 6.15, bir "sinüzoidal-dalga şebekesi" ile daha benzer bir "kare-dalga şebeke" (square-wave grating) karşılaştırmasını göstermektedir. Bir "kare-dalga şebekesi", parlaklıkta değişken, basit bir seri dikdörtgen şekilli çubuklardan oluşur; bir hat boyunca olan parlaklık, aşamalı (kare-dalga) bir tarzda, kendisine dik bir şekilde değişir (Bkz. *Şekil 6.15a*). Sinüzoidal-dalga şebekesi, bir seri bulanık ve odaksız paralel çubuklara benzer. Her bir hat boyunca şebekenin uzun eksenine diktir; parlaklık sinüzoidal dalga fonksiyonuna uygun olarak değişir (Bkz. *Şekil 6.15b*).

Sinüzoidal dalga şebekesi, boyutsal frekansı üzerinden isimlendirilir. Frekansın (örneğin, ses ya da radyo dalgalarının), zaman ve uzaklık olarak (saniyedeki döngü ya da metredeki döngülerdeki dalgaboyu gibi) ifade etmeye alıştık. Bununla birlikte, retinadaki bir uyarının görüntüsü göze ne kadar yakın olacağına bağlı olarak değişeceği için, görme açısı genellikle komşu döngüler arasındaki fiziksel uzaklık yerine kullanılmaktadır. Bu yüzden, sinüzoidal -dalga şebekesinin boyutsal frekansı, görme açısının her derecesindeki döngülerle ölçülen parlaklık değişmeleridir (Bkz. *Şekil 6.16*).

Striat korteksteki nöronların çoğu, belli bir boyutsal frekansta bir sinüzoidal -dalga şebekesi, görme alanının uygun kısmında konumlandığında, en iyi cevabı verir. Fakat boyutsal frekansı analiz eden, nöral döngülere sahip olma noktası nedir? Kesin bir cevap, biraz karmaşık bir matemetik bilgisi gerektirir, bu yüzden burada size özet haliyle aktaracağım (eğer ilgi duyarsanız, 1988'de De Valois tarafından yazılmış klasik bir kitaba başvurabilirsiniz). Yüksek ve düşük boyutsal frekans tarafından sağlanan bilgi tiplerini dikkate alalım. Aydınlık ve karanlığın geniş alanları düşük frekanslı olarak sunulurken, büyükçe bir objenin detayında bulunan

ŞEKİL 6.13

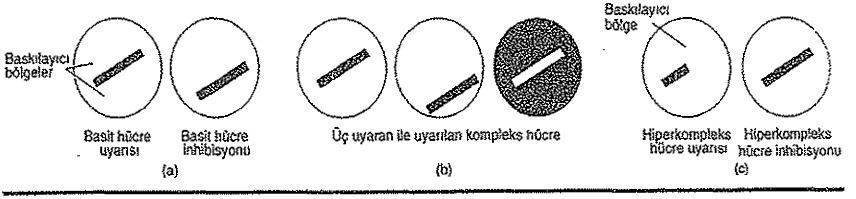
Oryantasyon Duyarlılığı: Striat korteksteki oryantasyon duyarlı bir nöron, sadece algısal alanında belli bir oryantasyon hattı ortaya çıktığında aktif olmaya başlayacaktır. Örneğin, bu resimde tasvir edilen nöron, dikey durumdayken en iyi cevabı verir.



Kaynak: Hubel, D.H. ve Wiesel, T.N. Journal of Physiology (London), 1959, 148, 574-591. Blackwell Science Ltd.'den izin alınarak basılmıştır.

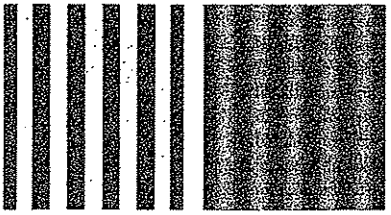
ŞEKİL 6.14

Oryantasyon-Duyarlı Nöron Tipleri: Şekil, primer görme korteksinde bulunan 3 tip oryantasyona-duyarlı nöronun cevap karakteristiklerini göstermektedir: (a) basit hücre, (b) kompleks hücre, (c) hiperkompleks hücre.



ŞEKİL 6.15

Paralel Şebekeler: Bu şekilde karşılaştırılan iki çeşit şebeke: (a) kare-dalga şebeke ve (b) sinüzoidal-dalga şebeke.



küçük objeler ve keskin kenarlı daha büyük objeler, yüksek frekanslı zengin bir sinyal sağlarlar. Yüksek frekanslı bilgiden yoksun bir görüntü, uygun lensler takmamış miyop bir kişi tarafından görülen bir görüntüye benzer biçimde, bulanık ve odaksız görünür. Bilgiden yoksun bu görüntüler bile çevredeki obje ve şekiller hakkında oldukça çok veri sağlar; bu yüzden en önemli görme bilgisi, *düşük boyutsal frekanslarda* saklıdır. Düşük frekanslı bilgi olmadığında, görüntüye ait biçimlerin algılanması çok zordur. (Göreceğimiz gibi, evrimsel olarak daha eski olan magnosellüler sistem düşük frekanslı bilgi sağlar).

Retinal Eşitsizlik

Derinliği, sadece tek bir gözle monoküler olarak tayin edilebilen, ipuçlar içeren birçok anlamlar üzerinden algılarız. Örneğin, perspektif, göreceli retinal ölçü, atmosferik sis etkileri üzerinden detay kaybı ve başımızı hareket ettirme yoluyla retinal imajların göreceli görünür hareketlerin hepsi derinlik algısına katkı sağlar ve binoküler (iki gözle) görmeyi gerektirmez. Bununla birlikte, binoküler görme, stereoskopik görme ya da *stereopsis* süreci üzerinden derinlik algısına bir canlılık sağlar. Bir stereoskop kullandıysanız (örneğin View-Master gibi) ya da 3-boyutlu bir film seyrettiyseniz ne demek istediğimi anlarsınız. Stereopsis, el ve parmakların ince hareketlerinin görsel rehberliğinde özellikle önemlidir (Bir iğneye iplik geçirirken streopsis süreci etkili olur.).

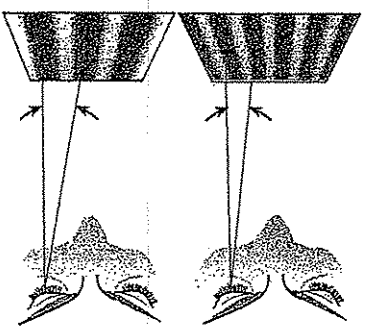
Retinal eşitsizlik: Farklı uzaklıklarda lokalize olmuş objeler üzerindeki noktaların, gözlemcinin iki retinasında, az da olsa farklı noktalara düşecek olmasıdır; stereopsis için temel oluşturur.

Sitokrom oksidaz (CO) kütleciği: Bir sitokrom oksidaz boyası tarafından açığa çıkarılan, primer görme korteksinin merkezi bölgesi; dalga-boyuna duyarlı nöronlardan oluşur; parvosellüler sistemin parçasıdır.

Striat korteksteki birçok nöron, *binoküler*dir ki, her iki gözün görme uyarısına cevap verirler. Bu binoküler hücrelerin çoğu, özellikle magnosellüler sistemden bilgi alan bir tabakada bulunanlar, derinlik algısına katkı sağlar gibi görünen biçimlerde cevap verirler (Poggio ve Poggio, 1984). Birçok durumda hücreler, her iki göz belli belirsiz olarak *farklı* bir lokasyonda bulunan bir uyarı gördüklerinde, oldukça güçlü şekilde yanıt verirler. Yani nöronlar, her bir gözün retinasının belli belirsiz farklı kısımlarda üretilen görüntülerin bir uyarısına, retinal eşitsizliğe, yanıt verirler. Bu, kesinlikle stereopsis için ihtiyaç duyulan bilgidir; her bir göz, az çok farklar içeren üç boyutlu bir manzarayı görür ve retinal eşitsizliğin varlığı, gözleyici tarafından objelerin uzaklığındaki farklılıklara işaret eder.

ŞEKİL 6.16

Görme Açısı ve Boyutsal Frekans: Gözleyicinin göz apeksinde, sinüzoidal dalgalar arasındaki açılar çizilmiştir. Bu şekil, komşu sinüzoidal dalgalar arasındaki *doğal açının*, dalgalar yakınlaştıkça daha küçük olduğunu göstermektedir.



Renk

Striat kortekste, LGN'nin parvosellüler ve koniosellüler boyunca, renk-duyarlı gangliyon hücrelerinden özel hücrelere aktarılan bilgi, hep birlikte sitokrom oksidaz (CO) kütlelerinde gruplanır. CO kütleleri, mitokondride (hücrede enerji üreten organel) bulunan bir enzim olan sitokrom oksidaz için düzensiz dağılıma sahip bir boyayı bulan, Wong-Riley (1978) tarafından keşfedilmiştir (bir hücrede sitokrom oksidazın yüksek seviyelerde bulunması, hücrenin normal olarak yüksek metabolizma hızına sahip olduğuna işaret eder). Boya ile yapılan sonraki araştırmalar (Horton ve Huber, 1980; Humphrey ve Hendrickson, 1980), tabaka 2 ve 3 ve daha zayıf olarak tabaka 5 ve 6 boyunca yayılan, koyu kolonlar şeklinde bir benekli motifin varlığını ortaya çıkarmıştır. Çapraz kesitlerde kolonlar, yaklaşık 150-200 µm çapında, oval ve 0.5-mm aralıklarla konumlanmışlardır (Fitzpatrick, Itoh ve Diamond, 1983; Livingstone ve Hubel, 1987).

Şekil 6.17'de, bir makak maymununa ait, striat korteks (görme korteksinin ilk alanı olduğu için aynı zamanda V1 olarak isimlendirilir) ve görme ile ilişkili korteksin yan alanı

(V2 alanı) boyunca bir kesitin bir fotomikrografını göstermektedir. Görme korteksi dümdüzdür ve mitokondriyal enzim ile boyanmaktadır. Striat kortekste CO kütlelerini kolayca görebilirsiniz. CO-zengin nöronların V2 alanında dağılımı, üç çeşit şeritten oluşmaktadır: *Kalın şeritler, ince şeritler* ve *soluk şeritler*. Kalın ve ince şeritler, sitokrom oksidaz ile yoğun biçimde boyanır; soluk şeritler boyanmazlar (Bkz. *Şekil 6.17.*).

Son yıllara kadar, araştırmacılar parvosellüler sistemin tüm bilgiyi, striat korteksin rengine uygun biçimde iletiğine inanmaktaydılar. Bununla birlikte, şu anda parvosellüler sistemin bilgiyi sadece "kırmızı" ve "yeşil" konlardan aldığını bilmekteyiz; "mavi" konlardan gelen ek bilgi koniosellüler sistem üzerinden iletilmektedir (Hendry ve Yoshioka, 1994; Chatterjee ve Callaway, 2003).

Özetle, striat korteksteki nöronlar, bir görme uyarısının oryantasyon, hareket, boyutsal frekans, retinal eşitsizlik ve renk gibi çeşitli farklı özelliklerine cevap verirler. Şimdi ilgimizi yeniden, bu bilginin striat korteksteki organizasyonu üzerinde toplayalım.

Striat Korteksin Modüler Organizasyonu

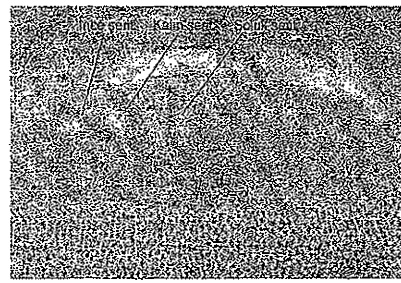
Araştırmacıların çoğu, beynindeki nöron modüllerininin yüz binleri aştığına birkaç milyon nöron modülünden oluştuğuna inanmaktadırlar. Her modül bilgiyi diğer modülden alır, bazı hesaplamalar yapar ve daha sonra sonuçları diğer modüle aktarır. Son yıllarda, araştırmacılar görme korteksinde bulunan modüllerin karakteristiklerini öğrenmeye başlamışlardır.

Striat korteks, her biri 0.5 x 0.7 mm olan ve yaklaşık 150.000 nöron içeren, 2500 civarında modüle bölünmüştür. Her modüldeki nöronlar, görme alanının çok küçük bir kısmında bulunan çeşitli özelliklerin analizine adanmıştır. Bu modüller ortak bir şekilde, tüm görme alanından gelen bilgiyi toplar; her bireysel modül bir mozaik resimdeki çiniler gibi görev yapar.

Aslında modüller, her biri bir CO kütleciği ile çevrili iki segmentten oluşur. Kütlecik içinde lokalize olmuş nöronların özel bir fonksiyonu vardır: Bu nöronların çoğu renge ve tamamı düşük boyutsal frekansa duyarlı olup göreceli olarak diğer görme özelliklerine hassas değillerdir. CO kütleciği dışında, nöronlar oryantasyon, hareket, boyutsal frekans ve binoküler eşitsizliğe duyarlılık gösterirler fakat çoğu renge karşı yanıt vermez (Livingstone ve Hubel, 1984; Born ve Tootell, 1991; Edwards, Purpura ve Kaplan, 1995). Modülün her iki yarısı sadece tek bir gözden gelen bilgiyi alır fakat modül içindeki dolaşım her iki gözden gelen bilgiyi bir araya getirir ki bu da nöronların bir çoğunun binoküler olduğu anlamına gelir. Eğer, striat korteksin kütlecikler arası bölgesine (burası CO kütleciklerinden birinin dışındaki bir modüldeki bir lokasyondur) bir mikroelektrod koyarsak, tüm oryantasyon-duyarlı hücrelerin aynı oryantasyon hattında cevap verdiklerini buluruz (Bkz. *Şekil 6.18.*).

ŞEKİL 6.17

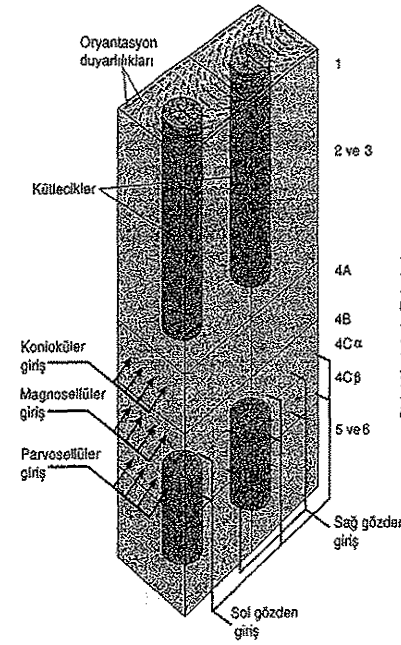
Görme Korteksindeki Kütlecik ve Şeritler: Bir fotomikrograf (aslında, çeşitli farklı doku kısımlarının bir montajı), bir makak maymununda, primer görme korteksi (V1 alanı) ve görme ile ilişkili korteksin (V2) bir bölgesi boyunca, sitokrom oksidaz ile boyanmış bir kesitini göstermektedir.



Kaynak: Sincich, L.C. ve Horton, J.C. *Annual Review of Neuroscience*, 2005, 28, 303-326. By Annual Reviews at www.annualreviews.org

ŞEKİL 6.18

Primer Görme Korteksinin Bir Modülü



Boyutsal frekans bu organizasyonda nasıl yer almaktadır? Edwards, Purpura ve Kaplan (1995), CO kütleciklerinde bulunan nöronların, düşük boyutsal frekanslara cevap vermelerine karşın parlaklıktaki küçük farklılıklara duyarlı olduklarını bulmuşlardır. Kütlecikler dışında, boyutsal frekansa duyarlılık, en yakın kütleciğin merkezine olan uzaklığa göre değişir. Yüksek frekanslar daha büyük uzaklıklarla ilişkilidir (Bkz. *Şekil 6.19.*).

Ara Özet

Görme Bilgisinin Analizi: Striat Korteksin Rolü

Striat korteks (V1 alanı), altı tabaka ve çeşitli alt tabakalar içerir. Görme bilgisi, LGN'nin magnosellüler, parvosellüler ve koniosellüler tabakaları tarafından alınır. V1'den gelen bilgi, görme ile ilgili korteksin ilk bölgesi olan V2 alanına gönderilir. Magnosellüler sistem, filogenetik olarak daha eskidir, renk-körlüğü ve hareket, derinlik ve parlaklıktaki küçük farklılıklara duyarlıdır. Parvosellüler ve koniosellüler sistem olarak sonradan gelişmiştir (yeni evrimleşmiştir). Parvosellüler sistem bilgiyi "kırmızı" ve "yeşil" konılardan alır ve ince detayları ayırt edebilme yeteneğine sahiptir. Koniosellüler sistem, "mavi" konılardan gelen renk hakkındaki ek bilgileri sağlar.

Striat korteks, mitokondride (hücrede bulunan bir enzim olan sitokrom oksidaz boyası tarafından açığa çıkarılan, her biri bir çift CO kütleciği ile çevrili modüllerden oluşmuştur. Modülün her bir yarısı tek bir gözden gelen bilgiyi alır fakat bilgi paylaşıldığı için birçok nöron her iki gözden gelen bilgiye cevap verir. CO kütleciklerindeki nöronlar, renk ve düşük frekanslı boyutsal frekansa duyarlılık gösterirken, kütlecikler arasındaki nöronlar yüksek boyutsal frekansların sinüzoidal dalga şebekelerine, oryantasyona, retinal eşitsizliğe ve harekete duyarlıdırlar.

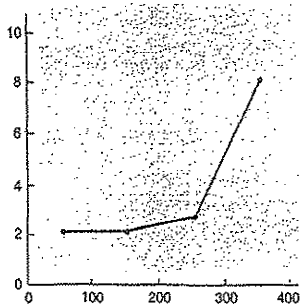
Düşündüren Sorular

Önünüzdeki görüntüye bakın ve ona ait özelliklerin striat korteksinizdeki nöronlar tarafından nasıl şifrelendiğini hayal etmeye çalışın. Gördüğünüz objelerin, oryantasyon, boyutsal frekans ve renk analizi yoluyla nasıl özelleştirilebileceğini resmetmeye çalışın.

Ekstrastriat korteks: Görme ile ilişkili korteksin bir bölgesi; striat korteks ve üst kollikuli'den gelen fiberleri alır ve alt temporal kortekse yansıtır.

ŞEKİL 6.19

Boyutsal Frekansa Cevapların Organizasyonu: Striat korteksteki nöronların optimal boyutsal frekansı, nöronun en yakın sitokrom oksidaz kütleciğinin merkezinden uzaklığın bir fonksiyonu olarak gösterilmektedir.



Uyarlanan kaynak: Edwards, D.P., Purpura, K.P. ve Kaplan, E. *Vision Research*, 1995, 35, 1501-1523.

Görme Bilgisinin Analizi: Görmeyle İlişkili Korteksin Rolü

Striat korteks görme algısı için gerekli olsa da, objelerin algısı ve görme sahnesinin toplamı burada meydana gelmez. Striat korteksin her bir modülü, sadece görme alanının küçücük bir kısmında neler olduğunu görmektedir. Bu yüzden, bizim için objeleri ve toplam görme sahnelerini algılamak için, her bir modülden gelen bilginin bir araya getirilmesi gerekmektedir. Bu kombinasyon, korteksin görme ile ilişkili bölümünde meydana gelir.

Görme Analizin İki Akımı

Striat korteksten alınan görme bilgisi, görme ile ilişkili kortekste analiz edilir. Striat korteksteki nöronlar aksonları, striat korteksi çevreleyen ve görme ile ilişkili korteks alanı olan, ekstrastriat kortekse gönderirler (Zekive Shipp, 1988). Primat ekstrastriat korteksi, her biri görme alanının bir ya da daha fazla bağımsız haritasını içeren, çeşitli bölgelerden oluşmuştur. Her bölge, oryantasyon, hareket, boyutsal frekans, retinal eşitsizlik ya da renk gibi kısmi bir özelliğe cevap veren özelleşmiş nöronlara sahiptir. Bugüne dek araştırmacılar, rhesus maymununun görme korteksinde bulunan iki düzinenin üzerinde bölge ve alt bölgeler tanımlamışlardır. Bu bölgeler, striat korteksten başlayarak hiyerarşik olarak düzenlenmişlerdir (Grill-Spector ve Malach, 2004; Wandell, Dumoulin ve Brewer, 2007). Bilginin birçoğu hiyerarşi ile geçer; her bir bölge hiyerarşinin içinde (striat kortekse yakın) konumlanmış bölgelerden gelen bilgiyi alır, bilgiyi analiz eder ve sonuçları sonraki analizler için "daha yüksek" bölgelere aktarırlar.

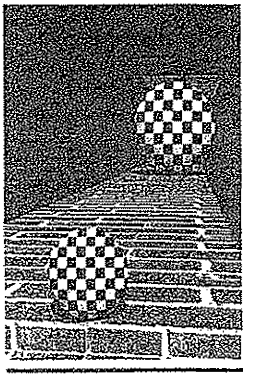
Murray, Boyaci ve Kersten (2006) tarafından yapılan bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasının sonuçları, görme ile ilişkili korteks bölgelerinden striat kortekse dönen hiyerarşi üzerindeki yolaklar üzerinde yol alan bilginin varlığını gerektiren bir fenomeni kanıtlamışlardır. İlk olarak, aşağıdaki kanıtları deneyelim. Ardışık bir görüntü üretmek üzere yeterince kontrast bir art alana sahip bir objeye (örneğin, aydınlık bir lambaya), gözünüzü dikin. Daha sonra, elinizin arkası gibi daha yakın bir yüzeye bakın. Ardışık görüntü gözden kaybolmadan önce, (içeride olduğunuzu varsayarak) odanın uzak duvarı gibi, daha uzak bir yüzeye bakın. Ardışık imajı, uzak bir art alanda göründüğünden daha büyük göreceksiniz. Araştırmacılar, nesneleri Şekil 6.20'de görüldüğü gibi bir uyarı olarak sundular: Bir art alanda konumlanmış küreler, gözleyiciye daha yakın ya da uzak gibi görünmektedir. Aslında küreler aynı büyüklüğe sahip olsalar da, art alanda bulundukları yer, uzakta gibi görüneni diğerinden daha büyük yapmışur (Bkz. *Şekil 6.20.*).

Murray ve arkadaşları, nesneler küre olarak görünürken, striat korteksin aktivasyonunu kaydetmek üzere, fonksiyonel görüntülemeyi kullandılar. Daha büyük gibi görünen küreye bakıldığında, striat korteksin daha büyük bir alanının aktive olduğunu buldular. Şekil 6.20'de gösterildiği gibi bir art alandaki görünür uzaklığı algılamanın, striat kortekste meydana gelemeyeceğini, fakat görme ile ilişkili kortekste bulunan nöral devrelemenin gerekli olacağını biliyoruz. Bu gerçek, görme sisteminin yüksek seviyelerinde gerçekleşen hesaplamaların striat korteks üzerinde yeniden rol alabileceği ve aktivitenin olduğu yeri değiştirebileceği anlamına gelir.

Şekil 6.21, insan beyninde striat korteksin bulunuğu yeri ve ekstrastriat korteksin çeşitli bölgelerini göstermektedir. Şekil 6.21(a) ve 6.21(b)'deki beynin görüntüleri, görünüşte neredeyse normaldir. Şekil 6.21(c) ve 6.21(d) normalde oluk ve yarıkların derinliklerinde saklanmış olan bölgeleri, görme yeteneği kazandıran "şişmiş" kortikal yüzeyleri gösterir. Normal olarak görünebilir bölgeler açık gri olarak gösterilirken, gizli bölgeler koyu gri görülmektedir. Şekil 6.21(e), Şekil 6.21(c) ve 6.21(d)'de kesikli kırmızı ve yeşil hatlarla kuyruklandırılan, açılmış bir kortikal yüzeyi gösterir (Bkz. *Şekil 6.21.*).

ŞEKİL 6.20

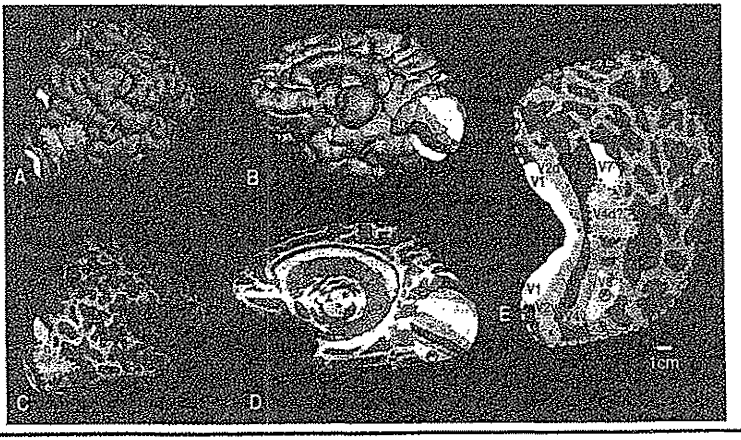
Algılanan Büyüklük Üzerinde Algılanan Uzaklığın Etkileri: Retinanın topladığı görüntüler tamamen aynı büyüklükte olsa da, daha uzakmış gibi görünen top yakın olandan daha büyük görünür.



Scott Murray'in İzniyle basılmıştır

ŞEKİL 6.21

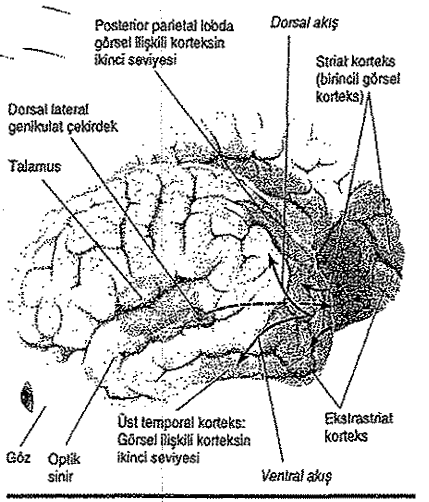
Striat Korteks ve Ekstrastriat Korteksin Bölgeleri: Bu insan beyni görüntüleri, (a) neredeyse normal bir lateral görüntüyü, (b) neredeyse normal bir orta-dikey görüntüyü, (c) "şişmiş" bir lateral görüntüyü, (d) "şişmiş" bir orta-dikey görüntüyü ve (e) c ve d'de kesikli kırmızı ve yeşil hatlarla kuyruklandırılan, açılmış bir kortikal yüzeyi göstermektedir.



Kaynak: Tootel, B.H. ve Hadjikhani, N. Cerebral Cortex, 2001, 11, 298-311. İzin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 6.22

İnsan Görme Sistemi: Şekil insan görme sistemini gözden görsel ilişkili korteksin iki akımını göstermektedir.



Bu noktada, görme ile ilişkili korteks, iki yola ayrılır. Kendi çalışmaları ve bir literatür derlemesi temelinde, Ungerleider ve Mishkin (1982), görme ile ilişkili korteksin iki analiz akımına sahip olduğu sonucuna varmışlardır: Dorsal akım ve ventral akım. Bir akım, ventral sistemi oluşturan bir seri bölgeden, ileriye doğru devam eder, alt temporal kortekste sonlanır. Diğer akım, dorsal akımın bölgelerine doğru yükselir, posteriyor parietal kortkeste sonlanır. Bazı aksonlar, magnosellüler sistem bypass alanı V2'den alınan bilgiyi nakledeler. Bunlar, VI alanından, ekstrasellüler korteksin hareket analizine adanmış bir bölgesine doğru yansırlar. Ventral akım, bir objenin ne olduğunu ve ne renk olduğunu tanır; dorsal akım objenin nerede konumlandığını ve eğer hareket ediyorsa, hızını ve hareket yönünü tanır (Bkz. *Şekil 6.22.*).

Gördüğümüz gibi, parvosellüler, koniosellüler ve magnosellüler sistemler farklı tipte bilgiler sağlarlar. Magnosellüler sistem tüm memelilerde bulunurken, parvosellüler ve koniosellüler sistemler sadece primatların bazı türlerinde bulunurlar. Sadece parvosellüler ve koniosellüler sistemlerde bulunan hücreler renge ilişkin bilgiyi analiz ederler. Parvosellüler sistemdeki hücreler de yüksek uzaysal çözünürlük ve düşük temporal çözünürlük gösterirler, çok ince detayları tayin edebilme yeteneğine sahip olmalarına karşın cevapları yavaş ve uzun sürelidir. Koniosellüler sistem sadece "mavi" konlardan bilgi alır ve ince detaylar hakkında bilgi sağlamazlar. Magnosellüler sistemdeki nöronlar, renk-körüdür ve ince detayları tayin edebilme yeteneğinde değillerdir; fakat aydınlık ve karanlık arasındaki daha küçük kontrastları tayin edebilirler. Bunlar aynı zamanda harekete duyarlıdırlar (Bkz. *Tablo 6.2.*). Dorsal sistem çoğunlukla magnosellüler girdiyi alır fakat ventral sistem magnosellüler ve parvosellüler/koniosellüler sistemlerdeki girdiyi yaklaşık olarak eşit biçimde alırlar.

Renk Algısı

Daha önce gördüğümüz gibi, striat kortekstеki CO kütleciklerindeki nöronlar renklere cevap verirler. Retinadaki gangliyon hücrelerine (ve LGN'deki parvosellüler ve koniosellüler nöronlarına) benzer biçimde, bu nöronlar zıt tarzda yanıt verirler. Bu bilgi, ventral akımı oluşturan görme ile ilişkili korteksin bölgeleri tarafından analiz edilir.

Laboratuvar Hayvan Çalışmaları

Zeki (1980), V4 olarak adlandırılan ve ekstrasellüler korteksin bir bölgesinde bulunan nöronların, kırmızı, yeşil, sarı ve maviye karşılık gelmeyen dalga boylarına cevap verdiklerini bulmuştur. Bu bölge, renk algısında önemli bir rol üstleniyor gibi görünmektedir. Objelerin renklerinin ortaya çıkışı, onları yapay bir ışık altında, karanlık bir gökyüzü altında ya da öğle zamanı bulutsuz bir günde gözlemleyip gözlemlemediğimizde olduğu gibi kalır. Bu fenomen **renk sabitliği** olarak bilinir. Görme sistemimiz, görme alanının her bir kısmındaki objeler tarafından yansıtılan ışığın dalga boyuna göre basitçe bir yanıt vermez; aslında, tüm sahnenin ortalama rengi ile görme alanındaki her bir noktanın renk kompozisyonunu karşılaştırmak yoluyla ışık kaynağını kompanse eder. Eğer görüntü, kısmen yüksek seviyeli bir uzun-dalga boylu ışık içeriyorsa (bir nesnenin, gün batımındaki güneş ışığı ile aydınlatılmış olduğu gibi), sonrasında uzun-dalga boylu ışığın bir kısmı, sahnedeki her bir noktanın algılamasından "çıkarılacaktır". Bu durum, dışarıda gerçekte

Dorsal akış: Boyutsal konumun algılanmasını kapsayan, striat korteks ile başlayıp posterior parietal korteks ile sonlanan; görme korteksinin birbirine bağlanmış bir sistemi.

Ventral akış: Şeklin algılanmasını kapsayan striat korteksle başlayıp alt temporal korteks ile sonlanan; görme korteksinin birbirine bağlanmış bir sistemi.

Renk sabitliği: Değişken ışıklandırma koşulları altında nesne renklerinin kısmen sabit görünümü.

Serebral akromatopzia: Farklı tonlar arasında ayırt etme yetersizliği; görme bağlantılı korteksinde V8 alanının hasarı bu duruma sebep olmaktadır.

Tablo 6.2 Görme Sisteminin Magnoselluler, Parvoselluler ve Koniselluler Kısımlarının Özellikleri

Özellik	Magnoselluler Kısım	Parvoselluler Kısım	Koniselluler Kısım
Renk	Yok	Var ("kırmızı ve "yeşil" konlar)	Var ("mavi" konlar)
Karşıtlaştırma duyarlılığı	Yüksek	Düşük	Düşük
Boyutsal çözünürlülük (ince detayları saptama yeteneği)	Düşük	Yüksek	Düşük
Temporal çözünürlük	Hızlı (geçici cevap)	Yavaş (sürekli cevap)	Yavaş (sürekli cevap)

ne olduğunu görmemize yardımcı olur. Maymun ekstrastriat korteksinin V4 alanındaki nöron aktivitelerinin elektriksel kayıtları ve bu bölgenin analizi yüklenen nöral akımlara sahip olduğuna işaret etmektedir (Schein ve Desimone, 1990). Walsh ve arkadaşları (1993), bu öngörüyü doğrulamıştır; V4 alanındaki hasar, renk sabitliğine bozmasına karşın farklı renkleri ayırt etme yeteneğine engel olmaz. *MyPsychKit 6.2, Renk sabitliği*, renk algısında, toplam aydınlatmanın renge olan etkilerini göstermektedir.

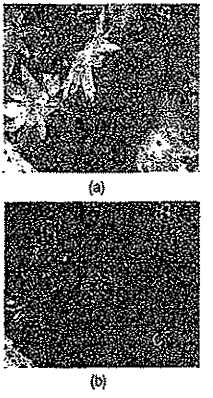
mypsychkit

Animasyon 6.2
Renk Sabitliği

Conway, Moeller ve Tsao tarafından yapılan bir çalışma (2007), maymunlarda görme ile ilişkili kortekste, V4 alanını da içine alan, geniş bir bölgedeki cevapsızlığının detaylı bir analizini ortaya koymuştur. Araştırmacılar fMRI kullanılarak, renk "sıcak-noktalarını" tanımlamışlardır – bunlar, görme uyarısı renklerindeki değişiklikler yoluyla güçlü biçimde aktif olan, küçük dağınık bölgelerdir. Daha sonra, "damlacıklar" adını verdikleri, bu noktaların içinde ve dışındaki nöronların cevap karakteristiklerini kaydetmek üzere, mikroelektrodlar kullanmışlardır (Baloncuklar ve damlacıklar arasındaki terim benzerliklerinin amaçlı olarak yapıldığına eminim.). Araştırmacılar, damlacık nöronların, aslında renge cevap verdiklerini ve şekillere karşı zayıf duyarlılığa sahip olduklarını bulmuşlardır. Buna karşılık, damlacıklar arası nöronlar (damlacıklar dışında lokalize olanlar), renklere cevap vermezler, fakat güçlü biçimde şekil seçicilerdir. Renk duyarlı damlacıkların, görme ile ilişkili korteksin geniş bir alanında yayılmış olması sayesinde, yalnız büyük beyin lezyonları olduğunda renk algısında şiddetli bir engellemeye neden olur.

ŞEKİL 6.23

Doğal ve Doğal Olmayan Renkler: V8 alanında renge duyarlı olan nöronlar (a) Doğal renkli nesnelerin resimlerine tepki göstermelerine karşı (b) doğal olmayan renklere tepki göstermediler.



(a)

(b)

Kaynak: Zeki, S. ve Marini, L. *Brain*, 1998, 121, 1669-1685.

İnsan Çalışmaları

İnsan görme ile ilişkili korteksin bir bölgesindeki lezyonlar, görme keskinliğine engel olmaksızın renk görmede kayba neden olabilirler. Hastalar, görmelerini, siyah-beyaz bir filme benzer biçimde tanımlarlar. Buna ilaveten, renkleri hayal dahi edemezler ya da beyin hasarları meydana gelmeden önce gördükleri nesnelerin renklerini hatırlayamazlar (Damasio ve arkadaşları, 1980; Heywood ve Kentridge, 2003). Bu durum, serebral akromatopzia ("renksiz görme") olarak bilinir. Beyin hasarı tek taraflı ise, insanlar görme alanlarının sadece yarısındaki renk görmeyi kaybederler.

Hadjikhani ve arkadaşları (1998) tarafından yapılan bir fonksiyonel MRI çalışmasında, alt temporal kortekste, V8 olarak adlandırdıkları, renge duyarlı bir bölge bulmuşlardır. Bouvier ve Engel'in (2006), 92 serebral akromatopzia vakasında yaptıkları analiz, bu bölgedeki (ki bu bölge, daha sonra bu bölümde tartışılacak olan, *fusiform yüz alanı*'na komşu ve kısmen bir aradadır) hasarın renk görmeyi engellediğini doğrulamıştır (Bkz. *Şekil 6.23.*).

Zeki ve Marini (1998), ilgi çekici bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, çok-renkli uyarı; V1, V2 ve V4 alanlarını uyarırken, alt temporal korteksteki renk duyarlı bölgeyi V8 olarak adlandırmaktayız, özneler sadece gerçek nesnelerin renkli fotoğraflarını gördüklerinde uyarılmıştır. Aslında, doğal olmayan renklerdeki nesneleri gösteren fotoğraflar, V8 alanını uyarmazlar (Bkz. *Şekil 6.23.*).

Bu sonuçlar, V8 alanının sadece renk algısına katılmadığını, aynı zamanda belli objelerin renk hafızalarını kapsadığını düşündürmektedir.

Farklı renkleri algılama yeteneğimiz, çevremizdeki farklı nesneleri algılamamıza yardımcı olur. Böylece, bizim için önümüzde ne olduğunu algılamak ve anlamak için, renk hakkındaki bilgi diğer bilgi formları ile bir araya getirilmelidir. Beyin hasarı olan bazı insanlar, şekilleri algılama yeteneklerin kaybederler fakat renk algısı hala devam edebilir. Örneğin, Zeki ve arkadaşları (1999), renkleri algılayabilmesine karşın kör olan bir hastanın durumunu incelemişlerdir. Hasta P.B., hem kardiyak hem de solunum durmasına neden olan bir elektrik şoku almıştır. Hasta eski haline almış, fakat anoksia periyodu ekstrastriat korteksinde yaygın hasara neden olmuştur. Sonuç olarak, hasta tüm algılama formlarını yitirmiştir. Bununla birlikte, bir video monitörde sunulan nesneleri tanıyamıyor olsa da, hasta hala renkleri tanımlayabilmiştir.

Şeklin Algısı

Şeklin algısına neden olan görme bilgisinin analizi, oryantasyon ve boyutsal frekansa duyarlı olan striat korteksteki nöronlar ile başlar. Bu nöronlar, ventral sistemi oluşturan görme ile ilişkili korteksin alt bölgelerinde uzanan, V2 alanına bilgi yollarlar.

Laboratuvar Hayvan Çalışmaları

Primatlarda, görme özelliklerinin tanınması ve belli objelerin tanınması, temporal lobun ventral kısmında konumlanmış olan alt temporal kortekste meydana gelir. Görme ile ilişkili korteksin bu bölgesi ventral sistemin sonunda bulunur. Burada şekil ve rengi analiz edilir, renkler bir araya getirilir ve üç boyutlu objelerin ve arka planların algılarına ulaşılır. Bu bölgenin hasara uğraması, görme ayrımında şiddetli zararlara neden olur (Mishkin, 1966; Gross, 1973; Dean, 1976).

Genellikle, alt temporal korteksteki nöronlar, spesifik üç boyutlu nesnelere (ya da onların fotoğraflarına) en iyi cevabı verirler. Bir çoğu, kompleks uyarı farklı yerlere taşındığında, büyüklüğü değiştiğinde, farklı bir arka alana yerleştiğinde ya da diğer nesneler tarafından kısmen kapatıldığında dahi cevap vermeye devam ederler (Rolls ve Baylis, 1986; Kovacs, Vogel ve Orban, 1995). Noktalar, çizgiler ya da sinüzoidal dalga ızgaraları gibi basit uyarılara yanıtları ise zayıftır. Bu nedenle, nesnelerin spesifik özelliklerini analiz etmekten çok, onların tanınmasına katılıyor gibi görünmektedirler. Primat alt temporal korteksindeki nöronların çok spesifik kompleks şekillere cevap vermesi, bunları tayin etmekten sorumlu olan akımların öğrenmeye katılıyor olduğunu göstermektedir. Görme öğrenmesinde alt temporal korteksin rolü, daha detaylı bir biçimde Bölüm 12'de tartışılacaktır.

İnsan Çalışmaları

Beyin hasarı olanan insanların görme ile ilişkili korteksinde yapılan çalışmalar, insan görme sisteminin organizasyonu hakkında bize oldukça geniş bilgi sağlamıştır. Son yıllarda, fonksiyonel görüntüleme çalışmaları sayesinde bilgimiz önemli derecede artmıştır.

Görme Agnozyası: İnsan görme ile ilişkili korteks hasarı visual agnozia (görme agnozyası) olarak bilinen zararlara neden olabilir. *Agnozia* ("bilme başarısızlığı"), kişi göreceli olarak normal entellektüel kapasitesine sahip olsa da, belli bir duyusal tarz anlamında, bir uyarıyı tanımlama ya da algılama yeteneksizliği anlamına gelir.

Bu bölümün açılışında tanımlanan vakaya konu olan Bayan R.'de, görme ile ilişkili korteksinin ventral akımındaki hasardan kaynaklanan görme agnozyası bulunmaktadır. Görüldüğü gibi, kendisi göreceli olarak normal bir görme keskinliğine sahip olsa da, görme yoluyla ortak objeleri tanımlayamaz. Bununla birlikte, hala küçük yazıları dahi okuyabilmektedir, bu durum okurken beynin farklı bölgelerinin; nesneleri algılarken beynin farklı bölgelerinin etkin olduğuna ve katkı verdiğine işaret eder. (Bölüm 13, harfleri ve kelimeleri görme tanımlamasına katılan beynin bölgelerini gösteren

Görme agnozyası: Körlüğün olmadığı durumda görsel şekil algılanmasındaki eksiklikler; beyin hasarından kaynaklanmaktadır.

araştırmayı tartışmaktadır.) Bayan R., görmeyle tanımlayamayacağı bir nesneyi, tutmasına izin verildiğinde, dokunarak nesneyi hemen tanıyabilir ve ne olduğunu söyleyebilir ki bu da, nesne için hafızasını kaybetmediğini ya da ismin basitçe söylemeyi unutmadığını kanıtlar.

Görme Uyarısının Spesifik Kategorilerinin Analizi: Görme agnozyası, görme ile ilişkili korteksin, ventral akıma katkı sağlayan kısımlarındaki hasar nedeniyle meydana gelir. Aslında, ventral akımın spesifik bölgelerinin hasarı, görme uyarısının spesifik kategorileri tanıma yeteneğini bozabilir. Görme ile ilişkili korteksin spesifik bölgeleri, uyarının spesifik kategorilerini analiz etmeye katılıyor olsa da, elbette ki beyin lezyonlarının sınırları ile, belli fonksiyonlara sahip beyin bölgelerinin sınırları nadiren örtüşecektir.

Fonksiyonel görüntülemenin gelişmesi birlikte araştırmacılar normal insan beyninin cevapları üzerinde çalıştılar ve görme uyarısının belli kategorilerini görme yoluyla aktive eden çeşitli ventral akım bölgelerini keşfettiler. Örneğin, fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, spesifik olarak hayvanlar, araçlar, arabalar, çiçekler, harfler, harf dizileri, yüzler, vücutlar ve sahneler gibi kategoriler yoluyla aktive edilen alt temporal ve lateral art kafa korteks bölgelerini tanımlamışlardır (Bkz. Tootell, Tsao ve Vanduffel, 2003 ve Grill-Spector ve Malach, 2004 derleme). Bununla birlikte, tüm bu bulguların tamamı tekrarlanmamıştır ve elbette şekilleri tanımayı öğrenebilen insanlar bu kategoriler içinde tutulamaz. Görme ile ilişkili korteksin göreceli olarak daha büyük bir bölgesi, **lateral art kafa (oksiptal) kompleksi (LOC/LAK)**, çok çeşitli nesne ve şekillere cevap veriyor gibi görünmektedir.

Görme agnozyasının ortak bir sendromu **prosopagnozyadır** ki belli yüzleri tanıma yeteneksizliğidir (*prosopon* Yunanca "yüz" için kullanılır). Yani, bu rahatsızlığa sahip hastalar bakukları bir yüzü tanıyabilir ancak bir akraba ya da yakın bir arkadaşına ait olsa bile, kimin yüzü olduğunu söyleyemezler. Gözleri, kulakları, bir burnu, bir ağzı görürler fakat bir bireyin yüzünü kimliklendiren bu özelliklerin belli konfigürasyonlarını tanımlayamazlar. Hala bu insanların kim olduğunu genellikle seslerini duyduklarında hatırlarlar. Bir hastanın söylediği gibi, "İnsanları sadece yüzlerinden tanımada sorunum var. Saç renklerine bakıyorum, seslerini dinliyorum... Giysi, ses ve saçı kullanıyorum. Bir yolla ya da, kişiyi bir şeyler ile ilişkilendirmeye çalışıyorum... ne giyiyorlar, saçları nasıl görünüyor" (Buxbaum, Glosser ve Coslett, 1999, syf. 43).

Beyin hasarına sahip insanlar ile yapılan çalışmalar ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, bu özel yüz tanıma akımlarının, temporal lobun temelinde bulunan fusiform girusta konumlanmış olan **fusiform yüz alanında (FFA)** bulunduğunu ileri sürmektedir. Örneğin, Grill-Spector, Knouf ve Kanwisher (2004), yüz resimlerine ve objelerin çeşitli diğer kategorilerine bakan insanların beyinlerinin fMRI taramalarını elde etmişlerdir. Şekil 6.24'te, serebral korteksin "şişmiş" bir ventral görüntüsünde yansıtılmış sonuçları gösterir. Siyah kısımlar, yüzleri görme ile aktive olan fusiform korteksin bölgelerini göstermektedir. Nesnelerin diğer kategorileri ile üretilen aktivasyon ile karşılaştırma yapmak üzere, tüm beyin görüntülerinde işaretlenmiştir. Görebileceğiniz gibi, bu kısımlar ile işaretlenen ve yüzlerin aktive ettiği bölgelerin görüntüleri, görme uyarısının diğer bölgelerinden daha iyi görülmektedir (Bkz. *Şekil 6.24*).

Çoğu prosopagnozya vakası, daha önce yüzleri tanıma zorluğu olmayan bir bireyin beyin hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Buna karşılık, gelişimsel prosopagnozya (aynı zamanda konjenital prosopagnozya olarak bilinir), çocukluk gelişimi sırasında giderek göze çarpan biçimde artan, yüzleri tanıma zorluğuna işaret eder. Thomas ve arkadaşları (2009), bir difüzyon tensor görüntüleme (DTI) çalışmasında, görsel bilgiyi FFA'ya ileten fiber yığınlarının gelişimsel prosopagnozlu kişilerde daha küçük olduğunu bulmuşlardır. Şekil 6.25'in gösterdiği gibi, gelişimsel prosopagnozlu kişinin sağ alt boylamsal fascilucus'u (inferior longitudinal fascilucus'u (ILF)), yüzleri normal tanıma yeteneği olan insandan daha az akson içerir (ILF, temporal kortekstek ventral akım bölgeleri olan FFA ile bağlantı kurar). Aslında, Thomas ve arkadaşları, inferior longitudinal fascilucusdaki (ILF)

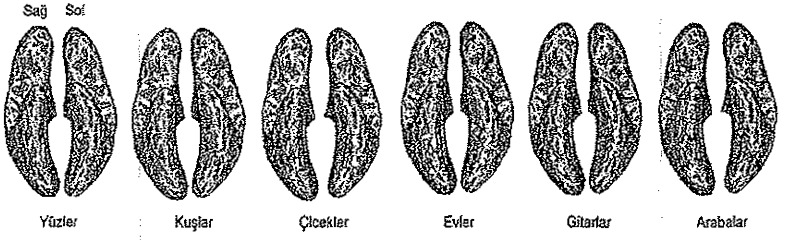
Lateral art kafa kompleksi (LOC): Ekstrastriat korteksin bir bölgesi, insanların vücutları ve yüzlerinden daha çok objelerin algılanmasıyla ilişkilidir.

Prosopagnozya: Yüzleri görme yeteneği ile kişilerin özellikle tanımada başarısızlık.

Fusiform yüz alanı (FFA): Görsel bağlantılı korteksin bir bölgesi alt temporalda lokalize olmuştur ve yüzün algılanmasıyla ilişkilidir.

ŞEKİL 6.24

Görsel Uyarı Kategorilerin Cevapları: İnsanların fonsiyonel MRI taramaları görsel uyarıda 6 kategori olarak gözükmektedir. Nöral aktivite serebral korteksin "şiskin" ventral görüntülerini göstermektedir. Fusiform yüz alanı siyah olarak ana hattı çizilmiş, üst sol taramada görülen yüzlerin cevaplarından elde edilmiştir.



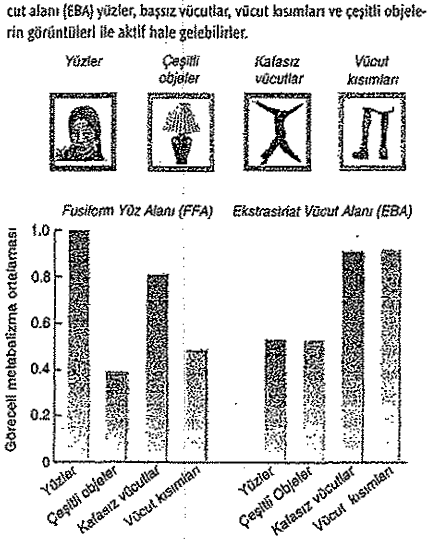
Macmillan Publishers Ltd'den izin alınarak basılmıştır. Nature Neuroscience, Grill-Spector, K., Knouf, N. ve Kanwisher, N. The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification, 7, 555–561, copyright 2004.

akson sayılarının, bu yetenek ile uyumlu olduğunu bulmuşlardır. Yamasaki ve arkadaşları (2004), bu bulguyu destekler biçimde, ILF hasarı nedeniyle multiple skleroz olmuş bir hastada bir prosopagnozya vakası bildirmişlerdir.

Ventral akımın bir başka ilgi çekici bölgesi, FFA'nın hemen gerisinde ve kısmen onunla çakışan **ekstrastriat gövde alanıdır (EBA)**. Downing ve arkadaşları (2006), bu bölgenin fotoğraflar, siluetler ya da insan vücudu ya da vücut parçalarının çubuk çizimleri ile spesifik olarak aktive olduğunu ve fotoğraflar, araç çizimleri, karışık siluetler, insan vücudunun karışık çubuk çizimleri gibi kontrol uyarıları tarafından aktive olmadığını göstermişlerdir. Şekil 6.25, çeşitli uyarı kategorilerine karşı FFA ve EBA'nın birbiriyle çakışmayan bölgelerinde fMRI cevabının şiddetini göstermektedir (Schwarzlose, Baker ve Kanwisher, 2005). Görebileceğiniz gibi, FFA yüzlere karşı herhangi bir diğer kategoriden daha çok cevap vermiştir. EBA başsız bedenlere ve vücut kısımlarına en güçlü cevabı göstermiştir (Bkz. *Şekil 6.25.*).

ŞEKİL 6.25

Yüz ve Vücudu Algılama: Fusiform yüz alanı (FFA) ve ekstrastriat vücut alanı (EBA) yüzler, başsız vücutlar, vücut kısımları ve çeşitli objelerin görüntülerİ ile aktif hale gelebilirler.



Uyarlanan kaynak: Schwarzlose, R.F., Baker, C.I. ve Kanwisher, N. *Journal of Neuroscience*, 2005, 23, 11055-11059.

Urgesi, Berlucchi ve Aglioti (2004), EBA'nın normal nöral aktivitesini geçici olarak bozmak için, transkraniyal manyetik uyarı kullanmışlardır (Bölüm 5'te gördüğümüz gibi, TMS prosedürü kafatası derisi üzerine yerleştirilen bir bobin teli üzerinden bir elektrik akımı geçirmek yoluyla güçlü lokalize bir manyetik alan uygular). Araştırmacılar, bu bozulmanın geçici olarak insanların vücut kısımlarının fotoğraflarını tanıma yeteneğini bozduğunu ancak yüz kısımlarını ve motorsikletleri tanıma yeteneğini engellemediğini bulmuşlardır.

Bölüm 12'de göreceğimiz gibi, hipokampus ve medial temporal korteksin yakın bölgeleri, boyutsal algılama ve hafızaya katılmaktadır. Çeşitli çalışmalar, ventromedial temporal lobu sınırlayan limbik korteksin bir bölgesinde lokalize olmuş ve sahneleri ve arka planları görme yoluyla aktive olan bir parahipokampal yer alanını (PPA) tanımlamışlardır. Örneğin, Steeves ve arkadaşları (2004), 14 yıl önce kaza sonucu karbon monoksit zehirlenmesi yoluyla kalıcı beyin hasarı oluşan 47 yaşında bayan hasta D.F. ile çalışmışlardır. Bu hastanın lateral art kafa korteksinin (ventral akımın önemli bir bölümü) bilateral hasarı, nesneler için derin bir görme agnozyasına neden olmuştur.

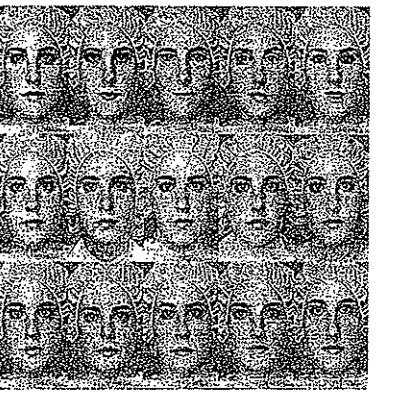
Bununla birlikte, hasta hem doğal hem de insan eliyle oluşturulmuş sahneleri (sahiller, ormanlar, çöller, şehirler, marketler ve odalar) tanıma yeteneğindedir. Fonksiyonel görüntüleme, hastanın bozulmamış parahipokampal yer alanını (PPA) aktivitesini göstermiştir. Bu sonuçlar, sahneleri tanımanın sahne içinde bulunan belli objeleri tanımaya bağlı olmadığını düşündürmektedir (çünkü D.F. bu nesneleri tanıma yeteneğine sahip değildi).

Bu arada, bireysel yüzleri tanıyabilmemizin üç temel yolu vardır: Özellik farklılıkları (örneğin, gözlerin, burnun ve ağzın büyüklük ve şekilleri), hat farklılıkları (yüzün genel şekli), özellik konfigürasyon farklılıkları (örneğin, gözler burun ve ağzın aralıkları). Şekil 6.26, bir seri birleşke yüzlerde bu farklılıkları tasvir etmektedir (Le Grand ve arkadaşları, 2003). Soldaki yüzün, her sırada aynı olduğunu göreceksiniz. En üst sıradaki yüzler farklı özelliklere sahiptir: Gözler ve ağızlar farklı insanların fotoğraflarındandır (burunlar hepsinde aynıdır). Orta sıradaki yüzlerin hepsi aynı kişiye aittir fakat yüz hatları farklı şekillere sahiptir. En alt sıradaki yüzler, bir kişinin farklı konfigürasyon özelliklerine sahiptir. Bu yüzlerde, gözler arasındaki ve gözlerle ağız arasındaki aralıklar düzenlenmiştir. Konfigürasyondaki farklılıklar tayini en zor olanlardır (Bkz. *Şekil 6.26.*).

Bölüm 16'da göreceğimiz gibi, otistik hastalığı olan kişiler diğer insanlarla normal sosyal ilişkiler geliştirirler. Aslında, şiddetli vakalarda, diğer insanların var olduğunu tanıdıklarına dair hiç bir işaret vermezler. Grelotti, Gauthier ve Schultz (2002), otistik rahatsızlığı olan insanların yüzleri tanıma yeteneğinde bir eksiklik olduğunu ve yüzlere bakma ile fusiform girus'larını (iğsi beyin kıvrımlarını) aktive etmeyi başaramadıklarını göstermişlerdir. Yazarlar, normalde bir çocuk büyürken yüzleri tanıma deneyimi kazanacağını, ancak otizm olan çocuklar yüz tanıma bölgesindeki hasar nedeni ile diğer insanları tanıma deneyiminden ve motivasyonundan yoksun kalacağını düşünmüşlerdir. Bölüm 16, otistik hastalığı detayları ile tartışılmaktadır.

ŞEKİL 6.26

Karma Yüzler: Üst sıradaki yüzler farklı özellik içermektedir: Farklı insanların resimlerinden gözler ve ağızlar. Orta sıradaki yüzler hepsi aynı kişiye aittir fakat yüzün kontürleri farklı şekildedir. Alt sırada bir kişiden farklı konfigurasyonları içerir: Gözler arasındaki ve gözler ve ağız arasında mesafe değiştirilmiştir.



Macmillan Publishers Ltd'den izin alınarak basılmıştır. Nature Neuroscience. Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D. ve Brent, H. P., Expert face processing requires visual input to the right hemisphere during infancy, 6, 1108–1112, copyright 2003.

Hareketin Algısı

Bir şeylerin sadece ne olduğunu değil, aynı zamanda nerede olduklarını ve eğer hareket ediyorlarsa, nereye gittiklerini bilmek isteriz. Yön ve nesnelerin hareket hızını algılama yeteneği olmadan, nerede olacaklarını öngörmek için başka bir yolumuz yoktur. Onları yakalamak (ya da onların bizi yakalamasına önlemek) olanaksızdır. Bu bölümde hareketin algılaması incelenip; son bölümde lokasyonun algılanması gözden geçirilecektir.

Laboratuvarda Hayvan Çalışmaları

Ekstrastriat korteksin bölgelerinin biri olan V5 alanı, MT alanı olarak da bilinir, *medial temporal* alanında bulunan nöronlar harekete tepki gösterir. Maymunlarda bu bölgenin ciddi olarak hasarı, hareket uyarının algılanması yeteneğini bozar (Siegel ve Andersen, 1986). V5 alanı direkt olarak striat korteksten ve ekstrastriat korteksin çeşitli bölgelerinden bilgi alır. Ayrıca V5 alanı, superior kolikulusdan da bilgi alır, görsel reflekslerle de ilişkilidir ve gözün refleksif hareketlerini de kontrol eder.

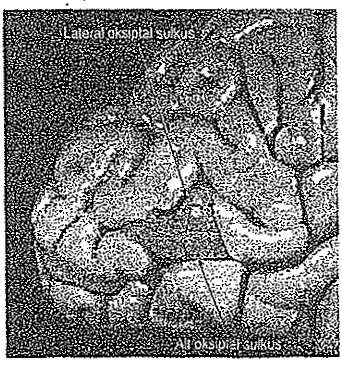
V5 alanına yakın bir bölge (bazen bu bölgey V5a diye de adlandırılır fakat sıklıkla *medial superior temporal* (MST) olarak adlandırılır), V5'den hareket hakkında bilgi alır ve daha ileri analizleri yerine getirir. MST nöronları harcketin kompleks örüntülerine, döngüsel hareketlere; merkezden çevreye doğru yayılan yarı dairesel, dairesel, kıvrımlı ve boyutsal hareketlere tepki gösterir (Bkz.. Vaina, 1998,

Ekstrastriat vücut alanı (EBA): Görsel bağlantılı korteksin bir bölgesi occipitotemporal kortekste lokalize olmuştur. İnsan vücudu ve vücut parçalarının algılanması yüzden daha çoğunu içermektedir.

Parahipokampal yer alanı (PPA): Medial temporal korteksin bir bölgesi; özellikle yerlerin ("olay yerlerinin") algılanması ile ilişkilidir.

ŞEKİL 6.27

Görsel Alan V5'in Lokasyonu: Görsel alan V5 (ayrıca MT/MST veya MT + olarak da adlandırılır) lokalizasyonu aşırı derecede miyelinli aksonlarda, yoğun sıkı bir tasarıma sahiptir, bu bölge mevcut insan beyninde bir leke ile tanımlanmıştır. LOS = Lateral oksiptal sulkus, IOS = alt oksiptal sulkus.



Kaynak: Annese, J., Gazzaniga, M.S., ve Toga, A.W. Localization of the Human Cortical Visual area MT Based on Computer Aided Histological Analysis, *Cerebral Cortex*, 2005, 15, 7, 1044-1053 Oxford Üniversitesi Basın bölümünden izin alınarak basılmıştır.

tekrar gözdem geçirmek için). Bu bölgenin önemli fonksiyonlarından biri, özellikle dorsolateral MST ya da MSTRd- optik akışın analiz edilmesi için ortaya çıkmaktadır. Çevremizde dolandığımız zaman veya çevremizdeki objeler hareket ettiğinde retinadaki değişimler bulunduğu yerin çevresel özelliklerini, boyutlarını ve biçimleri ile ilişkili hareket ederler. Bir cadde boyunca yürürken, bir video kamerası ile kaydedilmiş görüntünüzü düşünün, sizin önünüzde kameraya yansıyan görüntüleri düşünün. Gittiğiniz yolda sağ tarafta bir posta kutusunun olduğunu düşünün. Posta kutusunun görüntüsü yavaşça büyüyecek. Sonuç olarak, siz oradan geçtiğiniz zaman, posta kutusu solunuza doğru yön değiştiricek ve görünmez olacaktır. Yaya kaldırımı işaretleri aşağıya doğru hareket edecek ve ağaçların dalları siz altındayken yukarı doğru hareket edecektir. Çevremizdeki görsel elementlerin göreceli hareketinin analizi –optik akış- size pozisyonunuzu, önünüzdeki farklı objelere nekadar hızla yaklaşığınızı ve bu objelerin sağınızda ya da solunuzda (ya da altınızda veya üstünüzde) olduğunu söyleyecektir. Herhangi bir işarete doğru hareket ettiğimizi ya da etmediğimiz hakkında, ayrıca bu noktadan tüm diğer görsel görüntülerden uzaklaştığımız hakkında bilgi verir. Bu yüzden bu nokta genişleme merkezi diye adlandırılır. Eğer biz aynı yönde hareket etmeye devam edersek, sonuçta genişleme merkezine ulaşarak objelere çarpacağız. Biz ayrıca objelerin bize yaklaştığını bize vurup ya da bize değmeden geçeceğini belirlemek için optik akışı kullanırız. Britten ve van Wezel (1998) MSTd'nin elektrik uyarısı ile maymunlarda posizyonları hakkında kolayca yön algılamalarına engel olunduğunu bulunmuştur. Optik akışdan elde edilmiş pozisyon tahmininde bu nöronların önemli bir rolünün olduğu görünmektedir.

İnsan Çalışmaları

Hareket Algılaması: Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları; harekete duyarlı alanın (genellikle MT/MST diye adlandırılır) insan beyninin alt temporal sulkusu içinde bulunduğunu (Dukelow ve arkadaşları, 2001) göstermektedir. Bununla birlikte, birçok çalışma göstermiştir ki bu bölge lateral ve alt oksiptal sulkusları arasında, lateral oksiptal kortekste lokalize olmuştur (Annese, Gazzaniga ve Toga 2005). Annese ve meslektaşları beyin bölümlerini incelemiş ve ölmüş deneklerin miyelin varlığında lekelenmeler ortaya çıktığını saptamışlardır. V5 alanı yoğunlaşmış miyelin aksonları, yoğun sıkı bir tasarımı ve bu bölgenin lokasyonu miyelin ile birlikte meydana çıkmıştır (Bkz. *Şekil 6.27.*).

İnsan beyninde bilateral hasar, harekete duyarlı alanı da kapsar; hareketi algılama gücünün olmamasına- akinetopzia denir. Örneğin, Zihl ve arkadaşları (1991) MT/MST hasarlı alanlarda bilateral lezyonlu bir kadın hastanın vakasını rapor etmişlerdir.

Hasta L.M. hareket algılamasını önemli ölçüde kaybetmiştir. Trafik ışıkları olmadan caddeden geçememektedir, çünkü hasta arabaların hareket hızını tahmin edememektedir. Hareketleri algılamasına rağmen, *objelerin hareketini çok hoş olmayan bir şekilde gördüğü saptanmıştır.* Örneğin, hasta bir başka insanla konuşurken, kişinin ağzına bakmaktan kaçınmaktadır çünkü onun hareketlerini çok rahatsız edici bulmaktadır. Araştırmacılar ona laboratuvarda görsel hedefin hareketlerini algılama çabasını sordukları zaman, kendisi "öncelikle hedefin, tamamen hareketsiz olduğunu sonra aniden yukarıya ve aşağıya doğru zıpladığını" söylemiştir (Zihl ve arkadaşları, 1991, s. 2264). Hasta hedefi görebildiğini, sürekli olarak pozisyonunun değiştiğini algılamaktadır fakat tam olarak hareketin algısının farkında değildir.

Optik akış: Görsel alan noktaları bulunan kompleks hareketler ve dış etkileri arasında; gözlemciden, harekete ilgili yön ve objelerin uzaklığı hakkında bilginin sağlanmasıdır.

Akinetopzia: Hareket algılama yeteneğinin olmaması, görsel bağlantılı korteksin V5 alanı (MST de denir) hasarından dolayı oluşmaktadır.

Walsh ve Devlin (1998) normal insan vakalarında MT/MST alanı geçici olarak etkisiz hale getirmek için transkranial magnetik uyarı (TMS) kullanılmıştır.

Araştırmacıların uyarım sırasında insanların bilgisayar ekranında çeşitli objelerin hareketlerini algılama gücünün olmadığını bulmuşlardır. Uyarım olmadığında, akım kapalı iken, vakaların hareketlerini algılamada sorunları yoktur. Akımla deneklerin farklı bölgeleri uyarılmış, hareketi algılama yeteneklerinde herhangi bir bozulma olmadığı görülmüştür (*MyPsychKit 6.3*, Hareket Sonrası Etkiler, hareketle ile ilgili fenomenonu ilginç şekilde resimle göstermektedir.).

Optik Akış: Bir önceki kısımda gördüğümüz gibi maymun beyninde MSTd alanındaki nöronlar optik akışa cevap verirler, hayvanlar yönle ilgili bilginin kaynağına doğru ilerler. Peuskens ve arkadaşları tarafından (2001) yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmasında insanların akılları ile hüküm verdikleri zaman optik akışla ilgili beyin alanlarının aktif hale geldiği görülmüştür. Vaina ve meslektaşlarının yaptıkları araştırmalarda (Jornales ve arkadaşları, 1997; Vaina, 1998), bu bölgede hasar bulunan kişilerin hareketi algılayabildikleri fakat optik akışın ilerleyişini algılayamadıklarını saptamıştır.

Hareketten Form: Hareketin algılanması üç boyutlu formların algılanmasında bile bize yardım eder–fenomen hareketten form olarak bilinir. Johansson (1973), hareketimizden kaynaklanan ne kadar bilginin olduğunu örnekle açıklamıştır. Kendisi, aktörlere siyah elbise giydirip, vücutlarının değişik bölgelerine; bileklerine, dirseklerine, omuzlarına, kalçalarına, dizlerine ve ayaklarına küçük ışıklar koymuştur. Johansson aktörlerin karanlık odada çeşitli hareketler yaparken, yürürken, koşarken, zıplarken, topallarken, şınav çekerken ve bir partner ile dans ederken ışıklı donanımlarla filmlerini çekmiştir. Filmleri seyredenler, siyah zemine rağmen aktörlerin gösterdiği performans davranışını tespit edebilmişler ve yalnızca ışıkların hareketi ile görebildikleri görüntüleri algılayabildiklerini belirtmişlerdir. Daha sonraki bir çalışmada ışıklı giyinmiş aktörlerin cinsiyetini, hatasız ve mantıklı bir şekilde söyleyebilmişlerdir. Kişilerin yürümesi, omuz ve kalçalarının göreceli hareketleri gibi ipuçları ile görüşlerini destekledikleri görülmüştür (Kozlowski ve Cutting, 1977; Barclay, Cutting ve Kozlowski 1978) .

Grossman ve arkadaşları (2000), fonksiyonel bir görüntüleme çalışmasında "videoda hareketten formunu (biçimi) izlerken, izleyicilerin superior temporal sulkuslarının posterior ucundaki ventrak bankın küçük bir bölgesinin aktif hale geldiğini" bulmuşlardır. Görsel alanın sağ ya da solunda görüntülerin olup olmadığına bakıldığında; sağ hemisferdeki aktivitenin daha çok olduğu görülmüştür. Grossman ve Blake (2001) bu bölgenin aktif olduğunu bulmuş olsalar bile, herhangi bir insan hareketin formunu gösterirken ışığın görünen (izlenen) noktalarını düşünmüştür (Bkz. *MyPsychKit 6.4, Hareketten Form.*).

Hareketten formun algılanması bir fenomen gibi gözükebilir, laboratuvar dışında herhangi bir önemi yoktur. Bununla birlikte bu fenomen doğal koşullar altında oluşur ve normal obje algılamasını içermesinden farklı beyin mekanizmalarının olduğu görülür. Örneğin, bu bölümün önsözünde gördüğümüz gibi, görsel agnozili biri, görünümleri objeleri tanımasa bile, eylemleri algılayabilir (sanki biri kâsede birşey karıştırıyor ya da birisi oyun kağıdı dağıtıyor). Onlar arkadaşlarını yüzlerinden tanımamalarına rağmen, yürüme biçimlerinden tanıyabiliyorlar. Bu bölümde daha evvelinde gördüğümüz gibi, ekstrastriat vücut alanındaki (EBA) nöronlar insan vücut kısımları görmeleri ile aktif hale gelirler. Pelphrey ve arkadaşları tarafından yapılmış fonksiyonel görüntüleme çalışmasında (2005) vakalar insanların el, ayak ve ağız hareketlerini gördükleri zaman ekstrastriat gövde alanından (EBA) sadece beyin anterior bölgesinin aktivasyonu gözlenmektedir.

Le ve arkadaşları (2002) hasta S.B.'nin vakasını rapor etmişlerdir, 30 yaşında erkek olan bu hastanın ventral akışı 3 yaşındayken ensefalitten dolayı çift yönlü geniş ölçüde zarar görmüştür. Sonuç olarak, hasta objeleri, yüzleri, yazıları ve renkleri tanıyamamaktadır. Bununla birlikte hareketi algılayabiliyor ve ona doğru atılan topu bile yakalabiliyordu. Ayrıca, o insanların kollarını ve el hareketlerini anlayabiliyor, bıçakla birşeyi kesmek veya birinin dişini fırçalaması gibi yaygın aktiviteleri taklit edebiliyor ve onların yürüme biçimlerinden kimin olduğunu tanıyabiliyordu.

mypsychkit

Animasyon 6.3
Hareket Sonrası Etkiler



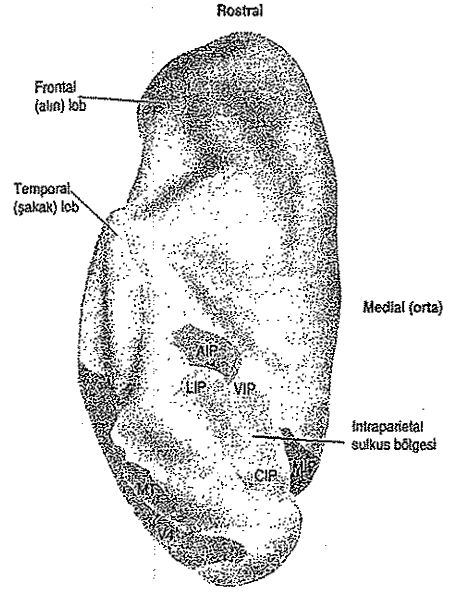
Pek çok becerinin kullanılması gereken etkinliklerde, hareketli objelerin görsel sistem tarafından izlenmesinin önemli bir rolü bulunmaktadır.

mypsychkit

Animasyon 6.4
Hareketten Form

ŞEKİL 6.28

Posteriör Parietal Korteks: İnsan beyninin sol hemisferinde "kabarmış" dorsal görüntüsü posterior parietal korteksi göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Astafiev, S.V., Shulman, G.L., Stanley, C.M., Snyder, A.Z., Van Essen, D.C., ve Corbetta, M. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 4689-4699.

Boyutsal Konum Algısı

Parietal lob boyutsal ve bedensel duyumlar ile algıyı içermektedir, (ve) bu lob görsel, işitsel, bedensel duyumlar algıyı ve bunların görevlerini yerine getirirken vesitibüler bilgiyi almaktadır. Parietal lobların hasarı çeşitli görevlerin performansını bozar (engel olur) ki, gözler ve uzuvların (kol ve bacaklar) hareketlerinin kontrolü ve objelerin (nesnelerin) yerlerinin algılanması ve anımsanmasını gerektirir (ihtiyaç gösterir). Görsel bağlantılı korteksin dorsal akışı posterior parietal kortekste sona erer.

Posterior parietal korteksin anatomisi Şekil 6.28'de gösterilmiştir. İnsan beyninin sol hemisferinin "kabarmış (inflated)"dorsal görüntüsünü görmekteyiz. **Intraparietal sulkusda (IPS)** beş bölge özellikle önemlidir: AIP, LIP, VIP, CIP ve MIP (anterior, lateral, ventral, kaudal ve medyal IPS) (Bkz. *Şekil 6.28.*).

Maymunlarla tek üniteli çalışmalar ve insan işlevsel görüntü (imaj) çalışmalarında IPS'deki nöronlar; stereopsisden derinlik algılanması (CIP), el hareketlerinin manipulasyonu ve kavranmasının görsel kontrolü (AIP), ulaşma ve göstermenin görsel kontrolü (VIP ve MIP), sekmeli göz hareketlerinin kontrolü ve görsel dikkati içermektedir. (Synder, Batista ve Andersen, 2000; Culham ve Kanwisher, 2001; Astafiev ve arkadaşları, 2003; Tsao ve arkadaşları, 2003; Frey ve arkadaşları, 2005).

Goodale ve meslektaşları (Goodale ve Milner, 1992; Goodale at al., 1994; Goodale ve Westwood 2004) görsel kortekste dorsal akışın primer fonksiyonu sadece boyutsal olarak bulunduğu yerin algılanmasından ziyade eylemlere rehberlik etttiğini belirtmişlerdir. İlk olarak, Ungerleider ve Mishkin (1982), ventral ve dorsal akışların "ne" olduğunu ve "nerede" olduğunu ortaya koymuşlardır. Goodale ve meslektaşları daha iyi terim olarak "ne" ve "nasıl" önermişlerdir. Onlar posterior parietal korteksinde bilateral lezyonlar olan bir bayanın vakasında bahsetmişlerdir. Bu kadın hasta çizgi çizimlerini tanımada zorluk çekmemiştir (yani onun ventral akışı bozulmamıştı) fakat objelerin algılanmasında zorlanıyordu (Jakobson ve arkadaşları, 1991). Hasta önceden düzenlenmiş ahşap blokların farklı büyüklüklerini kolaylıkla algılayabiliyordu, fakat kendisi bu blokları topladığında blok boyutu ile başparmağı ve işaret parmağı arasındaki uzaklığı ayarlamada başarısız oldu. Hasta onlara gerçekten dokunmadan önce görsel anlamda bu ayarlamayı yapmıştır (Milner ve arkadaşları, 1991; Goodale ve arkadaşları, 1994). Bu durumun tersine şiddetli görme agnozyası ile birlikte ventral akışın hasarı bulunan bir hastada farklı büyüklükteki ahşap blokları ayırt edememiş fakat onları topladığı zaman başparmağı ve işaret parmağı arasındaki uzaklığı ayarlayabilmiştir. Objeleri toplarken, elle hareket ettirirken ve kavrarken, hastanın fonksiyonel imaj çalışmaları izlenmiş, özellikle anterior intraparietal sulkus da (AIS) dorsal akışta, normal aktivite olduğu görülmüştür (James ve arkadaşları, 2003).

Bu deneyimde Goodale ve meslektaşlarına göre manuklı gözükmektedir. Kesinlikle, dorsal akış, objelerin uzaklık lokasyonlarının algılanmasını içermektedir. Bu objelere doğru hareketler nasıl yapılabilinir? Objelerin şekli ve boyutu hakkında bilgi nasıl saptanabilir? Başparmak ve işaret parmağı arasındaki mesafe nasıl kontrol edilir?

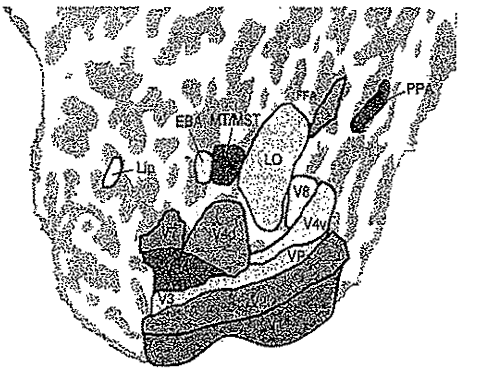
Intraparietal sulkus (IPS): Görsel bağlantılı kortekste dorsal akışın sonu; yerin algılanması, görsel dikkat ve el ve ayak hareketlerinin kontrolünü içermektedir.

Genç çocuklar üzerinde yapılan etkileyici bir çalışma, görsel sistemin dorsal ve ventral akışları arasındaki ilişkinin önemini göstermiştir (DeLoache, Uttal ve

Rosengren, 2004). Büyük oyuncaklarla oynayan çocukların deneylerinde; kapalı bir ortamda kaydıraklara tırmanmış ve kayıp düşmüşlerdir, onlar bir sandalyeye oturtulmuş ve oyuncak bir araba içine girmişlerdir, çocuklar odanın dışına çıkartılmış ve büyük oyuncaklar birbirinin aynı olan minyatür versiyonları ile değiştirilmiştir ve çocuklar sonra odanın içine geri dönmüşlerdir. Çocuklar minyatür oyuncaklarla oynadıkları zaman, oyuncaklara büyük versiyonmuş gibi davrandılar: Onlar kaydıraga tırmanmaya, arabanın içine girmeye ve sandalyeye oturmaya çalıştılar. *MyPsychKit 6.5, Algıyı Ayırma ve Eylem* oyuncak arabanın içine girmeye çalışan 2 yaşındaki bir çocuğun videosunu göstermektedir. Çocuk birçok kez "İçeri!" diye bağırmış ve annesine seslenmiştir, görünür bir şekilde çocuk annesinden yardım etmesini istemiştir. Makale yazarı bu davranışın dorsal ve ventral akış arasında bağlantının tamamlanmamış olmasını yansıttığını düşünmektedir. Ventral akış objelerin benzerliğini, dorsal akış ise onların büyüklüğünü teşhis etmektedir, fakat bilgi bu iki sistem arasında yeterli şekilde paylaşılmamıştır.

ŞEKİL 6.29

Görsel Korteksin Ventral ve Dorsal Akışlarının Elemanları: Şekil görsel korteksin bazı dorsal akışını ve ventral sistemin önemli bazı öğelerini göstermektedir. Bu görüntü Şekil 6.21(e)'de görülen şekle benzemektedir.



Uyarlanan kaynak; Tootell, R.B. H., Tsao D. ve Vanduffel, W. Journal of Neuroscience, 2003, 23, 3981-3989.

Laboratuvarlarda yapılmış birçok keşif ile serabral korteksimizin yaklaşık % 25'inin bu hassas yaklaşıma bağlı olduğu ve görsel sistemin önemi gösterilmiştir. Şekil 6.29 bazı dorsal akışı ve ventral akışın yapıldığı bölgelerin yerlerini göstermektedir. (Dorsal akışın geri kalan kısmı intraparietal sulkus konumlarını Şekil 6.29'da resimle gösterilmiştir). Tablo 6.3 bu bölgeleri listelemiş ve önemli fonksiyonlarını özetlemiştir.

mypsychkit

Animasyon 6.5
Algıyı Ayırma ve Eylem

Ara Özet

Görme Bilgisinin Analizi: Görmeyle İlişkili Korteksin Rolü

Görme korteksi, striat korteks ve görme ile ilişkili korteksin iki akımından meydana gelir. Alt temporal korteks ile sonlanan ventral sistem, nesnelerin algısı ile ilgilidir. Posteriyor parietal kortekste sonlanan dorsal akım; hareket, konum, görme dikkati algısı ve göz ve el hareketlerinin kontrolü ile ilgilidir. Görme korteksinde, hiyerarşik bir tarzda düzenlenmiş olan yaklaşık iki düzine farklı alt-bölge mevcuttur. Her bölge, görme bilgisinin belli bir karakteristiğini analiz eder ve bu analizin sonuçlarını hiyerarşinin diğer bölgesine aktarır. V4 alanının hasarı, renk sabitliğini (farklı ışıklandırma koşulları altındaki doğru renk algısı) bozar ve V8 alanının hasarı, form algısı değil fakat renk görmenin bir kaybı olan serebral akromatopzia'ya neden olur.

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, korteksin spesifik bölgelerinin şekil, hareket ve renk algısına katıldığına işaret eder ve bu çalışmalar insan görme sistem anatomisi ile laboratuvar hayvanları arasındaki benzerlikleri keşfetmemizi sağlar. Görme ile ilişkili korteksin ventral akışında kalıcı hasara sahip insanlar, görme agnozisi olarak bilinen bir kavram bozulmasına maruz kalırlar.

Prosopagnozia –yüzleri tanıma bozukluğu- beynin bazalındaki ekstrastriat korteksin orta yüzeyinde bir bölge olan fusiform yüz alanının hasarı ile meydana gelir. Otizm olan çocuklar yüz tanıma bölgesindeki hasar nedeni ile diğer insanları tanıma deneyiminden ve motivasyonundan yoksun kalırlar. Görme ile ilişkili korteksin diğer özelleşmiş bölgeleri, vücut kısımları ve çevresel sahnelerin tanınmasına katılırlar. V5 alanı (aynı zamanda MT/MST alanı olarak adlandırılır) hasarı, bir hayvanın hareket algılama yeteneğine engel olur ve posteriyor parietal korteks hasarı nesnelerin boyutsal konum algılamasına engel olur. İnsanda, V5 alanı ile ilgili görme ile ilişkili korteks hasarı, akinetopzia olarak bilinen bir hastalığa neden olan, hareket algılamasını engeller. Ayrıca, V5'in transkraniyal manyetik uyarısı, hareket algılamasında geçici bir bozulmaya neden olur ve fonksiyonel görüntüleme

TABLO 6.3: İnsan Görme Korteksinin Bölgeleri ve Fonksiyonları

İnsan Görme Korteksi Bölgeleri	Bölgenin İsmi (Eğer farklı ise)	Fonksiyonu
V1	Striat korteks	Küçük modül ki analiz oryantasyonu, hareket, boyutsal frekans, retinal uyumsuzluk ve renk.
V2		V1'den bilginin daha ileri analizi
Ventral Akış		
V3 ve VP		V2'den bilginin daha ileri analizi
V3A		Ters yöndeki gözün tüm görme alanı boyunca görme bilgisinin işlemi
V4d/V4v	V4 dorsal/ventral	Şekil analizi Renk sabitliği işlemi V4v = üst görme alanı, V4d = alt görme alanı
V8	Lateral oksipital kompleks	Renk algısı
LOC	Fusiform yüz alanı	Objeyi tanıma
FFA	Parahipokampal yer alanı	Yüz tanınması, uzmanlar tarafından Obje tanıma (değişken fusiform alanı)
PPA	Ekstrastriat vücut alanı	Belirli yer ve sahnelerin tanınması
EBA		Yüzden vücudun diğer kısımlarının algılanması
Dorsal Akış		
V7		Görsel dikkat Göz hareketlerinin kontrolü
V5 (MT/MST ya da MT+ de denilir)	Medial temporal/medial superior temporal (maymun beyninde yerleri adlandırılmış)	Hareket algılanması Biyolojik hareketin algılanması ve spesifik altbölgelerde optik akış
LIP	Lateral intraparietal alan	Görsel dikkat Sekmeli göz hareketlerinin kontrolü
VIP	Ventral intraparetal alan	Belirli lokasyonlarda görsel dikkatin kontrolü Göz hareketlerinin kontrolü İşaret etmenin görsel kontrolü
AIP	Anterior intraparietal alan	El hareketlerinin görsel kontrolü: kavrama, maniplasyon
MIP	Orta intraparietal alan Parietal (Yan) bölge (maymunlar)	Ulaşmanın görsel kontrolü
CIP	Kaudal intraparietal alan Kaudal parietal farklılık alanı	Stereopsisden derinliğin algılanması

çalışmaları, hareket uyarısını algılamanın bu bölgeyi aktive ettiğini göstermektedir. Hem maymunlarda hem de insanlarda, MSTd alanı (V5 alanına komşu ekstrastriat korteksin bir bölgesi) optik akışı algılamada özelleşmiş gibi görünmektedir. Bu, ilerlerken yön algısını kullanmakta olduğumuzun bir ipucudur. Hareketten form algılama yeteneği (insanların vücut kısımlarına bağlı ışıklar yoluyla gösterilen kompleks hareketlerin tanınması), muhtemelen insanları yürüme biçimleri ile tanıma yeteneği ile ilgilidir. Bu yetenek, açıkça, superiyor temporal sulkusun posteriyor ucunun ventral kısmındaki serebral korteksin bir bölgesine bağlıdır.

Dorsal akımın sonundaki görme ile ilişkili korteksin çoğu, intraparietal sulkusta konumlanmıştır; LIP ve VIP görme dikkatine ve sek-

meli göz hareketlerinin kontrolüne dahil olur; VIP ve MIP, ilerleme ve hedeflemenin görsel kontrolüne dahil olur; AIP, kavrama ve manipüle etmenin görsel kontrolüne katılır; ve CIP stereopsis'den derinlik algına katılır.

Goodale ve arkadaşları, görme ile ilişkili korteksin dorsal akımının birincil fonksiyonun, "ne"den çok "nasıl"ı daha iyi karakterize etmek olduğunu ileri sürmüşlerdir; posteriyor parietal korteksin kavrama, anlama ve manipulasyonun kontrolündeki rolü, hareket, derinlik ve lokasyon kaynaklı görsel bilgiyi gerektirir.

Düşündüren Sorular

Bazı fizyologlar, görme algısında, "yukarıdan-aşağıya" süreçlerle, yani belirsiz uyarının algılama şartlarına etkileri ile ilgilenmektedirler. Örneğin, loş aydınlatılmış bir mutfakta iseniz ve ekmek somunu ya da posta kutusu olabilecek bir şekil görüyorsanız, nesneyi bir ekmek somununa daha benzer biçimde algılayacaksınız. Algılamayı etkileyen bağlamsal bilgi beyinde nerede olabilir?

SON SÖZ Vaka Çalışmaları

Girişteki: Bayan R.'nin konuşmasını etkilemeyen ve görmesini etkileyen hasarla ilgili çalışmanın sonuçları ile ilgili tek bir vaka üzerine genelleme yapmak zordur. Gerçek ve anlamlı çıkarımlarının, geniş insan grupları üzerinde yapılan çalışmalardan elde edileceği söylenmektedir; böylece bireysel farklılıklar istatistiksel olarak izah edilebilir. O zaman Bayan R. gibi bir vakadan elde edilen değerlendirme sonuçları geçerli midir?

Bir bireyin, yeteneklerini ve yeteneksizliklerini dikkatli ve detaylı bir biçimde araştırılması, bir vaka çalışması olarak adlandırılabilir. Benim fikrime göre, beyin hasarı olan insanların vaka çalışmaları, çok faydalı bilgiler sağlayabilir. Bir birey üzerinde çalışarak kesin sonuçlar çıkarılmasa da, bir hastanın hasarının dikkatli analizi, sonraki çalışmalar için yararlı veriler sağlayabilir ve yeni araştırmalar için faydalı fikirlerin oluşturulmasına yardımcı olabilir. Bazen tek bir vakadan çok önemli sonuçlar elde edilebilir.

Vaka çalışmalarından ne tür çıkarımlar yapıp yapamayacağımızı tanımlamadan önce, beyin hasarı olan bireyin özelliklerini çalışma yoluyla neyi başarmayı umduğumuzu açıklamama izin verin: Beyin, modüller olarak organize olmuş gibidir. Bir modül diğerinden bilgi alır, bazı analizler gerçekleştirir ve sonuçları bağlantı içinde olduğu diğer modüle iletir. Bazı durumlarda, modülün elektriksel düzeni değişebilir. Yani, sinaptik iletişimler değiştirilebilir ki böylece modül gelecekte olabilecek girdilere karşı farklı cevap verecektir (Bölüm 12'de göreceğiniz gibi, modüllerin sinaptik bağlantılarını düzenleme yeteneği, öğrenme ve hatırlama yeteneğinin temeli olarak hizmet eder).

Beynin nasıl çalıştığını anlamak istiyorsak, bireysel modüllerin ne yaptığını bilmek zorundayız. Belli bir modül bir özellikten sorumlu değildir; aslında, bir seri özellik için gerekli olan birkaç fonksiyondan birini yerine getirir. Örneğin, bu son sözü yazarken, duruş ve denge, göz hareketlerinin kontrolü, yazmakta olduğum konuyla ilgili hafıza, İngilizce kelime hafızası ve yazılışlar, parmak hareketlerinin kontrolü, ... ile ilgili fonksiyonları yerine getiren modülleri kullanmaktayım; evet, ne demek istediğimi anladınız. Çok nadir olarak, otururken bu derecede kompleks bir görevi analiz etmek için uğraş göstermek isteriz, fakat tanıdık bir İngilizce kelimeyi nasıl söyleyeceğimizi analiz etmekle uğraşmalıyız. Muhtemelen, normal olarak duymayla ilgili fonksiyonları düzenleyen modülleri kullanırız: Bu modülleri, kafamızın içindeki (aklımızdaki) bu kelimeyi "duymak" üzere kullanır ve daha sonra, sesleri uygun kelime modellerine dönüştürmek üzere, diğer modülleri kullanırız. Alternatif olarak, görme ile ilgili fonksiyonları yerine getiren modülleri kullanarak, söylemek istediğimiz kelimeyi tasvir edebiliriz. Burada; konuşma ve yazma ile ilgili detaylara girmek istemiyorum (Bölüm 13'te anlatılacaktır) fakat beynin belli kısımlarında lokalize olmuş modül grupları tarafından gerçekleştirilen fonksiyonları anlamaya çalışmak için, bunun neden önemli olduğunu görmenizi istiyorum. Uygulama düzeyinde bu, beyin hasarı olan insanların gösterdiği özellikler üzerinde çalışma ve analiz etme anlamına gelir.

Tek bir bireyi çalışmakla ne tür sonuçlara varabiliriz? Bir karara varamayız, çünkü iki davranış bozulmuştur ve zarara her iki davranış için gerekli olan bir seri ortak modüllerdeki hasar neden olmuştur. Aslında, X davranışı modül A'daki hasar yoluyla ve Y davranışı modül B'deki hasar yoluyla bozulmuş olabilir ve neredeyse modül A ve B'nin her ikisi de beyin lezyonları ile hasara uğramıştır. Bununla birlikte, eğer bir beyin lezyonu, X davranışında bir kayba neden olup Y davranışını etkilemezse ve daha sonra, hasarlı modüllerce yerine getirilen fonksiyonlar Y davranışını düzenleme için gerekli değilse, bir karara varabiliriz. Tek bir hasta ile çalışmak, bu tartışmayı yapmamıza neden olur.

Görüyorsunuz ki, vaka çalışmaları genel tartışmaları yapmamıza fırsat vermiyor olsa da, beyin organizasyonunu anlamaya yardımcı olacak tutarlı tartışmaları, uygun koşullar altında doğru biçimde tasvir edebilir ve gelecek araştırmalar için test edilmek üzere hipotezler öne sürebiliriz.

Anahtar Kavramlar

UYARICILAR

1. Işık, elektromagnetik radyasyonun bir şeklidir, çeşitli dalga boyunda, yoğunlukta ve saflıkta olabilir; bu nedenle renklerin algılanması, parlaklık ve renk yoğunluğundaki farklılıklara sebep olmaktadır.

GÖRSEL SİSTEMİN ANATOMİSİ

2. Gözler duyulara ait kompleks organlardır, retinada çevrenin görüntüsüne odaklanırlar. Retina üç tabaka içerir: Fotoreseptör tabaka (rodlar ve konlar), bipolar hücre tabakası ve gangliyon hücre tabakası.
3. Gözden bilgi parvosellüler, koniosellüler ve dorsal lateral genikülat çekirdeğinin magnosellüler tabakalarına ve buradan da primer görsel kortekse (striat korteks) iletilir.

RETİNADA GÖRSEL BİLGİNİN ŞİFRELENMESİ

4. Işık bir fotoreseptörde fotopigment moleküle çarptığı zaman molekül bölünür ve potansiyel bir reseptöre dönüşür.
5. Retinanın gangliyon hücreleri merkez/çevresinde biçimlenmesine karşı tepki vermektedir.
6. Renkler üç tip kon tarafından farkedilir ve şifre retinal gangliyon hücrelerine ulaştığı zaman karşı-proses sistemde değişikliğe uğrar

GÖRSEL BİLGİNİN ANALİZİ: STRİAT KORTEKSİN ROLÜ

7. Striat kortekste nöronlar her biri iki blob (küçük kütle) modüller içinde organize olmuştur. Blobların içindeki nöronlar renge cevap verir; bunun dışında bloblar oryantasyon, hareket, boyutsal frekans ve retinal dengesizliğe tepki gösterir.
8. Görsel bilgi iki parallel sistem tarafından işlem görmektedir; magnosellüler sistem ve parvosellüler/kanyosellüler sistem.

GÖRSEL BİLGİNİN ANALİZİ: GÖRSEL BAĞLANTILI KORTEKSİN ROLÜ

9. Ekstrastriat korteksin spesifik bölgeleri striat korteksten görsel görüntünün spesifik özelliği hakkında bilgiyi alır, onu analiz eder ve görsel bağlantılı korteksin daha yüksek seviyelerinin bilgisini gönderir.
10. Alt temporal lobun bağlantılı korteksi (ventral akım) objelerin biçimlerini tanır, oysa parietal korteks (dorsal akım) onların lokalizasyonunu tanır.
11. Görsel bağlantılı korteksin hasarı görsel algılamayı bozar. Oksiptal lobun temelinde iğ şeklinde giruslar yüzün algılanmasıyla ilişkilidir. Buraya yakın bölge vücut ve vücut kısımlarının algılanmasıyla ilişkilidir ve parahipokampal girus çevredeki görüntülerin algılanmasını içeren bir bölgeye sahiptir. Bu bölge ekstrastriat kortekste (V8) lokalize olmuş rengi görmeyle ilgilidir.
12. V5 alanı ile ilgili bölge hareketin algılanmasıyla ilişkilidir ve yakınındaki bölge (MSTd) optik akışın algılama özelliğine sahiptir. Intraparietal sulkusun içindeki 5 bölge görsel dikkat, göz hareketlerinin kontrolü; uzanmanın, işaret etmenin ve manipulasyonun görsel kontrolü ve stereopsisdenden derinliğin algılanması ile ilişkilidir.

Önerilen Kaynaklar

Gregory, R.L. Eye and Brain: *The Psychology of Seeing.* 5 th ed. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1997.

Grill-Spector, K., and Malach, R. The human visual cortex. *Annual Review of Neuroscience,* 2002, 27, 649-677.

Jacobs, G.H., and Nathans, J. The evolution of primate color vision. *Scientific American,* 2009, 300, 56-63.

Oyster, C.W. *The Human Eye: Structure and Function.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1999.

Purves, D., and Lotto, R.B. *Why We See What We Do: An Empirical Theory of Vision.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2002.

Rodieck, R.W. *The First Steps in Seeing.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1998.

Solomon, S.G., and Lennie, P. The machinery of colour vision. *Nature Reviews* Neuroscience, 2007, 8, 276-286.

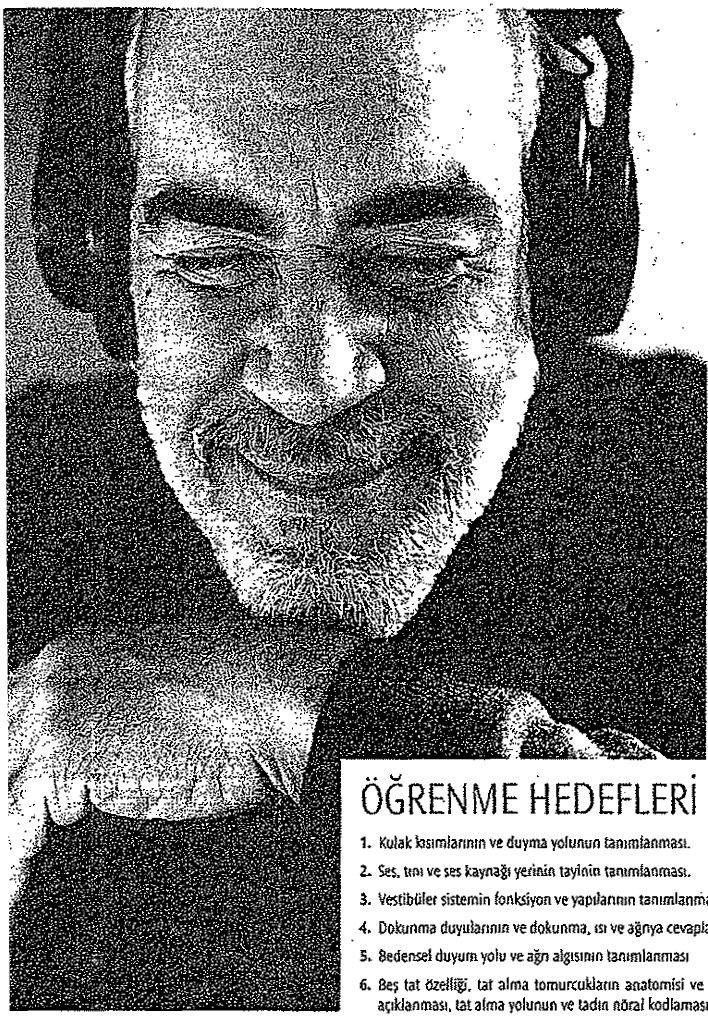
Wandell, B.A. *Foundations of Vision: Behavior, Neuroscience and Computation.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1995.

Ek Kaynaklar

Ek olarak bu bölümle ilgili materyali gözden geçirmek ve pratik yapmak için www.mypsychkit.com ziyaret ediniz. MyPsychKit'in içerisinde, uygulama testleri alabilirsiniz ve özelleştirilmiş çalışma planı size konuları tekrarlamada yardımcı olacaktır. Çok sayıda animasyonlar, özel dersler ve web bağlantıları da mevcuttur. Siz bu ders kitabının interaktif elektronik versiyonunu kullanarak konuları yeniden inceleyebilirsiniz. MyPsycKit için kayıt olmanız gerekmektedir. Detayları tamamlamak için www.mypsychkit.com bakınız.

bölüm 7

İşitme, Vücut Duyuları ve Kimyasal Duyular*



- **İşitme**
  - Uyarı
  - Kulağın Anatomisi
  - İşitsel Tüysü Hücreler ve İşitsel Bilginin İletimi
  - İşitsel Yol
  - Ses Algısı
  - Tını Algısı
  - Boyutsal Yer Algısı
  - Kompleks Seslerin Algısı
- **Vestibüler Sistem**
  - Vestibüler Aracın Anatomisi
  - Vestibüler Yol
- **Beden Duyuları**
  - Uyarı
  - Derinin Anatomisi ve Algılayıcı Organları
  - Deri Uyarının Algılanması
  - Bedensel Duyum Yolları
  - Ağrı Algısı
- **Tat alma**
  - Uyarı
  - Tat Alma Tomurcuklarının Anatomisi ve Tat Alma Hücreleri
  - Tat Alma Bilgisinin Algılanması
  - Tat Alma Yolu
- **Koku alma**
  - Uyarı
  - Koklama Aygıtının Anatomisi
  - Koklama Bilgisinin İletimi
  - Spesifik Kokuların Algılanması

ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Kulak kısımlarının ve duyma yolunun tanımlanması.
2. Ses, tını ve ses kaynağı yerinin tayinin tanımlanması.
3. Vestibüler sistemin fonksiyon ve yapılarının tanımlanması.
4. Dokunma duyularının ve dokunma, ısı ve ağrıya cevaplarının tanımlanması
5. Bedensel duyum yolu ve ağrı algısının tanımlanması
6. Beş tat özelliği, tat alma tomurcukların anatomisi ve tadı nasıl tayin ettiklerinin açıklanması, tat alma yolunun ve tadın nöral kodlamasının tanımlanması,
7. Koklama sisteminin temel yapılarını tanımlanması, kokuların nasıl tayin edildiğinin açıklanması ve bu uyarılar yolu ile üretilen nöral aktivitenin özelliklerinin tanımlanması

* Çeviren: Dr. Gülnaz TATLICI

ÖN SÖZ Her şey Onun Başında mı?

Eyalet Üniversitesi'nde birinci sınıf öğrencisi olan Melissa, diş hekimliği okulundaki bir deneye katılmak üzere gönüllü oldu. Kendisine zarar gelmeyeceği, bir miktar ağrı hissedebileceği fakat her şeyin tıbbi gözlem altında gerçekleşeceği söylendi. Melissa, ağrı fikrinden kısmen hoşlanmadı ancak kendisine ödeme yapılacaktı ve bu deneyde herhangi biri kadar cesur olduğunu gösterme fırsatı olacaktı.

Bir hekimin kendisine bir ilaç vereceğini ve ağrı reaksiyonunun ölçüleceği ve deneye katılmayı kabul ettiğini söyleyen anlaşma formlarını imzalamak üzere, kabul yeri odasına girdi. Deneyi yapacak kişi kendisini karşılayarak bir odaya aldı ve bir diş hekimi koltuğuna oturmasını söyledi. Bir plastik tüpe iliştirilmiş bir iğneyi, ilaçları enjekte edebilmek üzere, onun sağ kolundaki bir damara yerleştirdi.

İlk olarak, "ağrıya karşı ne kadar duyarlı olduğunu bulmayı istiyoruz" dedi. Melissa'ya, ucunda metal bir prob olan ve bir elektrikli diş fırçasına benzeyen bir cihazı gösterdi. "Bu cihaz, diş etindeki sinirleri uyaracak. Ne düşünüyorsun?" Kabul ettiğini gösterir biçimde başını öne eğdi. "Hiç alüminyum folyodaki bir şeyleri dişledin mi?" Ürktü ve yine onaylar biçimde başını öne eğdi. "Güzel öyleyse ne umduğumuzu bileceksin." Uyarıcıdaki bir kadranı ayarladı, ucunu bir dişe dokundurdu ve düğmesine bastı. Cevap yoktu. Düğmeyi açtı ve dişi tekrar uyardı. Hala cevap yoktu. Tuşu tekrar açtı ve bu kez uyarı Melissa'nın soluğunu kesti ve irkiltti. Defterine voltaj ayarlarını kaydetti.

"Pekâlâ, şu anda bu dişin ağrıya ne kadar duyarlı olduğunu biliyoruz. Şimdi sana test edeceğimiz bir ilacı vereceğim. Bu ağrıyı bir miktar azaltabilir." İlacı enjekte etti ve kısa bir süre sonra "dişin ağrıyıp ağrımadığını tekrar deneyelim" dedi. İlaç iş görür gibiydi; Melissa herhangi bir ağrı hissedinceye kadar voltajı artırdı.

"Şimdi, sana daha fazla ilaç vereceğim ve ağrıyı daha da az hissedip hissedemeyeceğini göreceğiz" Bir başka enjeksiyon ve kısa bir bekleme süresinden sonra deneyi tekrarladı. Fakat ilaç Melissa'nın ağrı duyarlılığını daha fazla azaltmadı; bunun yerine artırdı; Melissa artık ilk enjeksiyondan önceki durumu kadar duyarlıydı.

Deney tamamlandıktan sonra, deneyi yapan kişi, bir koltukta Melissa ile konuştu. "Sana katıldığın deney ile ilgili bilgi vermek istiyorum, fakat bu deneye başkalarının da dahil olması muhtemel olduğu için, senden hiç kimseyle konuşmamanı istiyorum. Başıyla onayladı.

"Aslında, bir ağrı kesici almadın. İlk enjeksiyon saf tuzlu suydu."

"Öyle mi? Ama beni ağrıya karşı daha az duyarlı hale getireceğini düşünmüştüm."

"Öyle yaptı. Tuzlu su ya da bir şeker hapı gibi zararsız bir maddenin enjeksiyonu böyle bir etki gösterebilir; buna plasebo (şahte ilaç) etkisi diyoruz."

"Her şey benim zihnimde mi demek istiyorsunuz? Ben sadece şokun daha az zarar verdiğini mi düşündüm?"

"Hayır. Pekala, senin için bir ağrı kesici aldığını düşünmen gerekliydi. Fakat etki fizyolojikti. Bunu biliyoruz, çünkü ikinci enjeksiyon uyuşturucuların etkisine zıt bir ilaçtı."

"Uyuşturucular? Morfin ya da eroin mi demek istiyorsunuz?"

"Evet." Melissa'nın protestoya başlayacağını gördü, başını salladı ve "Hayır, ilaç kullanmadığına eminim. Fakat beynin onları üretiyor. Hâlâ anlamadığımız nedenlerden dolayı, bir ağrı kesici aldığına inanmış olman, beynindeki bazı hücrelerce, uyuşturucular gibi davranan bir kimyasal salınımına neden oldu" dedi. Bu kimyasal, beynindeki diğer nöronları etkiledi ve ağrıya duyarlılığını azalttı. İkinci enjeksiyonu verdiğimde –uyuşturuculara zıt çalışan bir ilaç– ağrıya karşı duyarlılığın geri döndü."

"Fakat öyleyse, zihnimde ya da beynimde plasebo etkisi mi meydana geldi?"

"Pekala, bunu düşün. Zihin ve beynin gerçekte aynı değildir. Deneyimler, beyin fonksiyonlarını değiştirebilir ve bu değişiklikler deneyimlerini düzenleyebilir. Zihin ve beyin ayrı değil, birlikte çalışmak zorundadır."

Bir bölüm sadece "görme" ye ayrılmışı, duyusal yaklaşımların geri kalan kısımları ise bir bölümde anlatılacaktır. Bu adaletsiz dağılım, türümüz için görmenin göreceli olarak önemini yansıtır ve göreceli olarak da bu oranda araştırmalara konu olmaktadır. Bu bölüm işitme, vestibüler sistem, bedensel duyular, tat alma ve koklama konularını içine alan 5 temel kısma ayrılmıştır.

İşitme

Birçok insan için işitme ikinci en önemli duyudur. Sözlü iletişimin değeri, duymayı bazı bakımlardan görmeden daha önemli kılar; örneğin, kör bir insan sağır bir kişinin yapabileceğinden daha kolay bir biçimde diğerlerinin sohbetine katılabilir.

(*Elbette, sağır bir insan diğerleriyle işaret diliyle iletişim kurabilir.*). Akustik uyarı aynı zamanda görüntüde saklı olan şeyler hakkında da bilgi sağlar ve kulaklarımız karanlıkta da çalışırlar. Bu bölüm, uyarının, duyu reseptörlerinin, duymaya adanmış beyin mekanizmalarının doğasını ve duyma algısının fizyolojisinin detaylarını anlatmaktadır.

Uyarıcılar

Titreşen objeleri ve hareket halindeki bir takım hava molekülleri tarafından üretilen sesleri duyarız. Bir obje titreştiği zaman, kendisini çevreleyen hava moleküllerinin hareketine neden olur. Bu durum objeden, saatte yaklaşık 700 mil uzağa seyahat eden dalgalar üreten, dönüşümlü bir yoğunlaşma seyrelme hareketidir. Eğer vibrasyon aralığı saniyede yaklaşık 30 ile 20.000 hertz aralığında ise, bu dalgalar kulağımızdaki reseptör hücrelerini uyaracak ve sesler olarak algılanacaktır (Bkz. *Şekil 7.1.*).

Bölüm 6'da, ışığın üç fiziksel boyutuna karşılık gelen üç algısal boyutunu gördük (ton, canlılık, doygunluk). Benzer biçimde ses; perdesi, şiddeti ve tınısı olarak değişkenlik gösterir. Bir duyusal uyarının algılanan perdesi, hertz (Hz) ya da saniyedeki döngü olarak ölçülen vibrasyonun frekansı yoluyla belirlenir (Hertz terimi, 19. yüzyıl Alman fizikçisi Heinrich Hertz onuruna kullanılmaktadır.). Ses şiddeti, yoğunluğun bir fonksiyonudur (birbirinden farklılık gösteren, havanın yoğunlaşma ve seyrelme derecesi). Bir objenin daha güçlü titreşimleri, daha yoğun ve bu yüzden daha gürültülü ses dalgaları üretir. Tını, belli bir sesin doğası hakkında bilgi sağlar (örneğin, bir obuanın sesi ya da bir tren düdüğü). Birçok doğal akustik uyarı, vibrasyonun çeşitli farklı frekanslarından kurulu biçimde komplekstir. Özel karışım sesin tınısını ortaya koyar (Bkz. *Şekil 7.2.*).

Perde: Sesin anlamsal bir boyutu; temel frekansa karşılık gelir.

Hertz (Hz): Saniyedeki döngü.

Ses şiddeti: Sesin algısal bir boyutu; yoğunluğa karşılık gelir.

Tını: Sesin algısal bir boyutu; karmaşıklığa karşılık gelir.

Kulak zarı: Kulak içi.

Kulak kemikçiği: Orta kulaktaki üç kemikten biri.

Çekiç: Kulaktaki üç kemikçiğin ilki.

Örs: Kulaktaki üç kemikçiğin ikincisi.

Üzengi: Kulaktaki üç kemikçiğin sonuncusu.

Koklea: Duymayla ilgili iletim mekanizmalarını içeren, iç kulağın salyangoz-şekilli yapısı.

Oval pencere: Kokleayı çevreleyen kemikteki bir açıklık; üzenginin alt levhasının baskı yaptığı bir membran oluşturarak ses titreşimlerini koklea içindeki sıvıya iletir.

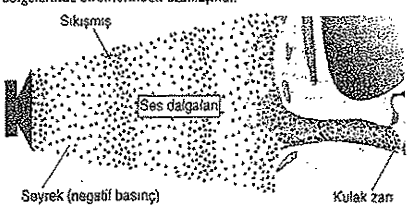
Kulağın Anatomisi

Şekil 7.3, kulak ve duyma kanalının bir kesitini göstermekte ve orta ve iç kulak aygıtını resmetmektedir (Bkz. *Şekil 7.3.*). Ses, bir huni biçiminde pinna (dış kulak) üzerinden kulak kanalına ve ses ile titreşen timpanik membrana (kulak zarı) akar.

Orta kulak, kulak zarının arkasında, yaklaşık 2 ml hacimde, delikli bir bölgeden oluşmuştur. Orta kulak, kulak kemikçikleri olarak adlandırılan ve kulak zarının titreşimlerine göre ayarlanan kemikler içerir. Malleus (çekiç), kulak zarına bağlıdır ve titreşimleri, incus (örs) ve stapes (üzengi) üzerinden, reseptörler içeren yapı olan koklea'ya iletir. Üzenginin alt levhası, kokleayı çevreleyen kemiksi çıkıntıya açılan oval pencere'nin arkasındaki zara karşı basınç yapar (Bkz. *Şekil 7.3.*).

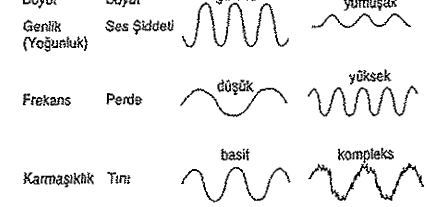
ŞEKİL 7.1

Ses Dalgaları: Ses dalgalarındaki hava basınç değişiklikleri, kulak zarını içeri ve dışarı doğru hareket ettirir. Hava molekülleri, yüksek basınçlı bölgelerde birbirlerine daha yakın hale gelir ve düşük basınç bölgelerinde birbirlerinden uzaklaşırlar.

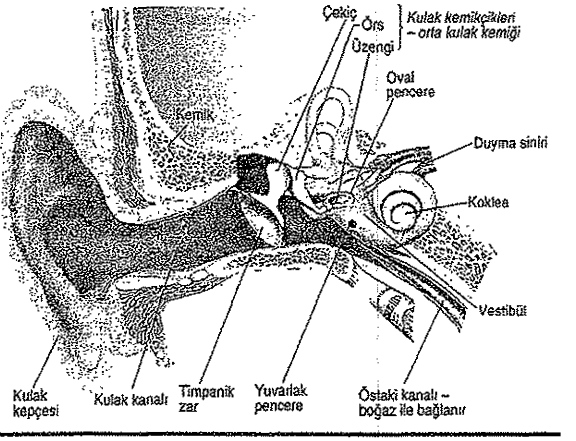


ŞEKİL 7.2

Ses Dalgalarının Fiziksel ve Algısal Boyutları



ŞEKİL 7.5
Duyma Araçları



Koklea, iç kulağın bir parçasıdır. Sıvıyla doludur; bu yüzden hava yoluyla iletilen sesler sıvı ortama aktarılmış olmalıdır. Hava, kokleanın oval penceresine doğrudan çarparsa, havayla gelen ses enerjisinin % 99.9'u uzağa yansıtılacağı için, bu işlem normalde oldukça verimsizdir. Kulak kemikçikleri zinciri, enerji iletimi anlamında inanılmaz etkili biçimde hizmet verir. Kemikler mekanik bir avantaj sağlar; kulak zarının çekice karşı yaptığına kıyasla, üzenginin alt levhası oval pencereye karşı daha küçük fakat daha güçlü ani değişikler yoluyla avantaj sağlar.

Koklea adı, Yunanca bir kelime olan *kokhlos*'ya da "toprak salyangoz"undan gelir. Aslında, koklea salyangoz şekilli, 35 mm uzunluğunda dereceli konik bir silindirin 2-3 çeyrek dönüşünden meydana gelir. Koklea, Şekil 7.4'te gösterildiği gibi, uzunlamasına olarak üç bölüme ayrılır; scala vestibuli (vestibüler skala), scala media (orta skala) ve scala tympani (kulak zarı skalası). Korti organı olarak bilinen alıcı organ, *bazilar membran, tüy hücreler* ve *örtülü membran*'dan meydana gelir. Duymayla ilgili reseptör hücreleri, tüysü hücreler olarak isimlendirilir ve bazilar membrana, çubuk-benzeri Deiters hücreleri yoluyla demirlemişlerdir. Tüysü hücrelerin saçları, *retiküler membran* boyunca ilerler ve bazılarının uç kısımları, tepede bir raf gibi çıkıntı oluşturan ve oldukça sert örtülü membrana eklenirler (Bkz. *Şekil 7.4.*). Ses dalgaları, tüy hücrelerin tüylerini bükecek biçimde, bazilar membranın göreceli olarak örtülü membrana hareket etmesine neden olur. Bu bükülme, reseptör potansiyellerini üretir.

Korti organı: Duymayla ilgili tüy hücrelerini içeren, duyusal organ.

Tüy hücresi: Duyma aracının alıcı hücresi.

Deiters hücresi: Korti organında bulunan destekleyici bir hücre; duymayla ilgili tüy hücreleri muhafaza eder.

Bazilar membran: İç kulağın kokleasındaki bir zar; Korti organını içerir.

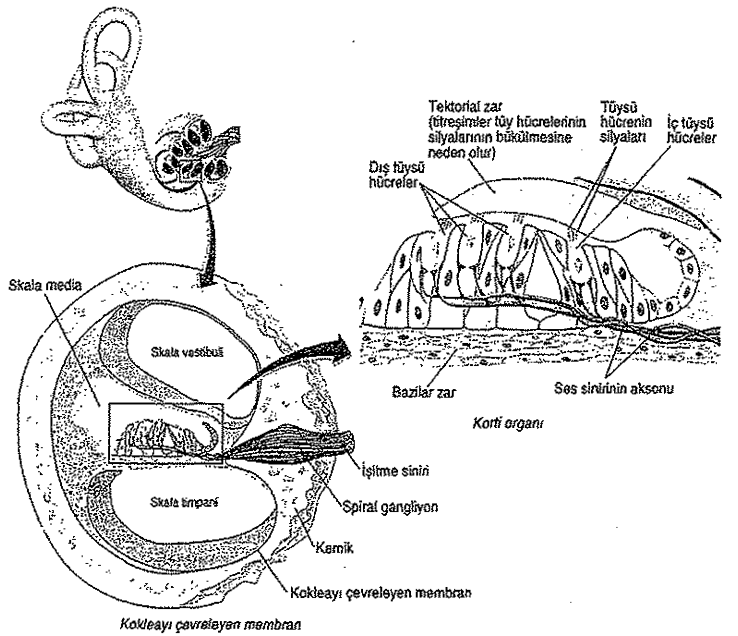
Örtülü membran: Bazilar membranın üzerinde konumlanmış bir membran; duymayla ilgili tüy hücrelerin tüylerinin hareketine karşı bir pervaz olarak hizmet eder.

Yuvarlak pencere: Oval pencere üzerinden kokleadaki sıvı içerisine titreşimlerin iletilmesini sağlayan, iç kulakta koklea çevresinde kemikteki bir açıklık.

Şekil 7.5, kısmen düzleşen bu süreci, kokleada göstermektedir. Koklea kapalı bir sistem olsaydı, sıvılar temel olarak sıkıştırılamaz olduğundan, oval pencere üzerinden hiç bir titreşim iletilmeyecekti. Bununla birlikte, koklea, içindeki sıvının ileri geri hareketine izin veren, membranla korunmuş bir açıklığa (yuvarlak pencere) sahiptir. Üzenginin alt levhası, oval pencerenin arkasındaki membrana karşı titreşir ve kokleaya yüksek ve düşük frekanslı ses dalgalarını tanıtır. Titreşimler, bazilar membran kısımlarının ileri geri bükülmelerine neden olur. Bazilar membranın altındaki sıvıda meydana gelen basınç değişiklikleri, oval pencerenin hareketlerine ters bir tarzda, içeri ve dışarı hareket eden yuvarlak pencere membranına iletilir. Yani, üzenginin alt levhası içeri doğru hareket ettiğinde yuvarlak pencerenin arkasındaki membran şişer. Daha sonra, alt bölümlerde göreceğimiz üzere, ses titreşimlerinin farklı frekansları, bazilar zarın farklı kısımlarının şişmesine neden olur (Bkz. *Şekil 7.5.*).

ŞEKİL 7.4

Koklea: Koklea boyunca alınmış enine kesit, Korti organını göstermektedir.



Bazı insanlar orta kulak hastalığından ötürü acı çekerler, bu durum kulak kemiğinin yuvarlak pencere üzerine doğru büyümesinden kaynaklanır. Bu tip hastalarda, bazilar zarlar kolaylıkla aşağı doğru (ileri-geri) hareket edemediği için, ciddi duyma kaybı söz konusudur. Bununla birlikte, bu işitme kaybı, fenestrasyon ("pencere yapmak") adı verilen bir cerrahi operasyonla tedavi edilebilmektedir, bunun için yuvarlak penceredeki kemiğin içine küçük bir delik açılmaktadır.

İşitsel Tüysü Hücreler ve İşitsel Bilginin İletimi

İşitme reseptörlerinin iki tipi olan iç ve dış tüysü hücreler bazilar zarda yer almaktadır. İnce, saç gibi uzantıları olan tüysü hücreler, boylarına göre sıralanmış, silya ("kirpikler") içerir. İnsan kokleasında yaklaşık olarak 3.500 adet iç tüysü hücre ve 12.000 adet dış tüysü hücre bulunmaktadır. Tüysü hücreler, bipolar (iki kutuplu) nöronların dendritleri ile sinaps oluşturarak, aksonlar vasıtasıyla beyine ses bilgisini iletirler (Bkz. *Şekil 7.4.*).

Ses dalgaları, hem bazilar hem de tektoryal zarın aşağı yukarı hareket etmesine neden olur. Bu hareketler tüysü hücrelerin silyasını bir yönden diğer bir yöne doğru yöneltir. Dış tüysü hücrelerin silya uçları, tektoryal zara doğrudan bağlanmıştır. İç tüysü hücrelerin silyası ise tektoryal zarın üzerine temas etmez, ancak iki zarın rölatif hareketi tüylerin ileri ve geri bükülmelerini sağlayarak, onları da geçip kokleanın içine sıvı akışına neden olur.

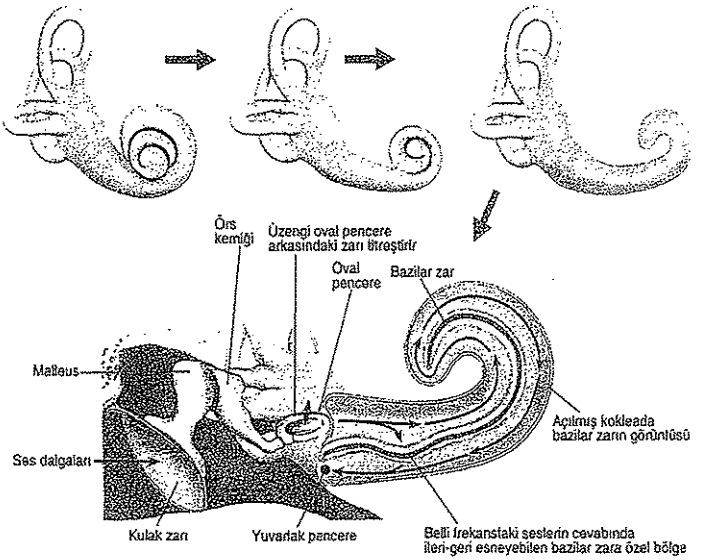
Silya, miyozin filamentleri ile çevrelenmiş aktin filamentlerinin bir çekirdeğini içermektedir ve bu proteinler silyanın sert ve gergin halde durmasını sağlarlar (Flock, 1977). Bitişik silyalar, **uç bağlantıları** olarak bilinen elastik filamentler yoluyla birbirleri ile iletişim kurarlar. Her bir uç bağlantı bir silyumun ucuna ve bitişik bir silyumun kenarına bağlıdır.

Silyum: Hem vestibüler sistemde hem de işitme reseptörlerinde bulunan, duyulara ait bilginin iletiminden ya da hareketinden sorumlu bir hücrenin tüy gibi uzantısı.

Uç bağlantısı: Komşu silyumun bir kenarına ve ucuna bağlanmış esnek bir filament.

ŞEKİL 7.5

Ses Dalgalarına Tepkiler: Üzengi (stapes), oval pencerenin arkasındaki zara karşı baskı yaptığında, yuvarlak pencerenin arkasındaki zar dışa doğru esner. Birbirinden farklı yüksek ve orta frekanstaki seslerin titreşimleri, bazilar zarın farklı kısımlarında esnemeye neden olur. Buna karşılık, düşük frekanstaki seslerin titreşimi, eş zamanlı olarak, bazilar zarın ucunun esnemesine neden olur.



İnsersiyonal plaklar olarak bilinen bağlantı noktaları, elektron mikroskobu altında koyu görünürler. Şekil 7.6'da göreceğimiz gibi, reseptör potansiyelleri insersiyonel plaklarda tetiklenmektedir.

Normalde uç bağlantılar hafifçe gerilmiştir, bu bağlantılar az da olsa bir miktar gerilim altındadırlar. Bu nedenle, silya demetinin aralarındaki en uzuna doğru hareketi bağlantı liflerinin gerinmesine, aksi yöne hareket etmeleri ise onların gevşemelerine neden olur. Her bir insersiyonal plak, uç bağlantıları ile uygulanan esneme miktarına göre açılıp kapanan tek bir iyon kanalı içerir. Böylece silya demetinin esnemesi, reseptör potansiyelleri üretir. (Pickles ve Corey, 1992; Hudspeth ve Gillespie, 1994; Gillespie, 1995; Jaramillo, 1995). Corey ve ark. (2004) TRPA1 denilen (geçici reseptör potansiyel katyon kanalı, alt familya A, Tip 1) iyon kanallarını tanımlamıştır (TRP ailesine ait reseptörlerden bahsetüm, çünkü bu bölümden sonra göreceğimiz gibi bu aile/grup dokunma, ısı ve tat alma gibi algıları kapsayan reseptörleri içermektedir.).

İşitsel Yol

Koklear Sinir ile Bağlantılar

İnsersiyonal plak: Silyuma bağlanan bir uç bağlantının ek noktası.

Koklear sinir: Kokleadan işitsel mesajları beyine ileten, işitme sinir demeti.

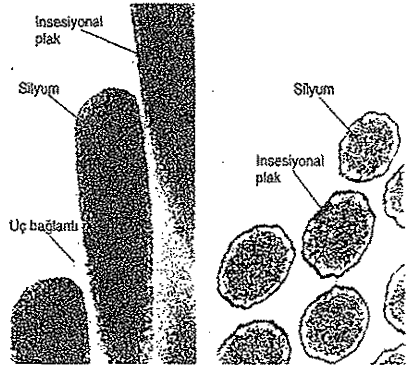
Korti organı, işitme sinirin bir bölümü olan (8. Kafa sinir) koklear sinir aracılığı ile beyne işitsel mesajları ilermektedir. Bu aksonların yaklaşık % 95'i iç tüysü hücrelerden bilgiyi almaktadır. Bu aksonlar kalın ve miyelinlidirler. Dış tüysü

hücreler çok sayıda olmalarına rağmen, koklear sinirde duyusal aksonların sadece %5'i üzerinden bilgi iletebilirler ve bu aksonlar ince ve miyelinsizdir. Bu durum, merkezi sinir sistemine işitsel bilginin iletiminde iç tüysü hücrelerin birincil öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Fizyolojik ve davranışla ilgili çalışmalar bu fikri doğrulamaktadır: İç tüysü hücreler, normal işitmenin gerçekleşebilmesi için gereklidir. Gerçekten Deol ve Glueckson-Waelsch(1979), kokleasında sadece dış tüysü hücreleri içeren mutant bir fare soyunda, işitmenin hiç olmadığını açıkça göstermişlerdir. Devam eden çalışmalar, dış tüysü hücrelerin efektör hücre olduğunu, bazılar zarın değişen mekaniksel özelliklerini ve böylece iç tüysü hücreler üzerindeki ses titreşimlerinin etkilerini düzenlediklerini göstermiştir. Sesin kodlanması bölümünde dış tüysü hücrelerin rolünden söz edilecektir.

ŞEKİL 7.6

Tüysü Hücrelerde Ses Bilgisini İletim Aracı: Bu elektron mikrografları, tüysü hücrelerdeki iletim araçlarıdır: a) birbirine bitişik üç silyadan boyuna kesit. Uç bağlantılar, esnek filamentlerle insersiyonal plaklara bitişiktir, komşu silyaya bağlantı b) insersiyonal plakları gösteren birçok silyadan enine kesit.



Kaynak: Hudspeth, A.J. ve Gillespie, P.G. Neuron, 1994, 12, 1-9.

Merkezi İşitme Sistemi

İşitme sisteminin subkortikal bileşenlerinin anatomisi görme sisteminden çok daha karmaşık bir yapı gösterir. Mevcut yolların açıklamasını sözel olarak ayrıntılı vermek yerine, *Şekil 7.7*'yi referans göstereceğim. Aksonların medullanın koklear çekirdeğine girdiğini ve orada sinaps oluşturduğunu not ediniz. Koklear çekirdekteki nöronların çoğu, aksonlarını, medullada da bulunan süperiyor oliver komplekse gönderirler. Bu çekirdeklerdeki nöronların aksonları, lateral lemniskus denilen geniş fiber demetinin arasından geçerek orta beynin arka kısmında (dorsalında) bulunan alt kolikulusa ulaşırlar. Nöronlar burada aksonlarını talamusun orta (medial) genikulat çekirdeğine göndermektedirler ki, bu bölge aksonları da temporal lobun işitme korteksine gönderilir. Görebildiğiniz üzere, bu sistemde hikayeyi karmaşıklaştıracak biçimde birçok sinaps söz konusudur. Her bir hemisfer (beynin yarım küresi), her iki kulaktan, fakat öncelikli olarak ters taraftan bilgi alır. İşitme mesajı beyinciğe ve retiküler formasyona da gönderilir.

Eğer bazal membranı ve uzunluğu boyunca görev alan aferent (getiren/duyuşsal) aksonlarını düz bir şerit üzerine açsak, sonuç olarak sırayla hem işitme sisteminin çekirdeği üzerinde, hem de primer işitme korteksi yüzeyinde ard arda gelen noktalara ulaşabiliriz. Bazılar membranın bazal ucu (oval pencerenin sonuna doğru) işitme korteksinin orta kısmını ve apikal uç ise en lateral kısmı temsil etmektedir. Göreceğimiz üzere, bazılar zarın farklı kısımları sesin farklı frekanslarına en iyi şekilde cevap vereceği için, korteks ve bazılar zar arasındaki bu ilişki tonotopik sunum (tonos "ses" ve topos "yer" anlamında) olarak tanımlanmaktadır.

Primer işitme korteksindeki nöronlar işitme ile ilişkili kortekse aksonları gönderirler. Bölüm 3'de, primer işitme korteksin çoğu lateral fisürün içerisinde gizlenmiş olarak uzandığını ve işitme ile ilişkili korteksin ise temporal lobun süperior kısmında yer aldığını görmüştük. Görme korteksi gibi, işitme korteksi dorsal ve ventral olarak iki akış ile düzenlenmektedir. Parietal korteksde sonlanan dorsal akış, sesin yerini tayin etmede rol oynarken; anteriör temporal lobun parabelt bölgesinde sonlanan ventral akış ise kompleks seslerin analizinde rol oynamaktadır (Rauschecker ve Tian, 2000). Bu akışların fonksiyonları daha sonra tanımlanacaktır.

Ses Algısı

Bildiğimiz gibi, sesin anlamayla ilgili boyutu ses frekansının fiziksel boyutuna benzemektedir. Koklea, frekansı iki anlamda algılamaktadır: Orta ve yüksek frekans-

Koklear çekirdek: Kokleadan işitme bilgisini alan ve medullada bulunan bir grup çekirdekten biri.

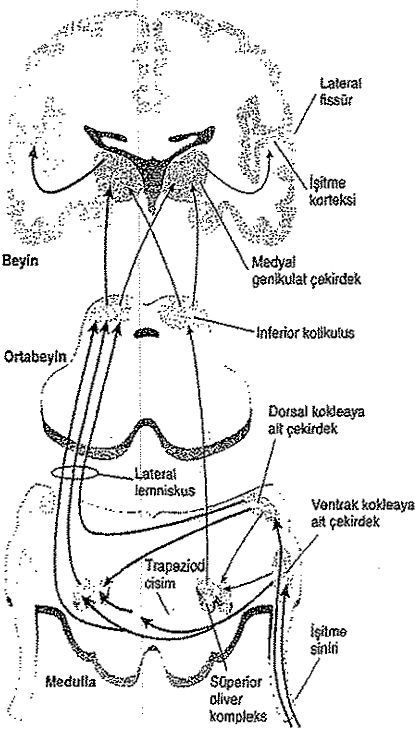
Süperior oliver kompleks: Seslerin kaynak yerinin saptamasında ve işitme fonksiyonunda rol alan ve medullada bulunan bir grup çekirdek.

Lateral lemniskus: Medulla (omurilik) ve ponslarla içinden geçip, rostruma doğru akan işitme sisteminin liflerini taşırlar.

Tonotopik sunum: Beynin belli bir bölgesinde sunulan, topografik olarak sesin farklı frekanslarının eşleşmesini organize eder.

ŞEKİL 7.7

İşitme Sisteminin Yolları: Ana yollar kalın oklarla gösterilmiştir.



lar yer kodlaması, düşük frekansları ise hız (rating) kodlaması şeklindedir. Bu iki tip kodlama daha sonla açıklanacakur.

Yer Kodlaması

Koklea ve bazilar membranın mekanik yapısından ötürü, farklı frekansların akustik uyarısı bazilar membranın farklı kısımlarını ileri-geri hareketlenmesine neden olur. Şekil 7.8'de çeşitli frekanstaki tonlarla üretilmiş uyarı ile bazilar membranın uzunluğu boyunca şekil değişikliğinin miktarı grafikle gösterilmiştir. En yüksek frekansların, membranın bazal ucunda (üzengi kemiğine en yakın uçta) daha fazla yer değiştirmelere neden olduğuna dikkat edin (Bkz. *Şekil 7.8.*).

Bu sonuçlar insanların, ses dalgalarının bazı frekansları ile yer kodlamasının algılandığını göstermektedir. Bu kapsamda, bir kod nöronların bilgi sunabileceği anlamına gelir. Eğer bazilar membranın bir ucundaki nöronlar yüksek frekans ile diğer ucu da düşük frekans ile uyarılırsa, sesin frekansının aktif olan belli nöronlarca kodlandığını söyleyebiliriz. Aslında, koklear sinirdeki belli aksonların aktif olması, sesin belirli frekanstaki varlığı hakkında beyine bilgi verir.

Sesin yer kodlamasının, insanlardaki iyi bir kanıtı, koklear implantların etkinliğidir. Koklear implantlar tüysü hücreleri zarar görmüş sağır kimselerin, işitme yeteneklerinin tekrar eski haline gelebilmesi için kullanılan bir yöntemdir. Koklear implantın dış kısmında mikrofon ve elektronik sinyal işlemcisi bulunmaktadır. İç kısmında ise çok ince, esnek elektrotlar dizisi bulunur. Bu kısım, cerrahlar tarafından salyangoz gibi kıvrık bir şekilde takip edilerek bazilar membranın boyunca dikkatlice kokleaya yerleştirilir. Her bir elektrot dizisi bazilar membranın farklı bir kısmını uyarır. Sinyal işlemcisinden gelen bilgi, derinin altına yerleştirilmiş elektrotlara geçmektedir (Bkz. *Şekil 7.9.*).

Koklear implantın birinci amacı, şahsın konuşmayı anlama yeteneğini sağlamaktır. Çünkü Konuşmadaki önemli akustik bilginin çoğu, bir hız koduyla doğru biçimde sunulabilmek için çok yüksek olan frekanslarda saklı olduğu için, bazilar membranda yer kodlamayı tekrarlama çalışmalarında çok kanallı elektrot geliştirilmiştir (Copeland ve Pillsbury, 2004). Bazilar membranın farklı bölgeleri uyarıldığı zaman, kişi farklı alandaki sesleri algılar. Harici cihazdaki sinyal işlemcisi, mikrofondan algıladığı sesleri analiz eder ve bazilar membranın uygun kısımlarına sinyalleri ayırarak iletir. Bu alet iyi iş yapabilmektedir; koklear implantlı kişilerin çoğu bir telefon kullanarak, konuşmaları yeterince iyi anlayabilmektedirler (Shannon, 2007).

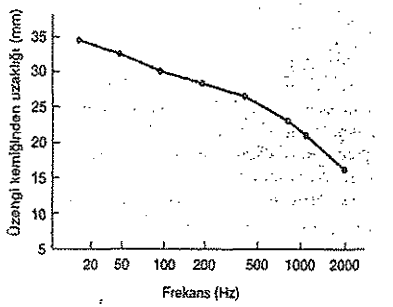
Daha önce de bahsettiğimiz gibi, beyin ancak içteki tüysü hücrelerin aksonlarından ses bilgisini alır. O zaman, dışarıdaki tüysü hücreler hangi rolü üstlenir? Bu hücreler kas lifleri gibi kasılabilen proteinleri içerir. Elektriksel akıma maruz kaldıkları zaman, dış taraftaki tüysü hücreler, uzunluklarının %10'u kadar kasılmaktadırlar (Brownell ve ark. 1985; Zenner, Zimmermann ve Schmitt, 1985).

Yer kodu: Sistem farklı frekanslara ait bilgiyi, bazilar membranın farklı yerlerinde kodlamaktadır.

Kokleaya ait implant: Kulağın içine elektronik bir aletle cerrahi olarak implant edilerek, sağır kişilerin duymasına olanak sağlayan bir işlem.

ŞEKİL 7.8

Sesin Anatomik Olarak Kodlanması: Farklı frekansların uyarandan bazilar membranın farklı bölgelerini azami ölçüde deforme etmektedirler.



Kaynak: von Békésy, G. Journal of the Acoustical Society of America, 1949, 21, 233-245.

ŞEKİL 7.9

Koklear İmplantlı Bir Çocuk: Mikrofon ve işlemci kulak üstüne takılmıştır. İmplant, sinyalleri ileten kulaklık elektrikli bir bobin içerir.



Bazilar membran titreştiği zaman, membran potansiyelindeki değişikliklerin sebebi olarak, dış taraftaki tüysü hücrelerindeki silyaların hareketleri ile iyon kanalları açılır ve kapanır. Bu değişiklikler kasılabilen proteinlerin hareket etmesine neden olur, böylece hücreler uzar ve kısalırlar. Bu değişiklikler bazilar membranın titreşim gücünü arttırır. Sonuç olarak, ses dalgaları iç kulağın geniş ölçüde duyarlılığını arttırarak, gelişmiş olan sinyal, içteki tüy hücreleri tarafından algılanır.

Şekil 7.10'da dış tüysü hücrelerin duyarlılıktaki ve iç tüysü hücrelerin frekans seçicilikteki önemini göstermektedir (Fettiplace ve Hackney, 2006). Saf tonlara karşı, bireysel duyuşsal işitme sinir aksonlarına cevap olarak gösterildiği gibi, V-şekilli üç adet *akort eğrileri*, bireysel iç tüysü hücrelerin duyarlılığını göstermektedir. Bu üç kesintisiz eğrinin düşük noktaları, tüysü hücrelerin sadece spesifik frekansta –bu hücreler için, ya 0.5 kHz (kırmızı eğri) ya 2.0 kHz (yeşil eğri) ya da 8.0 kHz (mavi eğri)– zayıf bir sese cevap verebileceğinin kanıtıdır. Eğer ses çok yüksekse, hücreler tercih etikleri frekansların üstünde ve altındaki frekanslara cevap vereceklerdir. Dış tüysü hücreler harap olduktan sonra, "mavi" nöronun cevabı noktalı çizgi ile gösterilmiştir. Gördüğünüz gibi, bu hücre hem duyarlılığını hem de seçiciliğini kaybetmektedir: geniş frekans aralığındadır ancak sadece yüksek seslere cevap verebilecektir.

Hız Kodlaması

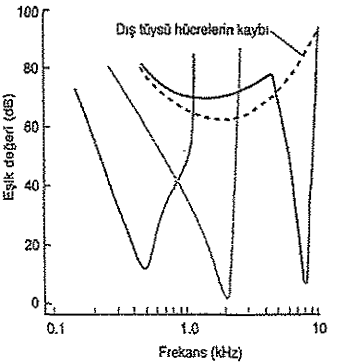
Bir sesin frekansının yer kodlaması tarafından tespit edilebileceğini gördük. Bununla birlikte, en düşük frekansların bu yöntemle belirlenmediği bilinmektedir. Kiang (1965), 200 Hz'den düşük frekanslara en iyi cevabı verebilecek herhangi bir hücre bulamamıştır. Öyleyse, nasıl oluyor da hayvanlar düşük frekansları fark edebiliyorlar? Düşük frekanslar, bazilar membranın apikal ucunun hareketleri ile eş zamanlı olarak aktive olmuş nöronlar tarafından algılanıyor gibi görünmektedir. Böylece düşük frekanslar **hız kodlaması** ile algılanmaktadır.

Seslerin hız kodlamasının en ikna edici kanıtı, koklear implantlı kişiler üzerinde yapılan çalışmalardır. Pijl ve Schwarz (1995a, 1995b) uyarının frekansına uygun, sesin algılarını üreten, elektrik sinyalleri ile tek bir elektrotun uyarıldığını bulmuşlardır. Gerçekten, denekler frekans sinyalleri ile değiştirilerek üretilen tonları bile tanıyabiliyorlardı. (Denekler tonları tanımayı öğrendikten sonra,

Hız kodlaması: İşitme sisteminde nöronların aktive oranları tarafından kodlanmış, farklı frekanslar hakkındaki bilgi sistemi.

ŞEKİL 7.10

Akort Eğrileri: Şekilde bazılar membranın farklı lokasyonlarındaki iç tüysü hücrelerinden alınan mesaja karşın, koklear sinirdeki tek aksonun verdiği cevaplar gösterilmiştir. Hücreler düşük ses frekanslarına karşı daha çok seçicidirler. Noktalı çizgi ile dış tüysü hücrelerin harap olduktan sonra, yüksek frekanslı nöronun duyarlılığını ve seçiciliğini kaybettiği gösterilmektedir.



Uyarlanan kaynak; Fettiplace, R. ve Hackney, C.M. *Nature Reviews:* Neuroscience. 2006, 7, 19-29.

mypsychkit

Animasyon 7.1
Ses Lokalizasyonu

yaşamlarının sonrasında giderek sağır olmuşlardır.) Beklediğimiz gibi, bazılar membranın uçları uyarıldığında deneklerin algılaması en iyi seviyedeydi ve sadece düşük frekanslar bu metot ile ayırt edilmiştir (*Bkz. MyPsychKit 7.1, Ses Algısı*).

Tını Algısı

İşitme sisteminin laboratuvar araştırmalarına göre, uyarıcı olarak sıklıkla sade sinüzoidal dalga kullanmamıza rağmen, bu dalgalarla laboratuvar dışında çok ender karşılaşırız. Bunun yerine frekansların zengin bir karışımı (kompleks tını sesleri) olarak duyarız. Örneğin, belirli bir notayı çalan klarnetin sesini inceleyelim. Klarnet sesini işittiğimizde, bu sesin bir klarnete mi, flüte mi ya da bir kemana mı ait olduğunu kolayca söyleyebiliriz. Bunun nedeni, farklı tınılar üreten bu üç enstrümanın (aletin) işitme sistemimizde ayırt edilebilir olmasıdır.

Şekil 7.11'de sabit bir nota çalan bir klarnetteki dalga şekli gösterilmiştir. Dalga şeklinin biçimi, bir notanın tını algısına karşılık gelen temel frekansta kendisini tekrarlamaktadır. Dalga şeklinin Fourier analizi, temel frekansların katları olan armonik seslerin çoğunu ve temel frekans içeren sinüzoidal dalgaların bir grubunu gerçekten kapsadığını gösterir. Farklı enstrümanlar farklı şiddetli armonik sesleri üretir (Bkz. *Şekil 7.11.*). Elektronik sentezleyiciler, uygun yoğunlukta bir seri yüksek tonlar üretme, onları karıştırma ve bir hoparlör üzerinden geçirme yoluyla gerçek bir enstrümanın seslerini taklit edebilirler.

Bazılar membran klarnet sesiyle uyarıldığı zaman, farklı kısımları armonik seslerin her birine cevap verir. Bu cevap, koklear sinirdeki aktiviteyi, anatomik olarak eşsiz biçimde kodlanmış bir şekilde uyarır ve sonuçta, işitme ile ilişkili korteksteki devreler tarafından tanımlanacaktır.

Aslında, kompleks bir sesin tanınması bu kadar kolay değildir. Şekil 7.11'de bir klarnetin arahksız seslerinin analizi gösterilmektedir fakat buradaki seslerin çoğu (klarnet tarafından üretilmiş olanlar) dinamiktir, yani başlangıç, orta ve son kısımları birbirlerinden farklıdır. Bir klarnet çalındığında notanın başında (hamle), birkaç milisaniye içinde ortaya çıkan ve aniden kaybolan frekanslar bulunur. Notanın sonunda ise (azalma), bazı armonik seslerin diğerlerinden önce aniden kaybolması söz konusudur. Eğer farklı sesleri tanıyabiliyorsak, işitme korteksi görünen, değişik şiddetli ve aniden kaybolan birçok frekansın kompleks bir dizisini analiz etmektedir. Bir orkestrayı dinleyebildiğimiz ve simultane olarak çalmakta olan çeşitli enstrümanları tanımlayabildiğimiz gerçeğini değerlendirdiğimiz zaman, işitme sistemi tarafından gerçekleştirilen bu analizin zorluğunun değerini anlarız. Bu süreci bir sonraki bölümde tekrar göreceğiz.

Boyutsal Yer Algısı

Şimdiye kadar sesin kodlanması ve sadece tınısı hakkında söz ettik (sonuncusu aslında kompleks frekans analizidir.). İşitme sistemi akustik uyarının başka seslerine de cevap verir. Örneğin, kulaklarımız ses kaynağını sağ taraftan mı yoksa sol taraftan gelip gelmediğini tayin etmede çok iyidirler. Ses kaynaklarının konumları iki ayrı fizyolojik mekanizma ile saptanır: düşük frekanslar için (yaklaşık olarak 3000 Hz.'den daha düşük) faz farklılıklarını, yüksek frekanslar için şiddet farklılıklarını kullanırız. Ek olarak, ses kaynağının yüksekliğini tespit etmek ve önümüzden mi yoksa arkamızdan mı gelip gelmediğin tayin etmek için bir başka mekanizmayı,

Temel frekans: En düşük ve genellikle çok şiddetli olan kompleks seslerin frekansı; sesin temel perdesi olarak anlaşılır.

Armonik ses: Kompleks seslerin frekansı, temel frekansın katlarından oluşur.

tını analizini kullanırız. Eğer gözlerimizi bağlarsak, çıkartılan bir tık sesi ile gelen uyarının konumunu iyi bir tahmin ile tayin edebiliriz. Çünkü nöronlar sağ ve sol kulağa gelen ses dalgalarının farklı varış sürelerine göre seçici olarak cevap verirler. Eğer tık sesinin kaynağı orta çizginin sağında veya solunda ise, ses basınç dalgası orada önce potansiyel hareketleri başlatıp, kısa süre içinde bir kulağa ulaşacaktır. Sadece, eğer uyarı doğrudan düz olarak gelirse, kulaklar aynı zamanda uyarılmış olacaklardır. Medullanın süperior oliver komplesindeki nöronlar, üretilmiş ses dalgalarının varış zamanlarındaki farklılıkları saptayabilirler.

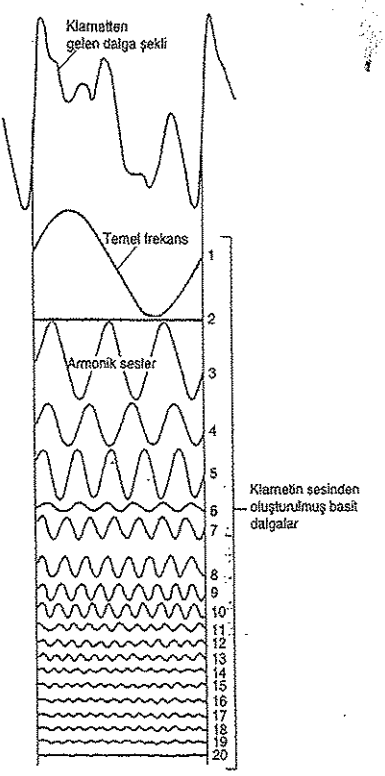
Elbette, tık sesinde olduğu gibi sürekli sesleri duyabilmekte ve aynı zamanda onların konumlarını da algılayabilmekteyiz. Faz farklılıkları aracılığıyla, sürekli düşük perdeli seslerin kaynağını algılarız. Faz farklılıkları, titreşen ses dalgasının farklı bölümlerinin (fazlarının) her bir kulakta, eş zamanlı varışını ifade eder. Örneğin, eğer sesin havada saatte 700 mil hızla ilerleyebildiğini varsayarsak, 1000 Hz tonunda bir dalganın komşu döngüsü 12.3 inç değerindedir. Bu yüzden, eğer sesin kaynağı başımızın bir tarafında olursa, bir kulak zarı içeriye doğru itilirken, diğeri dışarıya doğru itilir. Kulak zarlarının hareketi, ya tersine dönecek ya da fazın dışında 180° olacaktır. Eğer ses kaynağı direkt başımızın önüne yerleştirilirse, hareketler kusursuz olacaktır (faz dışı 0°C) (Bkz. Şekil 7.12.). Bazı işitme nöronları, sadece kulak zarları fazın az çok dışında olduğunda (ve böylece bazılar membran esnediğinde) cevap verdiklerinden, beyindeki süperiyör oliver kompleksteki nöronlar, sürekli bir sesin kaynağının algılamasında sağlanan bilgiyi kullanma yeteneğindedirler (Bkz. *MyPsychKit 7.2, Ses Lokalizasyonu*).

İşitme sistemi, yüksek frekans uyarıların faz farklılıklarını iki kulak ile kolayca belirleyemez; bu tarz hızlı sinüs dalgalarındaki faz farklılıkları, nöronlar tarafından ölçülebilmek için çok kısadır. Bununla birlikte, yüksek frekans uyarımı, kulaklarda oransız bir şekilde, orta bir çizginin sağında veya solunda meydana gelmektedir. Başımız "sonik bir gölge" üreten, yüksek frekansları absorbe eder; böylece, ses kaynağına en yakın olan kulak en yoğun uyarıyı alır. Superiyör oliver komplekstekı bazı nöronlar, her bir kulakta farklı şiddetteki iki kulak uyarımına farklı açılardan cevap verirler; yani nöronlar bilgiyi temin ettiğinde, yüksek frekans tonların kaynağı algılanabilir.

Bir ses kaynağının yüksekliğini ve bu sesin önümüzden mi yoksa arkamızdan mı geldiğini nasıl anlıyoruz? Bu sorunun bir cevabı, başımızı eğdiğimizde ve döndürdüğümüzde, ayırt etme gücünü bir sağ - sol kararı olarak değiştirebiliriz. Bununla beraber, başka bir anlamda, arkadan öne ayırt edebilir ve yüksekliği tayin edebiliriz: Tının analizini yapabiliriz. Eğer bir kişinin dış kulağına (kulak kepçesine) bakacak olursanız, çeşitli kıvrımlar ve çıkıntıları içerdiğini görebilirsiniz. Ses dalgaların çoğunu, kulak kanalına girmeden önce, kulak kepçesinin çıkıntı ve kıvrımlarına çarpıp geri yankılandığında duyarız. Açıya bağlı olarak, ses dalgaları bu çıkıntı ve kıvrımlara çarpığında, farklı frekanslar artmış veya azalmış olacaktır. Başka bir deyişle, yankıların şekilleri ses kaynağının konumuyla değişecektir, yani algılanmış sesin tınısı değişecektir.

ŞEKİL 7.11

Bir Klarnetten Gelen Ses Dalgası: Şekil, bir klarnetten (üst) kaynaklanan ses dalgası biçimini ve analizi yapılmış ayrı ayrı frekansları göstermektedir.



Diamandis Communications'dan alınarak basılmıştır (1977). Stereo Review.

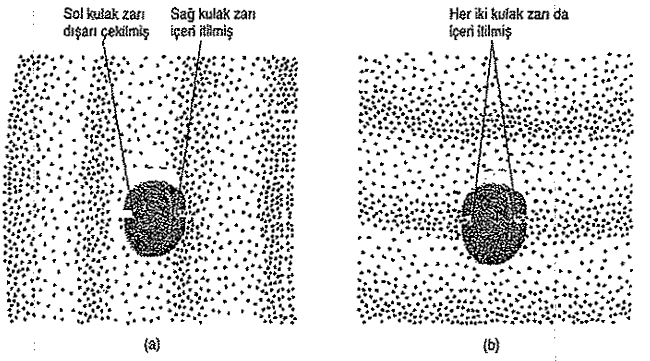
mypsychkit

Animasyon 7.2
Ses Lokalizasyonu

Faz farkı: Her bir kulak zarında ses dalgalarının varış sürelerindeki farklılık.

ŞEKİL 7.12

Ses Lokalizasyonu: Bu yöntem farklı fazlardaki sesleri düşük ve orta frekanstaki seslerin kaynağına göre yerini tayin eder. (a) Sağ tarafta 1600-Hz'lik ses kaynağı. Her bir kulak zarındaki basınç dalgaları fazın dışındadır; bir kulak zarı içeriye doğru itilirken, diğeri dışarıya doğru itilir. (b) Doğrudan ön tarafta olan ses kaynağı. Kulak zarlarının titreşimleri senkronize olmuştur (faz içinde).



İnsanların kulak biçimleri farklı olduğu için, her bir kişi konumuna göre başın önünde, arkasında veya aşağısında kaynaklanan seslerin tınısındaki gizli değişiklikleri farkına varmayı öğrenmektedir. Bu görevi yerine getiren nöral devreler, genetik olarak programlanmış değillerdir- deneyimlerinin sonucu olarak, sonradan bu görevi yerine getirme yeteneğini kazanmış olabilirler.

Şekil 7.13'de, bir kulaktan alınmış, çeşitli frekanslı seslerin şiddetindeki elevasyonların etkileri gösterilmektedir (Oertel ve Young, 2004). Araştırmacılar bir kedinin kulağına küçük bir mikrofon yerleştirmişlerdir ve kedinin kafasında orantılı olarak, çeşitli yüksekliklerde sunulmuş uyarı tarafından üretilen sesleri kayıt etmişlerdir. Kulakların aktardığı seslerin fonksiyonları, bir bilgisayarda grafiği çizilerek incelenmiştir- grafikte, açık havada bir mikrofon tarafından gelen bu frekansların şiddeti ile kulak tarafından alınan, sesin çeşitli frekanslarının şiddeti karşılaştırılmıştır. Şekil 7.13'de önemli olan transfer fonksiyonlarının şekli değildir, aslında sadece, bu fonksiyonların ses kaynağının yüksekliğine bağlı değişiklik göstermesidir. Kedinin direkt olarak önündeki ses için transfer fonksiyonu (yükseklik 0°C) yeşil renkte gösterilmiştir. Aynı zamanda bu eğri 60°C, 30°C ve -30°C'deki konumları göstermektedir, bu nedenle bu konumların ses kaynağı ile (sırasıyla, kırmızı, portakal ve mavi) elde edilen eğriler ile karşılaştırmak mümkün olabilmektedir. Biliyorum ki, sesleri anlamak oldukça zor, ancak eğer şekle bakacak olursanız, ses kaynağının yükselmesi ile birlikte değişmiş, kedinin kulağına ulaşan seslerin tınısını açıkça görebileceksiniz (Bkz. *Şekil 7.13.*).

Kompleks Seslerin Algısı

İşitme; sesleri algılama, seslerin konumlarını belirleme ve bu kaynakların kimliğini tespiti olmak üzere üç temel fonksiyona sahiptir (Heffner ve Heffner, 1990; Yost, 1991). Üçüncü fonksiyon olan ses kaynağı kimliğinin tespitini inceleyelim. Sessiz bir yerde olmadığınızda, ne duyacağınıza çok dikkat edersiniz. Şu an, ofisimde oturuyorum ve bunu yazarken dahi fanımdan gelen sesi, tuşların tıkırtısını, kapının dışında geçmekte olan herhangi bir kişinin ayak seslerini ve koridorda konuşan bazı kişilerin seslerini duyabiliyorum. Bu seslerin kaynaklarını nasıl ayırt edebiliriz? Koklear sinirdeki aksonlar, kulak zarlarımıza çarpan sürekli değişen frekanslarla ilgili aktivitenin sık sık değişen modelini içerir. Her nasılsa,

beynimizin işitme sistemi belli kaynaklara ait özel yapıları tanımakta ve bağımsız bir varlık olarak onların her birini algılamaktadır.

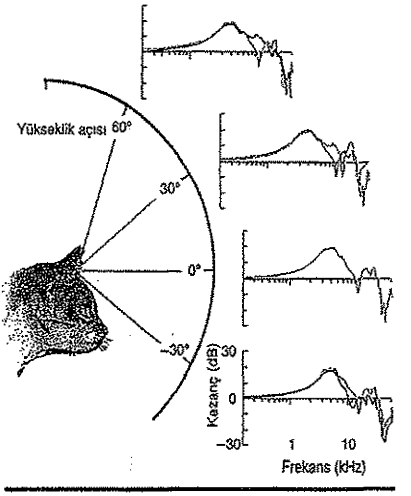
Çevresel Seslerin Algılanması ve Yerlerinin Belirlenmesi

Ses kaynaklarını belirlemede işitme sisteminin görevlerinden biri modelin tanınmasıdır. İşitme sistemi çok farklı ses kaynaklarına ait olan çeşitli modelleri tanımlamak zorundadır. Aynı zamanda çok az model bu sabit frekansların basit karışımlarıdır. Çevremizde oluşan seslerin karmaşıklığını düşünmek gerekir: Arabaların korna sesleri, kuşların ötüşü, insanların öksürük sesi, kapıların çarpılması ve benzeridir (Bkz. *MyPsychKit 7.3, Çevre Seslerin Algılanması*) (Konuşma tanımlanmasını –daha karmaşık bir şekilde– 13. Bölümde ele alacağız.).

Bu ünitede daha önce bahsedildiği üzere, işitme korteksi görme korteksi gibi iki kanala ayrılmıştır. Bir tanesi ventral akış yolu, karışık seslerin algılanmasını kapsar. Diğeri ise yerin algılanmasını ilgilendiren dorsal akıştır. İnsanlarla yapılan 38 adet fonksiyonel görüntüleme çalışmasında (Arnott et al, 2004) işitme korteksinin ventral akışında seslerin kimliği algılanırken; dorsal akışta da seslerin yerinin aktive edildiği rapor edilmiştir. Bu durum Alain tarafından gerçekleştirilen fMRI çalışması ve Grady (2008) tarafından desteklenmiştir. Araştırmacılar insanlara; müzik aletlerinin, insanların ve hayvanların (örneğin; köpek havlaması, öksürük sesi, flüt sesi) seslerini üç yerden (90°C sol, düz ve 90°C sağ) sadece birinden dinletmişler: Çalışmaya katılan bir kısım gruba, aynı noktadan gelen iki ayrı sesi duyduklarında düğmeye basmaları istenmiştir. Diğer bir gruba ise aynı türden sesi peş peşe duyduklarında (yeri göz ardı ederek duyduklarında) tanımlamaları istenmiştir. Şekil 7.14'de gösterildiği gibi, aktive olmuş dorsal bölgeler (mavi renk) yerle ilgili tanımlamayı ("nerede"), aktive olmuş ventral bölgeler ise (portakal renk) sesin doğası ile ilgili tanımlamadan("ne") sorumludur (Bkz. *Şekil 7.14.*).

ŞEKİL 7.13

Yükseklik Açısının Değişmesi İle Ses Tınısındaki Değişimler: Grafiklerde, açık havadan mikrofonla gelen frekansların ses şiddeti ile kulak tarafından algılanmış çeşitli frekanstaki seslerin şiddeti arasındaki karşılaştırma da transfer edilen fonksiyonlar gösterilmiştir. Karşılaştırmanın kolay anlaşılması için, 0° transfer fonksiyon (yeşil); 60° (kırmızı), 30° (portakal) ve –30° (mavi)'den elde edilmiş transfer fonksiyonları ile birleştirilmiştir. Çeşitli yükseklikte transfer fonksiyonlarındaki farklılıklar, ses kaynağı yerinin algılanmasına yardım ederek kaynağın yeri hakkında bilgi sağlamıştır.



Uyarlanan kaynak: Oertel, D., ve Young, E.D. Trends in Neuroscience, 2004, 27, 104-110.

mypsychkit

Animasyon 7.3
Çevresel Seslerin Algılanması

40'lı yaşların başlarında olan ve sağ elini kullanan I.R. İsimli bir kadın hasta, beyninde anormal kan damarlarının tedavisi için uygulanan ameliyat esnasında beyni iki tarafı hasara uğramıştır. Ameliyattan 10 yıl sonra Peretz ve arkadaşları bu hastanın beyninde müzik yeteneği ile ilgili hasarı araştırdılar (Peretz, Gagnon ve Bouchard, 1998). Bu hastanın işitmesi, diyalogları anlaması ve karşılık vermesi normal olmasına rağmen, çevre seslerin tanımlanmasında tam bir amüzi –müziğin melodik ve ritmik özelliklerini algılama ve üretme yeteneğindeki kayıp– göstermekteydi. Bu kadın aslında müzik çevresi olan bir ortamdan gelmekteydi. Büyük annesi ve ağabeyi profesyonel müzisyenlerdi. Ameliyattan sonra önceleri aşina olduğu, buna çok basit olan "mutlu yıllar" şarkısı gibi melodiler de dâhil olup, bu melodileri tanımlama yeteneğini kaybetti; Artık hiçbir şekilde şarkı söyleyemiyordu.

Dikkat çekici olan, müziğin melodik ve ritmik özelliklerine dair yeteneklerini kaybetmiş olmasına rağmen, hala müzik dinlemekten keyif aldığını ısrarla belirtmekteydi. Peretz ve arkadaşları I.R.'nin hala müziğin duygusal özelliklerini tanımlama yeteneğine sahip olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacıların onun için çaldıkları parçaları tanımamasına rağmen, müziğin mutlu ya da mutsuz bir tonda geldiğini ayırt edebiliyordu. Ayrıca neşeli, üzgün, korkak, öfkeli ve şaşkın gibi duyguları bir kişinin ses tonundan ayırt edebiliyordu.

Amüzi: Beyin hasarı veya kalıtsal faktörlerin neden olduğu, müzik ile ilgili yeteneğin kaybı veya eksikliği

I.R., müzikteki duyguyu algılama yeteneğine karşın müzikteki ahenksizliği tanımada yeteneksizdi –bu özelliği normal dinleyiciler tarafından son derece zevksiz bulunmuştur. Peretz ve arkadaşları (2001), I.R.'nin, normal dinleyicileri rahatsız eden müzikal değişimlerden tamamen etkilenmediğini keşfetmişlerdir. Hatta 4 aylık bebekler bile, ahenkli müzikleri, ahenksiz olanlara tercih etmektedirler, bu durum ahenksiz seslerin yaşamın çok erken yaşlarında farkına varıldığını gösterir (Zentner ve Kagan, 1998). Çeşitli duygusal içerikli (neşeli, hüzünlü, huzurlu ve gerilimli) ve ahenksiz müzikleri ***MyPsychKit 7.4'te (Müzikte Duygu ve Ahenksizlik)*** dinleyebilirsiniz. Bu araştırma, I.R.'nin ahenkli ve ahenksiz müzik tiplerini ayırt edememesine karşın, neşeli ve hüzünlü müzik tiplerini ayırt edebilmesi oldukça şaşırtıcıdır.

mypsychkit

Animasyon 7.4
Müzikte Duygu ve Ahenksizlik

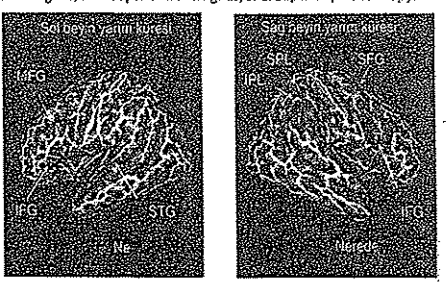
Müziğin Algılanması

Müziğin algılanması, işitme algılanmasının özel bir formudur. Müzik, çeşitli ses perdeleri ve ses tınılarının, belli bir düzen ve ritim altında çalınmasından oluşur. Müzik notaların özel bileşimleri, aynı anda hoş yâda hoş olmayan, ahenkli yâda ahenksiz olarak algılanabilir. Gamların (Musical scales) notaları arasındaki aralıklar, kendine özgü kuralları takip eder. Batı müziği, ya majör makamda (major mode) genellikle neşeli müzik yâda minör makamda (minor mode) genellikle hüzünlü seslerin birbirini takip eden notalar kullanılarak çalınır. Ek olarak, bir melodi notaların gerçek değeri ile değil, notalar arasındaki benzer aralıklarla tanımlanır. Bir melodi farklı tuşlarla çalındığı zaman bile değişmeyen bir algılanmaya sahipür. Ses perdelerinin notaları arasında değişme olmaksızın, artıp azalabilir. Böylece müzikal algı, notaların diziliminin tanınması, ses perdelerinin kabul edilmiş kurallara uymaları, notaların ve ritmik yapıların armonik uyumlarına ihtiyaç duyar. Müzik parçalarının süresi birkaç saniye ile çoğu zaman dakikalarca sürdüğü için, müzikal algı önemli bir hafıza kapasitesine sahiptir. Böylece müzikal algı için gerekli olan mekanizmalar çok yönlü olmak zorundadır.

Beynin farklı bölgeleri, müzikal algının farklı kısımlarını içermektedir (Peretz ve Zatorre, 2005). Örneğin, inferiör frontal korteks ahengin tanınmasını, sağ işitme korteksi müzikteki temel vuruşların algılanmasını ve sol işitme korteksi ritmik vuruşlarla birleştirilmiş ritmik kalıpların algılanmasını içermektedir (Bir davulcuyu düşünün. Bu davulcu ayak pedalı ile düzenli vuruşlarla bas davul sesi çalarken, daha küçük davulların çubuklarıyla daha komplike vuruş kalıplarını üst üste gerçekleştirebilmektedir.). Ek olarak, serebellum ve bazal gangliyon, hareketlerin zamanlamasında olduğu gibi, müzikal ritimlerin zamanlamasında da rol oynar.

ŞEKİL 7.14

"Ne" ye Karşı "Nerede": Bu şekilde seslerin yerini (kırmızı) ve kategori kararlarına (mavi) karşılık gelen bölgesel beyin aktivitesi gösterilmektedir. IFG: Inferior frontal girus, IPL: Inferior parietal lopçuk, MFG: Orta frontal girus, SFG: Süperior frontal girus, SPL: Süperior partietal lopçuk.



Kaynak: Alain, C., He, Y. ve Grady, C. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, 20, 285-295. İzin alınarak basılmıştır.

Herkes bir dil öğrenebilir fakat sadece bazı insanlar müzisyen olabilir. Müzik eğitimi, gözle görülür oranda beyin değişikliklerine neden olur- şarkı söylemeyi veya bir enstrüman çalma ile ilgili olan motor sistemindeki değişiklikler ve ahenk, ritim ve müzik biçiminin diğer özellikleri ile gizli karmaşıklıkların algılanmasını içeren işitme sistemindeki değişikliklerdir. Müzikal uzmanlığın içerdiği bazı durumları inceleyelim. Müzikal eğitimin bazı etkileri beynin işitme sisteminin bölümlerinin aktivitesinde yâ da yapısındaki değişmelerde görülebilir. Örneğin, Schneider ve arkadaşlarının (2002) bir çalışmasında, müzisyenlerin birinci işitme korteksinin hacmi müzisyen olmayanların hacmine göre % 130 daha büyüktür ve müzikal tonların bu alanlara nöral cevapları müzisyenlerde % 102 daha fazladır. Buna ek olarak, her iki ölçümde kişinin müzik kabiliyeti ile pozitif bir korelasyon söz konusudur.

Ara Özet

İşitme

İşitme için algısal organ, bazilar membran üzerinde yer alan Korti organıdır. Ses, kulak zarına çarptığı zaman, kemikçiklerin hareketiyle, üzengi kemiğinin alt levhası oval pencere arkasındaki zara karşı baskı yapar. Koklea içindeki sıvıya uygulanan basınç değişiklikleri bazilar membranın bir bölümün esnemesine, üzerine doğru gelmiş olan tektorial membranla ilgili olarak bazilar membranın yana doğru hareket etmesine neden olur. Bu hareket, doğrudan dış tüysü hücrelerin silyasının çekilmesine ve membran potansiyelini değiştirir. Bu mekaniksel güçler, reseptör potansiyellerin üretilmesiyle tüysü hücrelerin uçlarındaki katyon kanallarını açarlar.

İç tüysü hücreler 8. kranyal sinirinin koklear dalı ile beyine ses mesajını iletir. Merkezi işitme sistemi koklear çekirdek, superior oliver kompleks ve inferior colliculi içeren çeşitli beyin sapı çekirdeklerini kapsar. Medial genikulat çekirdek, temporal lobun medyal yüzeyindeki birinci işitme korteksine ses mesajını aktarır. Birinci işitme korteksi, işitme ile ilgili korteks tarafından çevrilidir. Bölüm 6'da gördüğümüz üzere, görme korteksi iki akışa ayrılmıştır, ilki renk ve biçimi analiz etmek, diğeri ise konumu ve hareketi analiz etmektir. Benzer bir şekilde işitme korteksi de seslerin konumunu ve seslerin tabiatını analiz etmek üzere akışlarla organize edilir.

Ses perdesi iki şekilde kodlanmıştır. Yüksek frekanslı sesler bazilar membranın tabanının (oval pencereye yakın) esnemesine neden olurken, düşük frekanslı sesler ise apeksin (uç kısma karşı) esnemesine neden olur. Düşük ve yüksek sesli frekanslar, işitme tüysü hücrelerinin farklı gruplarını uyardığından dolayı frekans anatomik olarak kodlanır. En düşük frekanslar akustik titreşim süresince, bazilar membranın apeksinin ileri-geri esnemesine neden olur. Dış tüysü hücreler, bazilar membrandaki mekaniksel özelliklerinin değişikliği ve motor aksonların hareketlerine cevap olarak büzülmeleri ve hareket ettirici faktörlerden daha çok algısal güç çeviricisi olarak görev yapmaktadır.

İşitme sisteminin işleyişi analitiktir. Yani işitme sisteminin nöral teşviki ile kendine mahsus kalıpların üretimi ve seslerin içerdiği birbirinden ayrı, armonik seslerin algılanmasıyla farklı tınılı sesleri ayırt edebilir.

Sesin sağ-sol olarak yerini saptama; şiddetine, faz ilişkilerine ve sesin varış süresine göre iki kulaktaki farklılıkların analiz edilmesiyle gerçekleştirilir. Kısa seslerin (çıt sesi gibi) kaynakların sağ / sol konumu yaklaşık olarak 3000 Hz'in altındaki frekansların sesleri, Korti organının biri çok şiddetle diğerini uyardığı zaman, superior oliver kompleks tarafından algılanır. Ses kaynaklarının yükseklik konumu, farklı yönlerden gelen seslerin tınısındaki gizli farklılıkların algılanması ile, ya da başını çevirerek gerçekleşir. Dış kulaktaki (kulak kepçesi) katlanmalar ve kıvrımlar, ses kaynağının konumuna göre değişen ses tınısı, kulak kanalı içinde farklı frekansları yansıtır.

Ses kaynaklarını tanımada işitme sistemi, koklear sinir aksonlarından alınan, değişik kalıpları sürekli tanımak zorundadır. Göz korteksinde olduğu gibi, işitme korteksi de iki akış ile organize edilmektedir. Ventral akış sesin analiz edilmesini, dorsal akış ise sesin konumunun algılanmasını içerir. Kompleks çevresel seslerin tanınması sol posterior orta temporal girusun bir bölgesini etkin hale getirir.

Müziğin algılanmasında, nota dizilimlerinin, ses perdelerini yöneten kuralların, notaların armonik kombinasyonlarının ve ritimsel yapının tanınması gerekmektedir. Ses perdesinin algılanması, superior temporal girusun, rostral ve lateralinde olan birinci ses korteksi bölgeleri aktive eder. Beynin diğer bölgeleri –özellikle beynin sağ yarımküresi– bir parçanın belli ritmik modelleri ve temel müzik vuruşlarının algılamasını içerir. Müzikal eğitim, birinci işitme korteksinin büyüklüğünü çabuk yanıt verme yeteneğinin arttırır. Bir vaka çalışmasında; müzik duygusu ayırma gücü, ahenksizliği tanımadan bağımsız olarak bazı bileşenlerin mekanizmalarını kapsadığı gösterilmiştir.

Düşündüren Sorular

Bir doğa bilimci, bir erkek kuşun kendi bölgesini korumak amacıyla çok keskin, kesik kesik ve kuvvetli bir sesle, "buradayım, yaklaşmayın" dercesine öttüğünü belirtmiştir. Buna karşılık, kuşlar etrafta yırtıcı bir hayvan gördüklerinde, bu hayvanı uzaklaştırmak için, uyarı niteliğinde son kısmı yavaşlayarak biten, sürekli sıklıklarla ötüyorlarmış. Saptanan bu iki farklı sesin anlamı hakkında ne düşünüyorsunuz, bu iki tip ötüş sizce neden farklı özelliktedir?

Vestibüler Sistem

Vestibüler sistem, vestibüler keseler ve yarım daire kanalları olmak üzere iki bileşenden oluşur. İç kulaktaki labirentlerin (dolambaçların) 2. ve 3. bileşenlerini temsil ederler (İlk bileşen olan kokleayı az önce incelemiştik.). Vestibüler keseler

Vestibüler kese: Kafanın sallanması sırasında meydana gelen değişiklikleri algılayan, her bir iç kulağın içinde bulunan, iki tekim reseptör organdan biri.

yerçekimi gücüne karşı, kafanın oryantasyonu hakkında beyni bilgilendirir. Yarım daire kanalları açısal hızlanmayı algılar-kafanın rotasyonundaki değişiklikler- fakat devamlı rotasyon anlamına gelmez. Bu kanallar ayrıca doğrusal hızlanma veya pozisyondaki değişikliklere (ancak güçsüzce) cevap verirler.

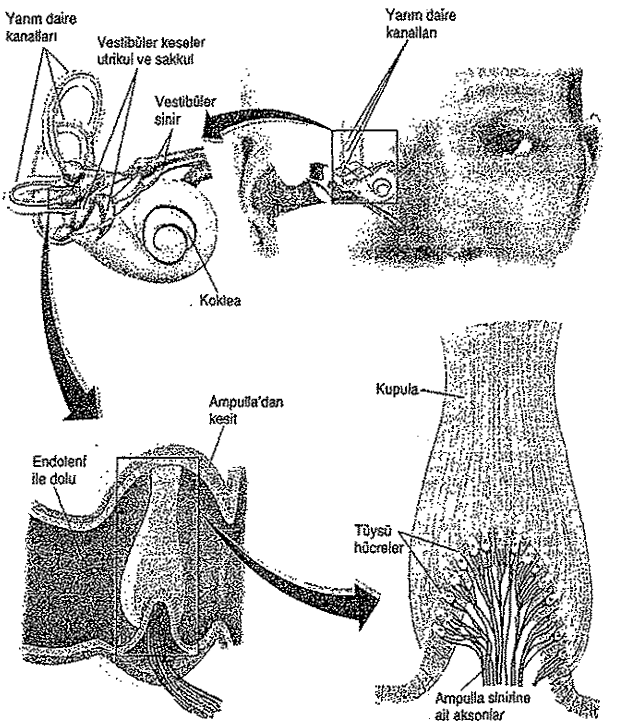
Vestibüler sistemin fonksiyonları baş hareketleri sırasında göz hareketlerinin kontrol edilmesi, kafanın dik şekilde tutulması ve dengenin sağlanmasını içerir. Vestibüler uyarı kolayca tanımlanabilen bir algı olarak üretilmez; vestibüler keselerin herhangi bir düşük frekansla uyarısı mide bulantısına neden olurken, yarım daire kanallarının uyarısı ise nistagmusa (gözün istemsiz ritmik hareketlerine) ve baş dönmesine neden olur.

Vestibüler Aracın Anatomisi

Şekil 7.15'te koklea, yarım daire kanallarını ve iki vestibüler kese olan utrikul ("küçük kese") ve sakkulu ("küçük torba") kapsayan iç kulağın labirentlerini göstermektedir (Bkz. *Şekil 7.15.*). Yarım daire kanalları yatay, dikey ve çapraz olmak

ŞEKİL 7.15

Yarım Daire Kanallarının Algısal Organları



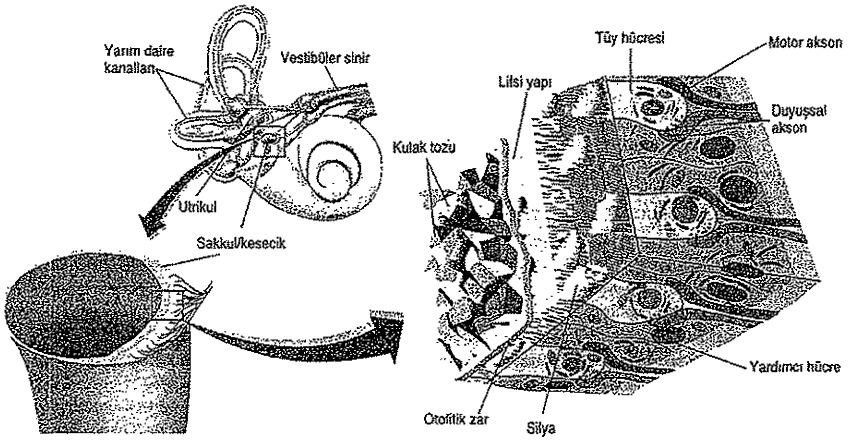
Yarım daire kanalı: Kafa rotasyonlarındaki değişiklikleri algılayan, vestibüler aracın üç halka yapısından biri.

Utrikul: Vestibüler keselerinden biri.

Sakkul: Vestibüler keselerinden biri.

ŞEKİL 7.16

Vestibüler Keselerin (Sac) Algısal Dokuları: Utrikul ve Sakkul



üzere kafanın üç esas düzleminde bulunur. Her bir kanaldaki reseptörler, azami ölçüde her bir düzlemde kafanın ani dönme hareketlerini algılamaktadırlar. Yarım daire kanalı, kemiksi bir yapı içinde, endolenfa denilen bir sıvı ile dolu olan hareketli, zarsı bir kanal içerir. **Ampulla** adı verilen büyüyebilen, duyu reseptörlerine bağlı olan bir organdan meydana gelmektedir. Duyu reseptörleri kokleada bulunan tüysü hücrelere benzemektedir. Onların silyası **kupula** denilen, ampullanın kısımlarına engel oluşturan, jelatinimsi bir kütle içinde gömülüdür. Kafanın rotasyonu, yarım daire şeklindeki kanalların içinde bulunan sıvının yönüne zıt olarak hareket etmesine neden olur. Burada kupulaya karşı bir baskı yaparlar ve orada bulunan tüysü hücrelerin reseptör potansiyelini tetiklerler (Bkz. *Şekil 7.15.*).

Vestibüler keseler (utrikul ve sakkul) çok farklı bir biçimde görev yaparlar. Bu organlar kabaca yuvarlak olup, her biri bir parça algısal hücre (doku) içerir. Kafa dik durumda olduğu zaman, algısal doku, sakkulanın duvarında ve utrikulun zemininde yer alır. Bu algısal hücre yarım daire kanalları ve koklea ya benzer şekilde tüysü hücreler içerir. Bu reseptörlerin silyası jelatinimsi bir kitlenin üzerini örten bir şekilde gömüktür ve nadir olarak kalsiyum karbonatın küçük kristalinden oluşmuş kulak tozu (otoconia) içerir (Bkz. *Şekil 7.16.*). Kristallerin ağırlığı, kafanın yönlendirme pozisyonundaki değişikliklerde, jelatinimsi kütlenin kaymasına neden olur. Böylece hareket algısal tüysü hücrelerin silyasında kesik bir güç üretir.

Vestibüler Yol

Vestibüler ve koklear sinirler 8. kranyal sinirinin (işitme sinirî) iki dalından oluşur. Vestibüler sinirin (8. kranyal sinir dalı) duyuşsal aksonlarını meydan getiren bipolar hücre organları, vestibüler sinirde bir nodül olarak gözüken, **vestibüler ganglİyonda** bulunur.

Vestibüler sinirde aksonların çoğu medullada, vestibüler çekirdekler içerisinde sinaps yaparlarken, bazı aksonlar serebellumda (beyincikte) direkt olarak dolaşırlar. Vestibüler çekirdeklerin nöronları, serebellum, spinal cord ya da omurilik medulla ve ponslarına aksonlarını gönderirler. Temporal kortekste vestibüler yansımalar olarak görünmesine rağmen, kesin yol tespit edilememiştir. Araştırmacıların çoğu

Ampulla: Genişleyebilen bir yarım daire kanalı ile krista ve kupulayı içerir.

Kupula: Kanallarda sıvının akış yönüne göre hareket eden, yarım daire kanallarının ampullasında bulunan jelatinimsi bir kitledir.

Vestibüler gangliyon: Bipolar (iki kutuplu) nöronların hücre kısımlarını içeren, beyinde vestibüler mesajı ileten, vestibüler sinirde bulunan bir nodül.

kortikal yansımaların, baş dönmesi gibi hislerden sorumlu olduklarına inanmaktadırlar; alt beyin sapı kısmındaki yansımaların aktivitesi, hastalıkla birlikte mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir. Boyun kaslarını kontrol eden, beyin sapındaki çekirdekteki yansımalar, ani baş hareketleri ile göz hareketlerinin dengelemesinin ve kafanın devamlı dik pozisyonda durmasını sağlamaktadırlar. Dengeleyici mekanizma olmasaydı, yürürken veya koşarken dünyayı bulanık olarak görecektik.

Ara Özet

Vestibüler Sistem

Yarım daire kanallarının içi sıvı ile doludur. Kafamız dönmeye başladığında veya dönüş sonrası durduğunda, inerti (eylemsizlik), kupuladaki sıvının bir taraftan yâda diğer taraftan itilmesine neden olur. Bu hareket, vestibüler tüysü hücrelerin içerdiği organ olan kupulada bir baskı uygular. Vestibüler keseler, jelatinimsi bir kitle içinde gömülü olan silyanın bulunduğu tüysü hücrenin, algısal dokusunun bir parçasını içermektedir. Başımızı eğdiğimiz zaman, bazı tüysü hücrelerin kayma kuvveti neden ile jelatinimsi kitleli kulak zarının ağırlığı yön değiştirir.

Her bir tüysü hücre, bir uzun ve birkaç daha kısa uzunlukta olan silyum içerir. Bu hücreler, vestibüler sinire doğru gelen aksonların iki kutuplu nöronları dendritler ile sinaps yaparlar. Reseptörler, serebellum ve medullada bulunan nöronlardan motor sinir (Merkezden etrafa mesaj götüren sinir, motor sinir) uçlarını alırlar, ancak bu bağlantıların fonksiyonu bilinmemektedir. Vestibüler mesaj, serebellum, spinal kort, medulla, pons ve temporal kortekste aktarılarak, medullada vestibüler çekirdek tarafından kabul edilir. Bu yollar, anlaşılmaz rahatsızlık veren hareket olgularının, vücut pozisyonunun, baş ve göz hareketlerinin kontrolünden sorumludurlar.

Düşündüren Sorular

Yavaş ve tekrarlayıp duran vestibüler uyarım (stimulasyon) neden mide bulantısı ve kusmaya yol açmaktadır? Açıkçası, vestibüler sistem ile postrema alan arasında bağlantılar söz konusudur, 2. Bölümde öğrendiğimiz gibi bu bağlantılar kusmayı kontrol edebilir. Bu bağlantıların ne işe yaradığını, herhangi bir yararlı fonksiyonlarının olabileceğini düşünüyor musunuz?

Beden Duyuları

Beden duyuları, vücudumuzun içinde ve yüzeyinde meydana gelen olaylar hakkında bilgi sağlar. **Dokunma algıları** yaygın olarak (deri duyuları) dokunma gibi çeşitli türleri içerir. **Proprioseptsiyon ve kinestezi** vücut hareketi ve pozisyonu hakkında bilgi sağlar. **Organik algılar** ise iç organların içinde ve çevresindeki reseptörlerden kaynaklanır. Dokunma duyuları, beden duyularının içinde, hem anlamsal hem de fizyolojik olarak daha fazla incelendiği için, tartışmamın büyük kısmını bu konuya ayıracağım.

Uyarıcılar

Dokunma algıları; basınç, titreşim, ısınma, soğuma ve doku hasarına neden olan (bunun sonucu olan ağrı) çeşitli farklı uyaranlara karşı tepki gösterirler. Basıncı hissetme derinin mekaniksel deformasyonu ile meydana gelir. Titreşim ise mekaniksel aletler veya diyapazonlar tarafından klinik veya laboratuvarda üretilir, fakat çoğunlukla pürüzlü bir yüzeyde parmaklarımız boyunca hareket etmesiyle oluşur. Bu yüzden, objelerin pürüzsüzlüğüne karar verilmesinde, titreşim duyarlılığı kullanılır. Açıkça, sıcaklık ve soğukluk algıları, standart deri ısısının değişimine neden olan objeler tarafından üretilir. Ağrının algıları birçok farklı tipte uyaran tarafından meydana gelebilir, ancak çok azının, bazı dokuların hasara uğramasında rolünün olduğu anlaşılmıştır.

Kinestezi, merkezi sinir sisteminde kas boyunca ve kasların kullanılması ile ölçülen gücün tendonlardaki esneme reseptörleri tarafından meydana gelen değişiklikler incelendiğinde, iskelet kaslarındaki esneme reseptörleri tarafından sağlandığı anlaşılmıştır. Bitişik kemikler arasındaki eklemlerde bulunan reseptörler, uzuvlara ait hareketin yönünde ve esnemesinde rol oynarlar. Kasların içinde

Dokunma algısı: Uyaranlara duyarlı olan deriyi içeren, vücut duyularından biri.

Proprioseptsiyon: Vücudun pozisyonuna ve duruşuna göre algı.

Kinestezi: Vücudun kendi hareketlerinin algılanması.

Organik algı: Vücudun iç organlarında bulunan reseptörlerden ortaya çıkan algı türü.

Kılsız deri: Ayakların tabanlarında ve avuç içlerinde bulunan, kıl içermeyen deri.

Ruffini cisimciği: Kıllı deride bulunan titreşime duyarlı organ.

bulunan, kas uzunluğunu ölçen dedektörler, bilinçli uyarılar meydana getirmezler; onlardaki bilgi, hareketlerimizi kontrol etmede yardımcı olarak-kullanılır.

Derinin Anatomisi ve Algılayıcı Organları

Deri vücudumuzun hayati önem taşıyan, kompleks bir organıdır- ki onun değerini anlamıyoruz. Onsuz yaşayamayız; geniş deri yanıkları ölümcüldür. Hücrelerimiz ılık bir sıvı içinde olurken, derinin dış tabakası tarafından zararlı çevreden korunmaktadır. Deri ter üreterek vücudu soğutur ya da kan dolaşımını azaltarak sıcağı muhafaza edip, vücut ısının düzenlenmesine katılmaktadır. Derinin görüntüsü vücudun her yerinde büyük ölçüde değişmektedir; mukoz zarda düz, kıllı deri; avuç içleri ve ayak tabanlarında kılsız deri olarak bulunur.

Deri; cilt altı dokusu, alt deri, üst deri ve bu katmanlar boyunca dağınık halde çeşitli reseptörleri içerir. Şekil 7.17'de kıllı ve kılsız deri (parmak uçlarımız, avuç içlerimiz ve ayak tabanlarımızda kılsız deri bulunur) içinden geçen enine kesit gösterilmektedir. Kıllı deri, kapsülsüz (serbest) sinir uçlarını içerir; Ruffini cisimciği, deride indentasyon (indentation) cevapta rol oynarken, Pacini cisimciği hızlı titreşimlerde rol oynar. Pacini cisimciği vücutta duyuşsal uç organlarının en büyüğüdür. Boyutları yaklaşık olarak 0.5 × 1.0 mm olup, çıplak gözle görülebilir. Pacini cisimcikleri, 70 kadar soğana benzer katmanlar gibi, tek bir miyelinli aksonun dendritinin çevresine sarılmış olarak bulunurlar. Derinin yüzeyinin hemen aşağısında bulunan serbest sinir uçları ısı değişikliklerini ve ağrı duyusunu algılar. Diğer serbest sinir uçları, kıl foliküllerinin tabanında ve deriden yüzeye çıkan kıl saplarının çevresinde bir sepet örgüsü şeklinde bulunurlar. Bu lifler kılların hareketini algılarlar (Bkz. *Şekil 7.17.*).

Kılsız deri, özelleşmiş uç organların sonlandığı aksonlar ile serbest sinir uçlarının birçok kompleks karışımından meydana gelir (İggo ve Andres, 1982). Objeleri kaldırmak ve dokunmak için kullandığımız, parmaklarımızın yüzeylerinin iç kısımları ve ellerimizin avuç içleri çevremizi aküf olarak keşfetmek için kullanımı, artan bu kompleksliğin nedenini yansıtır. Buna karşılık, vücudumuzun geri kalan kısmı çoğu kez pasif olarak çevre ile temasa geçer, yani başka şeyler vücudumuza temas ederler.

Kılsız deri, kıllı deride olduğu gibi serbest sinir uçları bulunur, Ruffini cisimciği ve Pacini cisimciği (Pacini cisimciği ayrıca eklemlerde ve çeşitli iç organlarda bulunur.). Kılsız deri de ayrıca, epidermisin içine doğru çıkıntı oluşturan, dermiste küçük tümsekler halinde olup, papillada yer alan ("meme uçları") Meissner cisimcikleri bulunmaktadır. Bu uç organlar, 2 ile 6 akson arasında sinir sistemine bağlanır. Onlar, deride düşük frekanslı titreşime veya kısa, küçük vuruşlara tepki gösterirler. Merkel diskleri, Meissner cisimciklerinde olduğu gibi ter bezlerine yakın olup, epidermisin tabanında derinin indentasyonuna karşı cevap verir (Bkz. *Şekil 7.17.*).



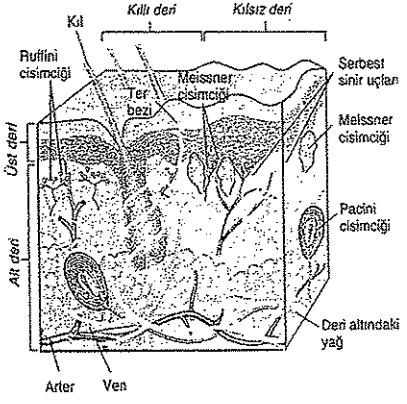
Herhangi bir şahıs kol saati taktıktan birkaç dakika sonra, eğer saat hareket etmezse, o şahıs artık bir kol saati taktığını hissetmez.

Pacini cisimciği: Özellikle titreşimlerle, mekaniksel uyarının algılanmasında, beden duyularının sinir uçlarının kapsüllü, özelleşmiş tipi.

Meissner cisimciği: Epidermisin içine doğru çıkıntı oluşturan, dermisin küçük tümsekleri, papillada yerleşmiş dokunmaya hassas uç organlar.

Merkel diski: Tedeme bezlerinin yanında, epidermisin tabanında bulunan dokunmaya hassas uç organlar.

ŞEKİL 7.17
Deri Reseptörleri



Deri Uyaranın Algılanması

Deri uyaranların üç önemli özelliği dokunma, ısı ve ağrıdır. Bu özellikler aşağıdaki bölümde tanımlanmıştır.

Dokunma

Basınç ve titreşim duyarlılığı, mekano reseptörlerdeki dendritlerinin hareketleri ile derinin hareketi tarafından meydana gelmektedir. Araştırmacıların çoğu, kapsülsüz

sinir uçlarının, içlerinde bulunan dendritler tarafından iletilen fiziksel uyarıyı sadece değiştirmek için görev yaptıklarına inanırlar. O zaman ileti mekanizması nedir? Nasıl mekanoreseptörlerin dendritlerinin hareketleri membran potansiyelin değişimini sağlıyor? Bu hareket öyle görünüyor ki iyon kanallarını açarak, iyonların dendritlerin içine ya da dışına akması ile membran potansiyelinin değişmesine neden olur.

Dokunma hissi hakkındaki bilgi ile kesinlikle dokunulan yer bellidir; yani dokunduğumuzda derimizin temas eden yerini algılayabiliriz. Geçmişte nörologlar, insanların bu bilgiyi miyelinli aksonların hızlı iletilmesiyle merkezi sinir sistemine aktardıklarına inanırlardı. Oysa Olausson ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları bir çalışmada, küçük çaplı miyelinsiz aksonlar tarafından iletilen, dokunma hissinin yeni bir kategorisini keşfetmiştir.

54 yaşında kadın hasta G.L., "akut polyradiculitis ve polinöropati olaylarından sonra, 31 yaşından beri, burnundan aşağı tüm vücudunda, kalıcı ve spesifik kalın miyelinli aferentlerin kaybı nedeniyle acı çekmekteydi. Sural sinir biyopsisi, kalın çaplı miyelinli liflerin hepsinin harap olduğunu göstermiştir... Bu araştırmadan önce, G.L. burnundan aşağısının herhangi bir dokunma hissini kaybettiğini belirtmiş ve hastalandığı zaman gıdıklama algısını da kaybettiğini, sıcaklık, ağrı ve kaşınma duygularının zarar görmediğini söylemiştir." (Olausson ve ark., 2002, s.902-903).

Gerçekten G.L., küçük çaplı miyelinsiz aksonların sıcaklık, ağrı ve kaşınma ile ilgili uyarıları algılarken, titreşimli ve normal dokunma uyarılarını algılayamıyordu. Ama kolun kıllı ön kısmı veya elin arka kısmı bir yumuşak fırça ile dokunulduğunda, güçsüz, hoşa giden bir duygu hissettiğini söylemiştir. Bununla birlikte, G.L. hangi yönden ve kesin olarak neresine dokunulduğunu anlayamıyordu. Fonksiyonel MRI (fMRI) analizi, bu uyarının, duyusal cevaplarla ilişkili bir bölgesi olarak bilinen, insular korteksini aktive olduğunu göstermiştir. Beden duyumu korteksi aktif değildi. Kontrol deneklerin kıllı deri bölgeleri bu yolla uyarıldığı zaman, fMRI insular korteks ile birlikte, uyarının ince ve kalın aksonları aktive etmesinden dolayı, birinci ve ikinci beden duyum korteklerinin de aktive olduğu gösterilmiştir. Bu bölgeye bir fırça ile dokunulduğu zaman, tahminen bu aksonların eksikliğinden ötürü, G.L.'in hiçbir şekilde hissi olmadığı rapor edilmiştir.

Araştırmacılar, zararlı ve termal uyaranlar hakkında iletilen mesajdan başka, küçük çaplı miyelinsiz aksonların "limbik dokunmaya ait olan duygusal, hormonal ve bu cevaplara bağlı olan okşamaya benzer deri ile deri teması olan birçeyler arasında bir sistem" oluşturdukları sonucuna varmışlardır (Olausson ve ark., 2002, s. 900).

Beden duyumu korteksi bölgelerinde değişiklikler gösteren, özellikle parmak uçlarını çok dikkatli kullanan insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, vücutlarının bu kısımlarından yani parmak uçlarından bilgiyi aldıkları gösterilmiştir. Örneğin, kemancılar, notaların çalınması için keman sapına karşı, keman tellerine baskı uygulayarak, sol ellerinin dört parmağını çok dikkatli hareket ettirmeleri gerekmektedir. Bu parmakların doğru olarak hareket etmesi ve pozisyon alması, doğru perdelerin seslerin üretilmesi için, dokunsal ve propriosepsiyon (eklemlerin boşluktaki pozisyonunu, konumunu, hareketini algılama duyusudur.) geri bilgi akışı açısından çok önemlidir. Buna karşılık, keman sapının alt kısmını kaydırmak için kullanılan, başparmağın konumu, daha az önemlidir. Elbert ve ark. (1995) keman çalanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sağ beden duyum korteklerinin kısımları sol ellerinin 4 parmağından mesajı aldığını ve büyüdüğünü bulmuşlardır, sol beden duyum korteksinin duyum kısımlarının ise sağ korteks duyum kısımlarından küçük olduğunu bulmuşlardır. Başparmaktan mesaj alan duyumu korteksi ise büyümemiştir.

Isı

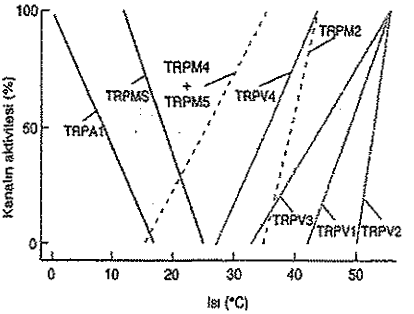
Isı reseptörlerinin iki kategorisi vardır: Bunlardan biri sıcaklığa diğeri de soğukluğa karşı tepki gösterir. Deride soğuğu algılayıcılar epidermisin hemen altında, sıcağı algılayıcılar ise derinin çok derinliğinde yerleşik olarak bulunurlar. Soğuk algılayıcılardan mesaj çok ince olan miyelinli Aδ liflerinden merkezi sinir sistemine (CNS), sıcak algılayıcılarından mesaj ise miyelinsiz C liflerinden iletilmektedir. Sıcaklığın çok geniş aralığını ısı uyaranı olarak algılarız, 8°C'den düşük (tehlikeli

soğuk) 52°C'nin üstünde (tehlikeli sıcak). Araştırmacılar uzun zaman hiçbir reseptörün tek başına bu farklı dereceleri ölçemeyeceğine inanıyorlardı ve son araştırma da bu inancın doğruluğunu kanıtladı. Şu anda, memelilere ait 6 ısı reseptörünün varlığını bilmekteyiz hepsi TRP ailesinin üyesidir [(Bandell, Macpherson ve Patapoutian, 2007; Romanowsky, 2007) (Bkz. *Şekil 7.18* ve *Tablo 7.1.*)].

Isıyla ilgili bazı reseptörler sıcaklık değişimlerinin yanı sıra, belli kimyasal maddelere de tepki verirler. Örneğin TRPM 8 deki M "mentole" karşılık gelmektedir. Nane ailesinin birçok üyesinin yaprağında bulunan bir bileşimdir. Şüphesiz bildiğiniz gibi keskin nane tadı ağızda serinlik hissi verir. Aynı zamanda mentol bazı sigaralara konarak serinlik hissi vererek, içimi kolaylaşırır. (Bu aslında sigara içenleri, sigaranın daha az acı ve akciğere daha az zarar verdiği yönünde bir kandırmacadır.). Mentol soğukluk hissi uyandırır çünkü o TRPMS 8 reseptörü ile birleşir ve onu uyarır. Böylelikle nöral bir aktivasyon sağlar ve beyinde serinlik hissi doğurur. Bir sonraki bölümde göreceğiniz üzere kimyasallar ısı hissi de oluşturur.

ŞEKİL 7.18

TRP Kanallarının Aktivitesi: Isıya duyarlı TRP kanallarının aktivitesi soğuktan aktive olmuş kısım (mavi) ve sıcaktan aktive olmuş kısım (portakal) ısının bir fonksiyonu olarak gösterilmiştir.



Uyarlanan kaynak: Romanowsky, A.A. *American Journal of Physiology*, 2007, 292, R37-R46.

Ağrı

Ağrıyı algılama, ısıyı algılama gibi derideki serbest sinir uçlarındaki ağlar tarafından gerçekleşir. Göründüğü üzere en az 3 tür ağrı algılayıcısı vardır (genellikle *nosiseptörler* veya zararlı uyarı algılayıcılar olarak adlandırılır.). Yüksek algılama sınırındaki mekanoreseptörler serbest sinir uçlarıdır ve yoğun baskıya karşılık vererek uyarıyı ortaya çıkarırlar. Deriye bir şey batınca, gerilmeye yol açınca veya çarpınca ortaya çıkabilir. İkinci tür olan serbest sinir ucu da aşırı ısı uyarımıyla görünür tepki verir. Bu ısı, asitler, kapsaisinin varlığı halinde ortaya çıkar. Kırmızı acı biberinin içeriğinde kapsaisin bulunur. (Halbuki biz kırmızı acı biberi yemeği sıcak hissettirmek için kullanırız.). Liflerin bu türü, TRPV1 reseptörlerini (Kress ve Zeilhofer, 1999) kapsar. Buradaki "V" Vanniloid'e karşılık gelir. Bu da kapsaisinin üyesi olduğu bir grup kimyasallardan birisidir. Katerina ve arkadaşları (2000) TRPV1 reseptörüne karşı genetik kusuru olan fareler yüksek dereceli ağrı uyaranına daha az hassasiyet göstermiştir ve kapsaisini ihtiva eden suyu içebilmiştir. Fareler normal olarak zararlı mekanik uyarıcıya tepki gösterdiler. Tahminimizce TRPV1 reseptörü derinin yanmasıyla oluşan ağrıdan sorumludur. Bu, göründüğü kadarıyla vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar. Buna ek olarak, Ghilardi ve arkadaşları (2005) bir ilacın TRPV1 reseptörlerini bloke ettiğini buldular ve kemik kanserindeki ağrının, engel oluşturarak azaldığını gösterdiler. Bu da tümörler tarafından üretilen asit sayesinde oluşur.

Diğer bir nosiseptif lif TRPA1 reseptörlerini kapsar ki bunu da bu bölümün başında görmüştük. Bunlar vestibüler tüysü hücrelerde ve işitme silindiri içinde bulunmaktadır.

TABLO 7.1 Memelilerin Isı Reseptörlerinin Sınıflandırılması

Reseptörün Adı	Uyarı Tipi	Isı Aralığı
TRPV2	Zararlı sıcaklık	52°C üstü
TRPV1	Sıcaklık	43°C üstü
TRPV3	Ilıklık	31°C üstü
TRPV4	Ilıklık	25°C üstü
TRPM8	Serinlik	28°C altı
TRPA1	Soğuk (işitme ve vestibüler tüysü hücrelerin silyalarında bulunan)	18°C nin altı

Vücut duyuları ve kimyasal duyular reseptörlerle keskin uyarıcılara hassasur, bunlar hardal yağı, karaturp, sarımsak gibi tahriş edici maddelerde bulunur. Bu reseptörler araçların egzozunda ve göz yaşartıcı gazda bulunan çeşitli çevresel tahriş edicilere "iritanlara" hassasturlar (Bautista ve ark. 2006; Nilius ve ark. 2007). Bu reseptörün birincil görevi, iltihap üreten kimyasalların varlığı hakkında bilgi sağlamaktır.

Ağrı aşırı bir şekilde rahatsızlık verebilir, fakat yaralanmayı önleme konusunda bize yardımcı olabilecek faydalı bilgi sağlar. Cox ve arkadaşları Kuzey Pakistan'da, bireylerinde ağrı hissi olmayan 3 aile üzerinde inceleme yapmışlar. Bu bireylerin genlerinde bir bozukluk söz konusudur. Kromozom 2'de yer alan bu gen otozomal ressesif alel gendir. Bu gen voltaja bağımlı sodyum kanalını kodlar. Bu durumdaki ailelerin çocuklarından biri 10 yaşında olan bir erkek çocuğu omzunun içine bıçak sokabilmekte, yanan kömürde gezmesine rağmen ağrı hissetmemektedir. Ama bu çocuk 14. doğum gününden hemen önce, evinin çatısından atladıktan sonra ölmüştür. Bu üç aile içinde dudakları ve dilleri ısırığa bağlı yaralanan 6 kişi etkilendi. Hepsi de yara ve kesiklerden şikâyet ettiler. Birçoğu çeşitli yaralanmalar sonucu hareketlerini kısıtlayabilen kemik kırıklarını fark edemediler. Herhangi bir zararlı uyarıcıdan kaynaklanan ağrı duyumundaki eksikliğe rağmen dokunma, soğukluk, sıcaklık, basınç, propriosepsiyon, gıdıklama konusunda hiçbir sıkıntıları yoktu.

Deriden, kastan veya iç organlardan bedensel duyuma ait sinir uçları, spinal sinirler aracılığıyla merkezi sinir sistemine girerler. Yüzde ve kafada bulunurlar ve öncül olarak olarak trigeminal (5. kranyal sinir) sinir ile girerler. Unipolar (tek uçlu) sinir hücreleri dorsal sinir kökü ve kranial sinir kökünde yer alır. Aksonlar, iyi dokunma gibi açıkça bölgesel bilgi verir. Bu da spinal kordun beyaz maddesinden daha alt medulladaki çekirdeklere dorsal kolondan ilerler. Buradan da aksonlar beyne geçip, medial lemniskustan talamusun ventral posterior çekirdeklerine ulaşırlar. Bu da somatosensation için aktarıcı bir çekirdektir. Talamustan yönlenen aksonlar öncül olan somatosensorial kortekse özeldir. Bu da ikincil somatosensör kortekse aksonları gönderir. Aksine bu aksonlar bölgesel olarak ağrı gibi, sıcaklık gibi bize az bilgi verir. Spinal kortekse girer girmez diğer nöronlarla sinaps oluştururlar. Bu nöronların aksonları da spinal kordun diğer tarafına geçerler. Bu nöronların aksonları, spinal kordun diğer tarafına, ordan da talamusun ventral posterior çekirdeklerine ulaşırlar (Bkz. *Şekil 7.19.*).

6. ünitede gördüğümüz üzere görsel ile ilişkili olan kortekstеki zarar, görsel agnozyaya sebep olabilir. Bu ünitenin öncesinde gördüğümüz üzere, işitsel kortekste olan işitsel agnozyaya sebep olabilir. Şunu öğrenmek bizi şaşırtmayacaktır: Somato sensöryel kortekstеki zarar dokunsal agnozyaya yol açar. (Read Caselli ve Farrah 1996) E.C. isimli bir kadın hastanın sol parietal lobunda zarar vardı. Bu kadın sıradan nesnelere dokunarak onları tanımlayamıyordu. Örneğin çam yaprağını (ince uçlu) fırça olarak tanımlıyor, salyangoz kabuğunu şişe kapağı zannediyor, kurdelayı lastik bant zannediyordu. Buradaki hasar basit bir dokunma hassasiyeti kaybına bağlı değildir. Hasta basit dokunma-, sıcak ve soğuk nesnelere karşı hala duyarlıdır ve hasta nesneleri, büyüklükleri, ağırlık ve sertliklerini kolaylıkla ayırt edebilmektedir.

Nesnelerin dokunarak fark edilmesi somatosensör ve motor sistemlerin arasında bir işbirliği gerektirir. Biz sadece nesnelere dokunarak tanımlamaya çalıştığımızda onları hareket eden parmaklarımızla keşfetmeye çalıştık. Valenza ve arkadaşları 2001'deki raporunda beyninin sağ yarım küresinde hasar gören bir vakada bu durum tektal apraxia adını verdikleri bir bozukluk üretmiştir. (Burada apraxia kasa ait çok amaçlı hareketleri sürdürmede zorluk demektir. Üstelik bu durumlar kas zafiyeti ve paralizi harici durumlardır.) Araştırmalar hastaya dokunarak anlaması için nesneler verildiğinde, kadın sol elinin parmaklarıyla o nesneyi organize olmamış bir tarzda keşfetti (Sağ elini kullanarak keşif ve tanımlama işini normal olarak yapabildi.). Eğer deneyi yapan kişiler hastanın parmak hareketlerine rehberlik yapsalardı insanların normalde yaptıkları gibi kadın nesnenin şeklini tanımlayabilirdi. Bunun sonucunda kadındaki defektin, tektal algılamada var olan hareket bozukluğundan kaynaklandığı ve beyinle ilgili mekanizmalara bağlı olmadığı ortaya çıktı.

Ağrı Algısı

Ağrı önemli bir olaydır. Bunu basit bir duyudan öte, bir reaksiyonun geri çekimi olarak tanımlamak veya durumu insanların sözel bir raporuymuş gibi değerlendirmek mümkündür. Ağrı morfin türevleri, hipnozla ya da şekere emdirilmiş farmakolojik yöntemlerle, duygularla ya da akupunktur gibi uyarının diğer şekilleriyle tanımlanır. Yapılan son araştırmalar, bu olayın fizyolojik temellerini keşfetmede gözle görülür bir gelişme sağladığını göstermiştir.

Ağrı 3 farklı algısal ve davranışsal etkiyle ortaya çıkmaktadır. Bunlardan biri hislerin birleşimiyle olanıdır. Basit bir algılama olarak, ağrılı uyaranın yoğunluyla ilgili olduğu söylenebilir. İkinci bileşen ise ağrının duygusal sonuçlarının derhal ortaya çıkışı gibidir. Bunda birey ağrılı uyarandan belli bir dereceye kadar rahatsızlık duyar. Üçüncü bileşen kronik ağrının uzun vadede duygusal olası etkisidir. Bu durumda gelecekte kişinin konfor ve iyi olma durumuna tehdit oluşturabilir.

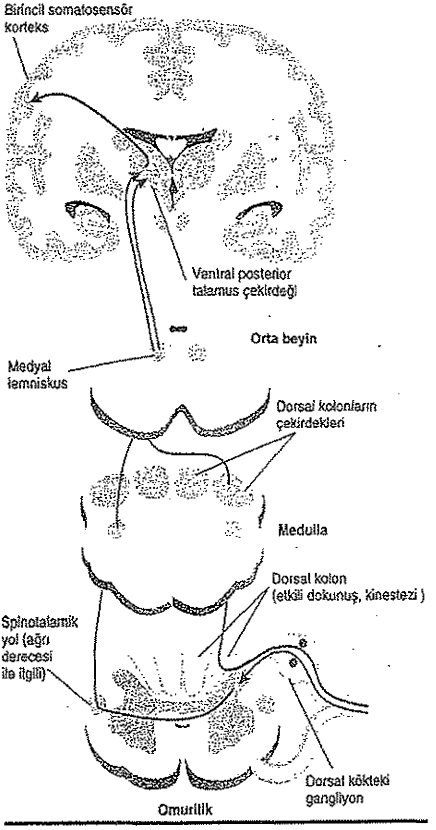
Ağrının bu üç bileşeni farklı beyin mekanizmalarından ortaya çıkar. Ağrının hislerle ilgili olan bileşeni, omurilikten ventral posterolateral talamusa, oradan da birinci ve ikinci somatosensör kortekse gider. Ağrının ani gelişen duygusal bileşeni ise anterior singulat korteks (ACC) ve insüler kortekse varan yollarını izlerken, uzun vadeli duygusal bileşeni ise prefrontal kortekse ulaşan yolları izler (Bkz. *Şekil 7.20.*).

Ranville ve arkadaşlarına göre (1997) insanların ellerini buzlu suya koyarak insanlarda ağrılı uyaranları üretmiştir. Ağrının verdiği rahatsızlığı azaltmak için araştırmacılar bir durumda hipnozu kullanmıştır. Hipnoz bu durumda işe yaramıştır. Denekler ağrıyı var olmasına rağmen daha az rahatsızlık verici olarak hissettiler. Bu esnada araştırmacılar beynin bölgesel aktivasyonunu ölçmek için PET tarama aletini kullanmışlar ve ağrılı uyarıcı hem primer somatosensöriel korteksin hem de ACC nin aktivitesini arttırmıştır. Denekler hipnotize edilince ağrının daha az rahatsızlık verdiğini hissetikçe ACC nin aktivitesi düşmüştür. Fakat primer somatosensoriel korteksin aktivitesi yüksek kalmıştır. Tahmin edildiği üzere primer somatonsoriel korteks ağrının hissedilmesinde etkendir ve de ACC de onun verdiği rahatsızlığın ani duygusal etkisinde yer alır (Bkz. *Şekil 7.21.*).

Çok fazla fonksiyonel görüntüleme çalışmalar gösteriyor ki bazı koşullarda uyarıcı ağrı ile birleştiğinde ACC'yi gerçek bir ağrılı uyaran olmadan da aktive edebiliyor. Çiftlerin dahil edildiği romantik bir testte Singer ve ark. (2004) kadınlar ellerinin arkasına ağrılı bir elektrik şoku verildiğinde onların ACC'leri anterior insuler korteks, talamus ve somatosensör korteks aktif hale gelmiştir. Partnerlerinin ağrılı bir şok aldığını gördüklerinde ise, (kendileri hissetmedikleri halde) somatosensör korteks hariç aynı bölgeler aktif hale gelmiştir. Bu durumda ağrının duygusal bileşeninde insanın sevdiği kişiyle empati kurması ağrı deneyimini provake etmektedir. Bu da beyinde benzer gerçek ağrı tepkilerine yol açar. Aynen şu çalışmalarda gördüğümüz üzere:

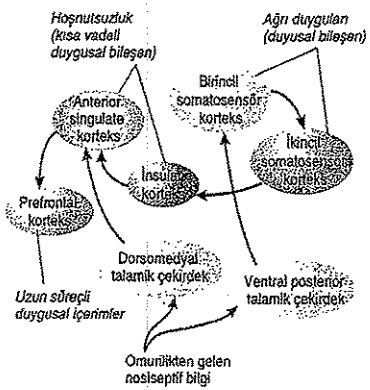
ŞEKİL 7.19

Bedensel Duyum Yolları: Şekilde omurilikten somatosensor kortekse doğru bedensel duyuma ait yollar gösterilmektedir. Lokalize bilgi (iyi bir dokunmada olduğu gibi) ağrı ve ısıda olduğu gibi farklı yollarla aktarılır.



ŞEKİL 7.20

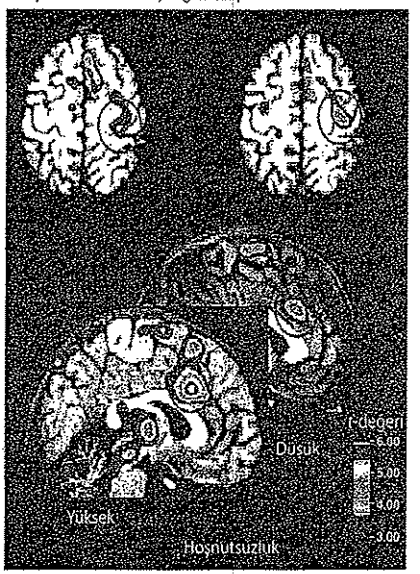
Ağrının Üç Bileşeni: Basitleştirilmiş, şematik olarak gösterilen grafikte, beyin mekanizmaları, ağrının üç bileşeni kapsamaktadır: Duyusal bileşen, kısa vadeli duygusal bileşen ve uzun vadeli duygusal bileşen.



Uyarlanan kaynak: Price, D.B. *Science*, 2000, 288, 1769-1772.

ŞEKİL 7.21

Ağrının Duyusal ve Duygusal Bileşenleri: PET taramaları ağrının duyusal ve duygusal bileşenlerine yanıt veren bölgeleri gösterir. Üstte: Beynin dorsal görüntüleri. Birincil ağrılı uyarıcı tarafından somatosensör korteksin aktivasyonu (kırmızı renkli daire içine alınmış) Ağrılı uyarıcının yol açtığı hoşnutsuzluğun azalması hipnotik olarak etkilenmemektedir. Bu da gösteriyor ki, bu bölge ağrının duyusal bileşenine tepki vermektedir. Altta: Beynin midsagital görüntüleri. Anterior singulat korteks (kırmızı renkli daire içine alınmış) hipnotik uyarıdan ağrılı uyarı azaltılınca (hoşnutsuzluk azaltılınca) daha az bir aktivasyon göstermiştir.



Kaynak: Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, Benoit ve Bushnell, M.C. *Science*, 1997, 277, 968-971. Telif hakkı 1997. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

Rainville ve ark. (1997) somatosensör korteksin sadece gerçekten zararlı bir uyarı ile aktive olabileceğini savunmuşlardır.

Ağrının üçüncü bileşeni "kronik ağrının duygusal sonuçları" pre-frontal kortexte yer alıyor gibi görünür. 10. bölümde göreceğimiz üzere pre-frontal kortekste olan bir hasar, kişinin gelecekle ilgili plan yapmasına zarar verir. Bu da bulunduğu durumun kişisel önemini fark etmesine engel olur. Genel bir iç görü eksikliğiyle pre-frontal hasarlı insanlar kronik durumların çıkarımları ile ilgilenmiyormuş gibi görünür -bu gelecekteki kronik ağrıyı da kapsar-.

Çok ilginç bir şekilde ağrı duyumu, bir organın (genellikle uzuvların) kesilmesinden sonra meydana gelir. Bu operasyondan sonra, uzvu kesilmiş hastaların % 70'inde rapor edildiği gibi, hâlâ o kısım varmış ve sık sık ağrıyormuş gibi hissedilir. Bu olaya da **Fantom organ sendromu** adı verilir. (Melzak, 1992)

Fantom organ sendromuna sahip olan insanlar, bu kesilmiş ögenin çok gerçeksi olduğunu hisseder ve bu duyulara sahip olan insanların sık söylediklerini bu ögeye ulaşmaya çalışmalarında o organın karşılık verdiği hissiyatını da duydukları yönündedir. Bu duygu sanki yapışkan bir şeyi çıkarmak gibi bir şeydir. Bu öyle bir histir ki, sanki kişi bir kapı çerçevesinin diğer tarafında kalıp ona vurması engelleniyormuş gibi hissedilir. Ya da bu durum, öyle bir uyku durumu gibi ki,

Fantom organ: Ampüte edilmiş organdanortaya çıkan duyular.

yatakta yatanlarla sürekli yer değiştiriyormuşsunuz hissini taşımanıza yol açabilir. İnsanların ağrı, baskı, sıcaklık, soğukluk, ıslaklık, kaşıntı, terli olma ve sinirlilik dahil fantom organlarındaki duyuların hepsini ayırabildikleri rapor edilmiştir.

Ara Özet

Vücut Duyuları

Cilt duyumlarına ait bilgi deride bulunan reseptörler tarafından algılanmaktadır. Basınç reseptörü (Pacinian corpustecs) titreşim hakkında bilgi sağlamaktadır. Ruffinin cisimciği Pacini cisimciğine benzer, oldukça azdır ve deride herhangi bir indentasyon karşı tepki gösterirler. Meisner's cisimciği papillada bulunan ve çeşitli aksonlar tarafından sinir sistemine bağlı olup, deride düşük frekanslı titreşim veya kısa hafif vuruşlara cevap veren reseptörlerdir. Merkel disk'te papillada bulunur, özelleşmiş epitel hücrelerine yakın dendritik bitiminde yassılaşmış, tek bir hücreden meydana gelirler. Bu reseptörler basınca karşı tepki gösterirler. Isı değişimlerini ve ağrı verici uyarıları serbest sinir uçları tarafından algılarlar.

Mekanoreseptörler: Mekanik almaçtır. Dokunma, basınç, işitme ve denge gibi mekanik duyguları algılayan bir duyu hücresi ya da duyu organıdır. Mekanoreseptörler tarafından dendritlere bağlandığı zaman iyon kanalları açılarak potansiyel bir reseptör haline dönüştürler. Reseptörlerin kısa süreli potansiyel ailesi (TRP) olan, TRPC1 iyon kanallarını kontrol etmektedir. Dokunma ile ilgili birçok mesaja rağmen, miyelinsiz aksonlar aracılığı ile küçük, yumuşak bir mesaj olarak üretilen bu algı, miyelinli aksonlardan hızlı bir şekilde iletilerek merkezi sinir sistemine aktarılır. Bu mesaj duygusal cevaplarla ilişkili bir bölge olan insular korteks tarafından alınır.

Isının farklı değişimlerinin aktarımı TRP aile reseptörlerinin 6 üyesi tarafından yerine getirilir. Soğukluğu algılama reseptörlerinden biri olan TRPM8 mentole de tepki verir ve soğuk ortamla ilişkili olarak çabuk cevap verme yeteneğine sahiptirler. Ağrı reseptörlerin en az üç farklı tipi vardır: Yüksek eşik değerli mekanoreseptörler; kapsaisin reseptörlü lifler (TRPV1 reseptörleri); kapsaisin varlığında asit ve aşırı ısıyı algılar; TRPA'lı reseptörlü lifler ise iltihaba ve kimyasal tahrik edici maddelere karşı duyarlıdırlar.

Kesin, iyi lokalize olmuş bedensel duyuma ait mesaj, talamusun ventral posterior çekirdekleri ile dorsal kolon çekirdeklerine bağlanarak, medyal lemniskus ve onların dorsal kolonlarına ve çekirdekleri boyunca bir yol ile iletilmektedir. Ağrı ve ısı hakkında bilgi, spinotalamik sistem sayesinde omuriliğe ulaşır. Somatosensoryel korteksin hasarı taktil agnozi olarak bilinen bir durum- dokunma ile tanıdık objelerin tanıma yeteneği ile ayırmaktır. Taktil apraksi (dokunma işlev yitimi) bir hareket hastalığıdır, parmak ile objeleri keşfetme yeteneği bozulmuştur.

Ağrı algısı, ağrı reseptör stimulasyonun basit bir fonksiyonu değildir; hemen olan veya deneyimle başa gelen bir olay ile değiştirilen duyusal ve duygusal kompleks bir olaydır. Bu duyusal içerik birincil ve ikincil somatosensor korteks tarafından aracı olmaktadır, kısa vadeli duygusal bileşen anterior singulat korteks ve insular korteks tarafından; uzun vadeli duygusal bileşen ise prefrontal korteks ile ilişkili olduğu görünmektedir. Hayalet bacak olayı; şiddikla bir ağrıyı kapsayan, bacağın (uzvun) kesilmesinden sonra bile, kesik bacak bölgesi ile ilgili duyuların hissedilmesi ile tanımlanır.

Düşündüren Sorular

Parmak uçlarımız ve dudaklarımız vücudumuzun en duyarlı kısımlarıdır; birincil bedensel duyum korteksin büyük bir kısmı vücudumuzun bu kısımlardan bilgiyi alarak analiz eder. Bu basit yorumdan yola çıkarak neden parmak uçlarımız oldukça duyarlıdır: Parmak uçlarımızı objeleri dokunma ile keşfetmek için kullanırız. Peki'yi neden dudaklarımız çok duyarlıdır? Yemek yemekle bir ilişkisi olabilir mi?

Tat Alma

Buraya kadar bir uyarı ile karşılaştığımızda açığa çıkan fiziksel enerji ile termal, fotik (ışığa ait) veya kinetik reseptör potansiyellerden bahsettik. Bununla birlikte son iki duyuya mahsus olan –tat ve koku alma– duyusu, algılanan uyarıya göre kimyasal olarak reseptörlerle etkileşmektedirler. Bu bölümde bu iki duyudan biri olan tat alma konusunu ele alacağız.

Uyarıcılar

Tat alma duyusu açıkça yemek ile ilişkilidir; bu duyu ağzımıza koyduğumuz yiyecekleri doğal olarak tespit etmemize yarayan bir yöntemdir. Bir maddenin tadını almak için dilimizdeki tat alma reseptörlerinin uyarılması ve tükürükle o maddenin moleküllerinin çözülmesi gerekmektedir. Her bir maddenin tadı farklıdır, zira genellikle sandığımızdan daha azının farkına varabiliriz. Sadece 5 çeşit tat duyusu vardır: Acılık, ekşilik, tatlılık, tuzluluk ve umami. İlk 4 çeşidi biliyorsunuz, 5. çeşit olan umamiyi daha sonra açıklayacağız. Lezzet (flavor), tat alma duygusuna zıt olarak, tat ve koku alma duygusuyla bileşiktir. Yemeğin tadının çoğu onun kokusuna bağlıdır;



Geçmişte, araştırmacılar insanların, tatlılık, ekşilik, acılık ve tuzluluk olmak üzere 4 tip tat alma reseptörüne sahip olduklarına inanıyorlardı. Günümüzde, Japon nörologlar tarafından, glutamatın lezzetli tadının, yemeğin lezzetini arttıran, umami denilen bir reseptör keşfedilmiştir.

anosmik (koku duygusunun eksikliği) veya burun delikleri tıkanmış olan kişiler, çeşitli yemekleri sadece tatla teşhis etmekte zorluk yaşarlar. Omurgalıların çoğu, tat alma sistemleri ile 5 tadı algılama gücüne sahipür (istisna olarak kedigiller familyasından; aslanlar, kaplanlar, leoparlar ve ev kedileri tatlılık tadını algılayamazlar- ama diğer taraftan bu hayvanların yediği hiçbir şey tatlı değildir.). Şüphesiz, tatlılık reseptörleri, yemeğin dedektörleridir. Meyveler ve sebzeler gibi tatlı olan yiyecekler yemek için güvenlidir (Ramirez 1990). Tuzluluk reseptörleri sodyum klorit mevcudiyetinde algılanır. Bazı ortamlarda bu minerallerin miktarı günlük yiyecek kaynağında eksik ya da noksan olabilir, bu yüzden sodyum klorit dedektörleri, tuzun mevcudiyetini algılamada hayvana yardım ederler. Kanamaya neden olan yaralanmalar, organizmada hızlı bir şekilde sodyumun kaybına neden olurlar, bu yüzden sodyumu bulma gücü oldukça kritiktir. Araştırmacılar, günümüzde 5. tat alma tipi olan umaminin varlığını fark etmişlerdir. "İyi tat" anlamında, bir Japon kelimesi olan **umami**, monosodyum glumat (MSG)'un tadını algılamada bahsedilen, sıkça Asya yemeklerinin lezzetini artırmak için kullanılan bir maddedir. (Kurihara, 1987; Scott ve plata-Salamn, 1991). Umami reseptörler, proteinlerde bulunan bir amino asit olan glutamatın mevcudiyetinde algılanır. Büyük ihtimalle, umami reseptör, önemli bir besin grubu olan proteinlerin tadını alma yeteneğini sağlar.

Hayvanların birçok türleri bir şekilde tatlı ve tuzlu tatları olan maddeleri kolayca yutarlar. Benzer şekilde, aminoasitçe zengin olan yiyecekleri çekici buldukları (sevdikleri) için, MSG'nin bir tat arırıcı olarak kullanılmasını açıklar. Bununla birlikte, onlar ekşi veya acı olan maddelerden uzak durma eğilimindedirler. Bakteriyel aktiviteden dolayı, yiyeceklerin çoğu, bozuldukları zaman asidik hale gelirler. Ek olarak, ham meyvelerin tadı çoğunlukla asidiktir. Asitlik, ekşi bir tat verdiği için genel olarak uzak durmalarına neden olur (Tabi ki, limonatada olduğu gibi, gayet tercih edilen, tatlı ve ekşinin karışımlarını yaratmayı da öğrendik.). Acılık, hemen hemen her yerde uzak durulan ve bazı tatlılara ilave edilmesiyle kolaylıkla kullanılabilinir. Bitkilerin çoğu, hayvanlar tarafından yenilmemek için zehirli alkoloidleri üretirler. Alkoloidler çok acı bir tada sahiptir; bu yüzden, acılık reseptörü hiç şüphesiz bu kimyasallardan hayvanların kaçınmasına neden olur.

Tat Alma Tomurcuklarının Anatomisi ve Tat Alma Hücreleri

Dil, damak, yemek borusu ve larinkste yaklaşık olarak 10.000 adet tat alma tomurcuğu bulunur. Bu algısal organların çoğu, dilin küçük kabarıları olarak, papilla çevresinde sıralanmıştır. Tat alma tomurcukları 20-50 reseptör hücre grubunu içerir. Özelleşmiş nöronlar bir portakalın kısımları gibi düzenlenmiştir. Silyalar her bir hücrenin sonunda yer alır ve dilimizi kaplayan tükürük içinde tat alma tomurcuklarının gözeneklerinin açılmasıyla çıkıntı oluştururlar. Tat alma hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, tükürükteki maddelerin serbestçe tat alma tomurcuklarına yayılmasına engel olurlar. Şekil 7.22'de papillanın görüntüsü ile bir tat alma tomurcuğunu içeren ve onun etrafını saran trençlere doğru enine bir kesit gösterilmiştir. (Bkz. *Şekil 7.22.*).

İki kutuplu nöronların dendritleri tat alma reseptör hücreleri ile sinaps oluşturarak, aksonları ise tat alma mesajını 7., 9. ve 10. kranyal sinirler vasıtasıyla beyne iletir. Reseptör hücrelerin yaşam süresi sadece 10 gündür. Onlar direkt olarak düşmanca bir ortama maruz kaldıkları için çok hızlıca bozulurlar. Bu reseptörler bozulurken, hemen yerlerini yeni yapılan hücreler alır ve iki kutuplu nöronların dendritleri bu yeni oluşmuş hücrelere geçer (Beidler, 1970).

Tat Alma Bilgisinin Algılanması

Tat alma bilgisinin aktarımı, sinapsların yer aldığı kimyasal iletimlere benzer. Tadı alınmış molekül bir reseptörle bağlandığında, membran geçirgenliğinde değişikliklere neden olur. Farklı tat alma duyularını ortaya çıkarmak için, farklı kimyasal maddeler reseptörlerin farklı tipleri ile bağlanır. Bu bölümde, belirli tat alma moleküllerin doğası ve bu moleküllerin mevcudiyetinde ortaya çıkan reseptörler hakkında neler bildiğimizi anlatacağım.

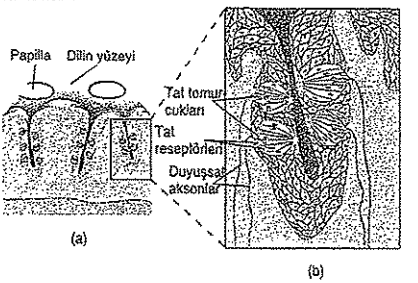
Umami: Yiyeceklerde amino asit mevcudiyetini tanımlamada; glutamat tarafından üretilen tat duygusu.

Bir madde iyonlaştığında, tuzluluğu anlaşılır. Gerçi, tuzluluk reseptörleri için en iyi uyaran, küçük anyonlar (Cl, Br, SO_4 ya da NO_3) ile metalik katyonları içeren tuzların bir çeşidi olan sodyum kloritir. Tuzluluk reseptörü sade bir sodyum kanalı olarak gözükebilir. Tükürükte bulunduğu zaman, sodyum tat alma hücresinin içine girer ve nörotransmitterlerde (mesaj taşıyıcı) salınan, potansiyel hücre ile tetiklenerek depolarize edilir (Avenet ve Lindemann, 1989; Kinnamon ve Cummings, 1992).

Ekşilik reseptörleri asidik solüsyonların varlığında hidrojen iyonlarına tepki gösterirler. Bununla birlikte, ekşilik sadece bir asidin hidrojen iyonlarının konsantrasyonuna bağlı olmayıp, başka anyonların da etkisi olabilir. Acı ve tatlı maddeleri tanımlamak oldukça zordur. Acılık için tipik bir uyarı, kinin gibi bir bitki alkaloidi, tatlılık için glikoz veya früktoz gibi bir şeker olabilir. Gerçekten bazı moleküller, her iki algıya da sahip oldukları için, araştırmacılar tatlı ve ekşi reseptörlerin birbirine benzer olabildiğini öne sürmektedirler. Örneğin, Seville portakalının kabuğunun tadını oldukça acı eden bir glikozid (kompleks şeker) içermektedir; bu moleküle hidrojen iyonunu ilave ettiğimizde tadını çok yüksek oranda tatlıya döndürmektedir (Horowitz ve Gentili, 1974). Bazı aminoasitlerin tatları tatlıdır. Gerçekten, ticari tatlandırıcı aspartam, sadece iki aminoasit olan aspartat ve fenilalanini içermektedir.

ŞEKİL 7.22

Dil: a) dilin yüzeyindeki papillayı b) tat alma tomurcuklarını göstermektedir.



İki farklı reseptör, tatlığın tadını algılamadan sorumludur. Acılık yaklaşık 30 farklı reseptör ailesinin üyeleri tarafından algılanmaktadır (Matsunami, Montmayeur ve Buck, 2000; Scott 2004). Çok sayıda farklı acı reseptörlerinin varlığı, farklı acı bileşimlerine rağmen, ortak bir tat kalitesine sahip olup, değişik yollarla algılanırlar. Gördüğümüz üzere, bize acı tat veren birçok bileşimler, zehirli olarak doğada bulunur. Bu bileşimlerin sadece algılamak ile sorumlu olan bu reseptör, evrim boyunca farklı molekül şekiller ile bileşimlerin geniş bir çeşidinin algılanmasında bize yetenek olarak verilmiştir.

Daha önce gördüğümüz gibi, kedigiller tatlı tadını algılamada duyarsızdırlar. Li ve ark. (2005) tatlı duyarlılığının eksikliğinin nedenlerini keşfetmişlerdir; Kedigiller familyasının üyelerinin DNA'sında (araştırmacılar kediler, kaplanlar ve çitalar üzerinde test etmişler), tatlı reseptörlerinin temel kısımlarının, proteinlerin bir sınıfının ürettiği gen fonksiyonlarının eksik olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar, bu mutasyonun belki de kedigillerin karnivor (et obur/etçil) davranışlarının evriminde önemli bir olay olabileceği sonucuna varmışlardır.

Uzun yıllardan beri, araştırmacılar, yüksek yağlı yiyeceklere aşikâr bir şekilde tercih gösteren birçok hayvan türü bilmektedir. Yağın mevcudiyeti ile ilişkili olan herhangi bir tat alma algısı olmadığından, araştırmacıların çoğu, yağın kendi kokusu ve yapısından ("ağız hissi") algıladığımız sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte Fukuwatari ve ark. (2003) kobayların (rat) koklama duygularını tahrip ettiklerinde, yağ ürünlerinin yıkılma ürünü olan uzun zincirli yağ asitlerini içeren sıvı gıdalarını tercih etmediklerini bulmuşladır. Laugerette ve ark. (2005), yağ asit detektörü gibi görev yapan, dilin papillasında bulunan bir yağ asidi taşıyıcısı olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, normal fareler ile bu yağ asidi taşıyıcı genleri çıkartılmış fareleri karşılaştırdıklarında, geni çıkartılmış farelerin bu yağ asitlerini tercih etmedikleri gösterilmiştir. Yağ dilimize ulaştığı zaman, onun bazı molekülleri, tat alma tomurcuklarının civarında bulunan lingual lipaz denilen bir enzim ile parçalanır. Yağlı yiyeceklerin ağzımıza alınmasıyla, yağ asit dedektörleri uyarılarak, lingual lipazın aktivite olmasını sağlar.

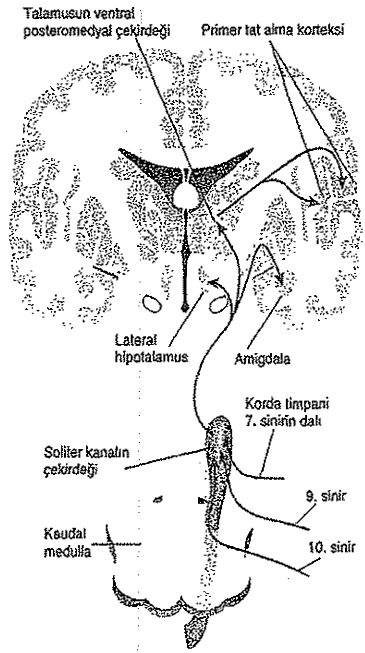
Tat Alma Yolu

Tat alma mesajı 7, 9 ve 10. kranyal sinirler vasıtasıyla iletilmektedir. Tat alma işleminin ilk aktarıldığı merkez, medullada bulunan soliter kanalının çekirdeğidir. Primatlarda,

Soliter kanalın çekirdeği: Tat alma sisteminden ve iç organlardaki bilgiyi alan, medullanın çekirdeği.

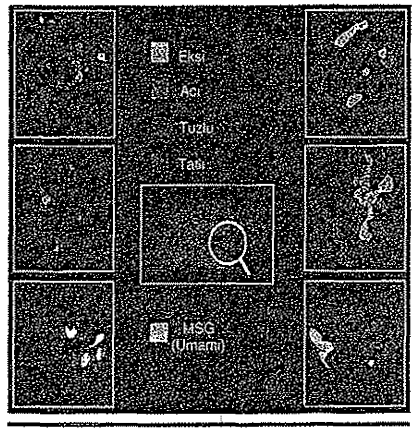
ŞEKİL 7.23

Tat Alma Sisteminin Nöral Yolları



ŞEKİL 7.24

Primer Tat Alma Korteksinin Aktivasyonu: Altı vakanın fonksiyonel MRI görüntüleri, her bir vaka için sabit olan, vakalar arasındaki değişik duyarlı bölgeler gösterilmiştir.



Neuroscience, 127, Schoenfeld, M.A., Neuer, G., Tempelmann, C., Schussler, K., Noesselt, T., Hopf, J-M. ve Heinze, H-J., Functional Magnetic Resonance Tomography Correlates of Taste Perception in the Human Primary Taste Cortex, 347-353, Copyright 2004. Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

bu çekirdeğin tat almaya duyarlı nöronları, ventral posteromedial talamik çekirdeğe; aksonlarını gönderir, bu çekirdek ayrıca trigeminal sinirden almış olduğu beden duyusuna ait mesajı da alır (Beckstead, Morse ve Norgren, 1980). Tat almaya duyarlı talamik nöronlar, insular korteks ve frontal korteksin tabanında yerleşmiş olan, primer tat alma korteksine aksonlarını gönderir (Pritchard ve ark., 1986). Bu bölgedeki nöronlar, kaudolateral orbitofrontal kortekste bulunan ikincil tat alma korteksine uzanır (Rolls, Yaxley ve Sienkiewicz, 1990). Diğer duyu biçimlerinden farklı olarak, tat alma eylemi beyinde aynı tarafa ait olarak işlem görür; yani dilin sağ bölgesi beynin sağ bölgesinde, dilin sol bölgesi beynin sol bölgesine yansıtır (Bkz. *Şekil 7.23.*).

Schoenfeld ve ark. (2004) tarafından gerçekleştirilen fonksiyonel görüntüleme çalışmasının birinde, deneklere tatlı, ekşi, acı ve umami tat ile tatlandırılmış sular azar azar içirtilmiştir. Araştırmacılar, her bir lezzetin tadına ait, insular korteksin primer tat alma alanında aktive olmuş farklı bölgeler bulmuşlardır. Denekten deneğe, tada duyarlı bölgelerin yerlerinin farklı olmasına rağmen, her bir denek farklı durumlarda test edildiğinde yine aynı durum gözlemlenmiştir. Böylece, tat alma korteksinde lezzetlerin sunumu kendine özgüdür yani dengelidir (Bkz. *Şekil 7.24.*).

Tat alma mesajı ayrıca amigdala'ya, hipotalamus'a ve bazal ön beyin'e ulaşır (Nauta, 1964; Russchen, Amaral ve Price, 1986). Araştırmacıların çoğu, hipotalamik yolların, tatlı, umami ve çok az tuzlu tatların etkilerini güçlendirmek için aracı bir rol oynadığına inanırlar. Aslında, hipotalamusta bazı nöronlar, hayvan acıkuğı zaman sadece tatlı uyaranına cevap verir (Rolls ve ark., 1986).

Koku Alma

İkinci kimyasal duyu olan koku alma, yiyecekleri tanımamıza, bozulmuş ve yememiz için elverişsiz yiyeceklerden kaçınmamıza yardım eder. Koklama, birçok tür

Ara Özet

Tat Alma

Tat reseptörleri, sadece beş tat duyusu özelliğini tayin eder: Acılık, eksilik, tatlılık, tuzluluk ve umami (bunların dışında kalan beşinci tat). Acılı yiyecekler genellikle, birçoğu zehirli olan bitki alkaloidlerini içerir. Ekşi yiyecekler genellikle, toksinler üreten bakteriyal fermentasyona maruz kalırlar. Diğer taraftan, meyveler gibi tatlı yiyecekler genellikle besleyici ve güvenle yenilebilir yiyeceklerdir. Tuzlu yiyecekler, temel bir katyon olan sodyum içerirler. Günümüzün varlıklı kültürlerinde yaşayan insanların bol miktarda tatlı ve tuzlu yeme eğilimlerinin oluşu, bu tatların güçlendirici ve nitelikli olduğunu akla getirmektedir. Umami, glutamat tadı olarak proteinleri belirler.

Tuzluluk reseptörleri basit sodyum kanalları gibi görünmektedir. Eksilik reseptörleri, çeşitli anyonlar tarafından da etkileniyor olsalar da, hidrojen iyonlarının varlığını tayin ediyor gibidirler. Umami reseptör glutamatın varlığını tayin eder. İki reseptör, tatlı lezzetlerin ve üçüncüsü de acılığın tayininden sorumludurlar.

Tat bilgisi, dildeki 7, 9 ve 10. kraniyal sinirler üzerinden, medullada lokalize olan soliter kanat çekirdeğine iletilir ve bu ileti ventral posteromediat talamus yoluyla, bazal frontal ve insular alanlardaki primer tat korteksine doğru devam eder. Farklı tatlar, primer tat korteksindeki farklı bölgeleri aktive eder. Kaudolateral orbitofrontal korteks, ikincil tat korteksini içerir. Tat bilgisi aynı zamanda amigdala, hipotalamus ve bazal önbeyine de gönderilir.

Düşündüren Sorular

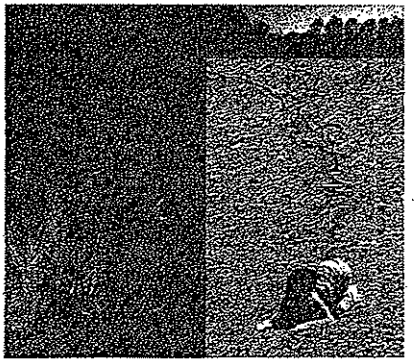
Anlar ve kuşlar, tatlı maddeleri tadabilirler fakat kediler bunu başaramazlar. Açıkçası, belli maddeleri tatma yeteneği, bir türün yediği yiyecek aralığı ile ilgilidir. Eğer evrim süreci boyunca bir tür, geniş bir yiyecek aralığı geliştirmiş ise, hangisinin önce geldiğini düşünürsünüz: Yiyecek mi yoksa reseptör mü? Eğer bir tür yeni bir tadı yemeğe başlasa (mesela tatlı gibi bir şey), sonradan mı bu türde uygun tat reseptörleri gelişir ya da tat reseptörleri önce mi gelişir ve daha sonra mı hayvan tat almaya başlar?

üyelerine avlarını izleme ya da yırtıcıları tanıma ve dostu, düşmanı ve eş seçmeyi belirlemede yardımcı olur. İnsanlar için koklama, tüm duyu tarzlarının en gizemli olanıdır. Kokular, özgün bir hatıra anımsatma yeteneğine sahiptir, ve bu genellikle anlaşılmaz bir şekilde uzak geçmişte meydana gelenlerle ilgilidir (bu fenomen, Marcel Proust'un *Geçmişteki Şeyleri Hatırlamak* kitabında etkili biçimde anlatılmıştır.). İnsanlar binlerce farklı kokuyu ayırt edebilseler de, onları tanımlamak üzere iyi bir sözlüğe sahip değiliz. Göreceli olarak gördüğümüz işaretleri ya da duyduğumuz sesleri tanımlamak kolaydır fakat bir kokunun tanımlanması zordur. En iyi durumda, bir şeye benzer şekilde koktuğunu söyleyebiliriz. Bu yüzden, koklama sistemi, nesnelerin belli özelliklerini analiz etmek için değil, *nesneleri belirlemek* üzere özelleşmiş gibi görünmektedir.

Yıllar boyunca öğrencilerime, bizim koklama sistemimizle diğer memeliler arasındaki duyarlılık farklılıkların bir nedeninin, diğer memelilerin burunlarını kokuların daha güçlü olduğu toprağın hemen üzerine koymalarıdır. Örneğin, bir köpek koku esansını toprak boyunca koklayarak izler ki burası bir hayvanın geçerken kokusunu bırakabileceği yerdir. Bir koku, toprağın 150-180 cm uzağında lokalize olmuş ise, bir tazının burnu bile bizimkinde olduğu gibi çok etkili olamayabilir. Bir insanın, tıpkı köpekler gibi toprağı kokladığında, koklama sisteminin çok daha iyi çalışacağını gösteren bir bilimsel çalışmayı öğrenmekten mutlu oldum. Porter ve arkadaşları (2007), çikolata yağı esansı ile nemlendirilmiş ve çime serilmiş bir ip üzerinde bir koku izleme yöntemi hazırladılar. Bireyler, koku izini takip ederken burunları dışında herhangi bir duyuyu kullanmalarını engelleyecek biçimde, gözleri bağlı, kulaklarında kulak tıkacı takılı, eldivenliydiler. Oldukça iyiydiler ve köpeklerin kullandığı zig zag stratejisinin aynısını izlediler (Bkz. *Şekil 7.25.*). Yazarların yazdığı gibi, bu bulgular "..... insan koklamasının kötü şöhretinin, temel yeteneklerinden ziyade davranışsal ihtiyaçlarından ortaya çıkabileceğini akla getirmektedir" (Porter ve ark., 2006, s. 27).

ŞEKİL 7.25

Kokuyu Takip Etme Davranışı: Kokuyu takip etme süresince, bir insan ile bir köpeğin izlediği yol kırmızı renk ile gösterilmiştir.



Kaynak (soldaki resim): Louie Psihoyos/Science Faction; (sağdaki resim) Macmillan Publishers Ltd.'dan izin alınarak basılmıştır. N. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 27-29.

Uyarıcılar

Koku uyarısı (bilindiği adıyla *koku maddeleri*), yaklaşık 15 ile 300 aralığında bir moleküler ağırlığa sahip olan, uçucu maddelerden oluşur. Neredeyse tüm koku veren maddeler lipid çözünür ve organik kökenlidirler. Bununla birlikte, bu kriterleri karşılayan birçok madde kokuya sahip değildir, bu nedenle koku veren maddelerin doğası hakkında hâlâ öğrenecek çok şeyimiz vardır.

Koklama Aygıtının Anatomisi

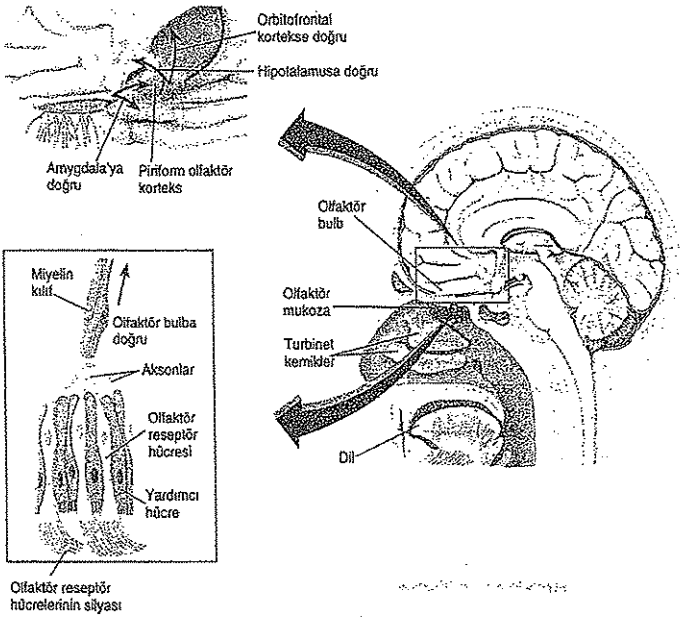
Altı milyon olfaktör reseptör hücremiz, her biri yaklaşık 1 inç kare alana sahip iki mukoz membran (**olfaktör epitel**) içerisinde yerlemişlerdir. Olfaktör epitel, *Şekil 7.26*'da gösterildiği gibi, nazal boşluğun üzerinde bulunur. Burun deliklerinde giren havanın yüzde 10'dan azı olfaktör epitele ulaşır; koklama havanın nazal boşlukta yukarıya doğru yayılması ve böylece olfaktör reseptörlere ulaşmasını gerektirir.

Olfaktör epitel: Olfaktör reseptörlerinin silyalarının içerdiği, cribriform plağını kaplayan, buruna ait sinüsün epitelyum dokusu.

Şekil 7.26'daki küçük resim, destekleyici hücreler boyunca uzanan bir grup olfaktör reseptör hücrelerini göstermektedir (Bkz. *Şekil 7.26., ekli resim*). Olfaktör reseptör hücreleri iki kutuplu nöronlardır. Bu nöronların hücre kısımları, beynin burna yakın temelindeki bir kemik olan *cribriform plağı* dolduran olfaktör mukozada yerleşmişlerdir. Yeni olfaktör reseptör hücrelerin sürekli üretimi söz konusudur ve ömürleri tatma reseptör hücrelerine kıyasla oldukça uzundur. Destekleyici hücreler, koku moleküllerini yıkan enzimler içerirler ve böylece onları olfaktör reseptör hücrelerin yıkımından korumaya yardımcı olurlar.

ŞEKİL 7.26

Olfaktör Sistem



Olfaktör reseptör hücreler, mukoza yüzeyi boyunca mukus tabakalarına işleyen ve 10 ila 12 silyaya bölünen bir sürece maruz kalırlar. Kokulu moleküller mukusa yayılmalı ve olfaktör tüylerdeki reseptör hücrelerini uyarmalıdırlar. Gliyal hücrelerce kın oluşturan, aksonların yaklaşık 25 demeti, kalbur şekilli ("delikli") plaktaki küçük delikler üzerinden kafatasına girerler. Olfaktör mukoza, üçlü sinir aksonlarının serbest sinir sonlarını da ihtiva eder; bu sinir uçları muhtemelen, amonyum gibi bazı irrite edici kimyasalları koklama yoluyla üretilebilecek ağrı algısına aracılık ederler.

Olfaktör bulblar, beynin temelinde, sap-benzeri olfaktör kanalların uçlarında bulunurlar. Her bir olfaktör reseptör hücresi, mitral hücrelerin (isimlerini, törensel bir başlık olan piskopos başlığına –miter– benzerliklerinden alırlar) dendritleri ile sinaps oluşturacakları yer olan olfaktör bulba tek bir akson gönderir. Bu sinapslar, olfaktör glomerül (*glomus* –yumak–, top) denilen kompleks aksonal ve dendritik dallanmalarda yer alırlar. Her biri yaklaşık 2000 akson demetinden bilgi alan, yaklaşık 10.000 glomerul vardır. Mitral hücrelerin aksonları, olfaktör kanallar boyunca beynin geri kalanına seyahat ederler. Bu aksonların bazıları ipsilateral ön beynin diğer bölgelerinde sonlanırlar; diğerleri de beyni geçerek ters taraftaki olfaktör bulbda sonlanırlar.

Olfaktör kanal aksonları, amigdalaya ve limbik korteksin iki bölgesine (piriform korteks ve entorhinal korteks) doğrudan ilerlerler (Bkz. *Şekil 7.26.*). Amigdala olfaktör bilgiyi hipotalamusa gönderir ve entorhinal korteks bunu hipokampusa ve piriform korteks de talamusun dorsomedyal çekirdeği üzerinden hipotalamus ve orbitofrontal kortekse gönderirler (Buck, 1996; Shipley ve Ennis, 1996). Hatırlayacağınız gibi, orbitofrontal korteks aynı zamanda tat bilgisini de alır; bu yüzden, çeşnide lezzet ve koklamanın kombinasyonuna katılıyor olabilir. Hipotalamus, aynı zamanda önemli miktarda olfaktör bilgiyi alır. Bu bilgi muhtemelen besinin kabulü ve reddinde ve memelilerin birçok türlerinde görülen olfaktör kontrolü, üreme süreçleri için önemlidir.

Birçok memeli, çevredeki kimyasallara karşı yanıt veren bir başka organa sahiptir: *Vemoronazal organ.* Bu organ, hayvanların üreme fizyoloji ve özelliğini etkileyen ve diğer hayvanlar tarafından üretilen kimyasallar olan feromonlara karşı cevapta önemli bir rol oynadığı için, yapı ve fonksiyonu Bölüm 9'da tanımlanacaktır.

Koklama Bilgisinin İletimi

Yıllar boyunca araştırmacılar, olfaktör tüylerin koku molekülleri yoluyla uyarılan reseptörlere sahip olduğunu tanımlamışlardır fakat bu reseptörlerin doğası bilinmemektedir. Buck ve Axel (1991), moleküler genetik tekniklerini kullanarak, olfaktör reseptör proteinlerin bir ailesini şifreleyen bir gen ailesini keşfetmişlerdir (ve devam eden çalışmaları ile 2004 yılında Nobel ödülü kazanmışlardır). Bugüne dek, memeliler, kuşlar ve amfibileri de içeren 12'den fazla omurgalı tipinde, olfaktör reseptör genleri izole edilmiştir (Mombaerts, 1999). İnsanlar 339 ve fareler 913 farklı olfaktör reseptör genlerine sahiptirler (Malnic, Godfrey ve Buck, 2004; Godfrey, Malnic ve Buck, 2004). Koku molekülleri koku reseptörlerine bağlanırlar ve bu reseptörlere bağlı G proteinleri sodyum kanallarını açar ve nötrleştirici reseptör potansiyelleri üretirler.

Olfaktör bulb: Olfaktör reseptörlerinden içeri gelen maddeleri alan; olfaktör kanalın sonundaki çıkıntı.

Mitral hücre: Beynin geri kalan bilgisini getiren mitral hücrelerin aksonları, olfaktör reseptörlerinden bilgiyi alan, olfaktör bulb'da bulunan bir nöron.

Olfaktör glomerul: Olfaktör reseptörlerin aksonlarının son kısımları ile mitral hücrelerin dendritlerinin bir demeti.

Spesifik Kokuların Algılanması

Spesifik kokuların algılanması, yıllardır bir gizemdir. İnsanlar on bine kadar ve diğer hayvanlar da neredeyse bunun fazlası kadar farklı kokuyu tanıyabilirler (Shepherd, 1994). 339 farklı olfaktör reseptörleri ile bile, birçok koku

açıklanamamıştır ve her yıl kimyacılar daha önce birisi tarafından tayin edilenden farklı olan birçok kokuya sahip yeni kimyasallar sentez etmektedirler. Birçok farklı kokuyu tayin edebilmek üzere, göreceli olarak az sayıda reseptörleri nasıl kullanabiliriz?

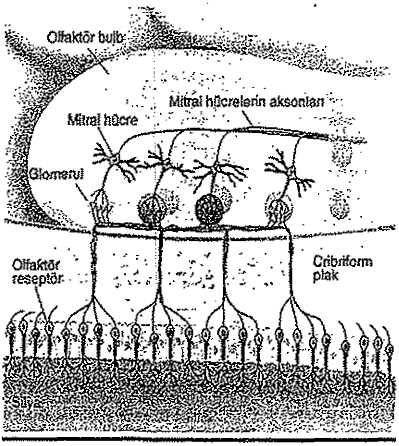
Bu soruyu cevaplamadan önce, reseptörler, olfaktör nöronlar ve glomerul arasındaki ilişkiye daha yakından bakmalıyız. İlk olarak, her olfaktör nöronun tüyü sadece tek tip bir reseptör içerir (Nef ve ark., 1992; Vassar, Ngai ve Axel, 1993). Göreceğimiz gibi, her glomerulus bilgiyi birçok bireysel olfaktör reseptör hücresinden alır. Ressler, Sullivan ve Buck (1994) belli bir glomerulusun bilgiyi birçok olfaktör reseptör hücresinden almasına rağmen, bu hücrelerin her birinin aynı tip reseptör molekülünü içerdiğini keşfetmişlerdir. Bu yüzden, birçok glomerul tipi olduğu kadar, reseptör molekül tipleri vardır. Ayrıca, belli glomerul tiplerinin (onlara bilgiyi gönderen reseptör tipi ile tayin edilen) konumu, belli bir hayvandaki olfaktör bulbları diğer birindeki ile aynı gibi görünmektedir ve hatta bir hayvandan diğerine aynı olabilir (Bkz. *Şekil 7.27.*).

Şimdi, ortaya koyduğumuz soruya dönelim: Birçok farklı kokuyu tayin edebilmek üzere, göreceli olarak az sayıda reseptörleri nasıl kullanabiliriz? Cevap şudur ki, belli kokular bir reseptörden fazlasına bağlanırlar. Bu yüzden, belli bir glomerulus sadece tek tip bir reseptörden bilgi aldığı için, farklı kokular farklı glomerullerde farklı aktivite özelliklerini üretirler. Belli bir kokunun tanınması, daha sonra glomeruldeki aktivitenin belli bir özelliğinin tanınması anlamındadır. Kimyasal tanıma görevi, üç boyutlu uzayda tanıma görevine dönüştürülmüştür.

Şekil 7.28 bu süreci göstermektedir (Malnic ve ark., 1999). Şeklin sol kısmı, sekiz farazi kokunun formlarını göstermektedir. Sağ kısım, dört hipotetik koku reseptör molekülünü göstermektedir. Koku molekülünün bir kısmı reseptör moleküllerinin bağlanma bölgesine uyarsa, onu uyaracak ve olfaktör nöronu aktive edecektir.

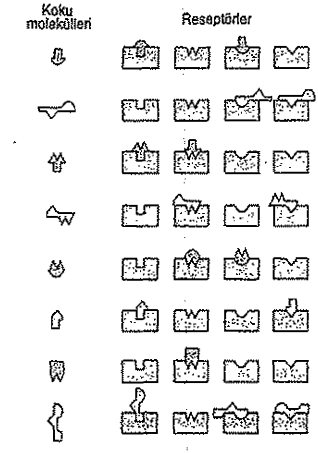
ŞEKİL 7.27

Glomerul ile Olfaktör Reseptör Hücrelerinin Bağlantıları: Her bir glomerulus, reseptör hücresinin sadece bir tipinden bilgi alır. Farklı renklerin olfaktör reseptör hücreleri, reseptör moleküllerinin farklı tiplerini içerir.



ŞEKİL 7.28

Olfaktör Bilginin Kodlanması: Olfaktör bilginin kodlanmasının hipotetik olarak açıklanması, reseptör moleküllerinin farklı kombinasyonlarına bağlanmış, farklı koku moleküllerini göstermektedir. (Aktive olmuş reseptör molekülleri mavi olarak gösterilmiştir.) Özellikle kokulu maddelerini temsil eden aktivasyonun tek kalıpları.



Uyarlanan kaynak: Malnic, B., Hirono, J., Sato, T. ve Buck, L.B. *Cell*, 1999, 96, 713-723.

Gördüğünüz gibi, her bir koku molekülü reseptörlerin en az birinin bağlanma bölgesine ve birçok durumda onların birden fazla uyumu söz konusudur. Sekiz kokulu maddeden her biri aktive olmuş reseptörlerinin modelinin farklı olduğuna da dikkat edilmelidir. Bunun anlamı, eğer reseptörlerin hangi modellerin aktive ettiği bilinirse, hangi kokulu maddenin gösterildiğini de bulabiliriz. Elbette, belirli bir koku reseptör moleküllerinin çeşitli farklı tipleri ile bağlanmalarına rağmen, onların her biri ile eşit ölçüde iyi bir şekilde bağlanamayabilir. Örneğin, reseptör molekülün biri ile çok iyi, bir diğeriyle kısmen, bir başkasıyla çok zayıf vb. bağlanabilinir (Bkz. *Şekil 7.28.*). Az önce gördüğümüz gibi, "olfaktotopik" bilginin boyutsal şekli olfaktör korteks ile sağlanmaktadır. Büyük ihtimalle, beyin orada aktive olan farklı şekillerin tanınmasında belli kokuları tanır.

Karışık kokuların bileşenleri çoğunlukla birbirinden ayrı tanımlanmasına rağmen, bazı kokular diğerlerini maskeleme yeteneğine sahipür (örneğin, deodorant ve oda spreyleri). Farklı kültürlerin aşçıları kokuşan yemeklerin tadı çok değişmemiş ise yemeğin üzerine rezene ve karanfil gibi baharatlar ile o kötü tadın mask edildiğini uzun zamandan beri bilmektedirler. Takahashi, Nagayama ve Mori (2004) kötü kokuları (alkilaminler ve alifatik aldehidler), rezene ve karanfil gibi kokulardan sorumlu olan olfaktör bulb bölgelerini ayrıntılarıyla çizmişlerdir. Onlar, olfaktör bulbta maskelenme meydana geldiğinde, kötü kokulara cevapların baharat kokuların mevcudiyetinde baskılanmakta olduğunu bulmuşlardır. Büyük ihtimalle, glomerulide kokuşmuş kokulara cevap veren bölge inhibe olup, baharat kokularına cevap söz konusudur.

Ara Özet

Koku Alma

Koku alma reseptörleri, frontal lobların altında bulunan kemikteki nazal sinüslerin üst kısmında bir sıra oluşturmuş olfaktör epitelinde bulunan iki kutuplu nöronları içermektedir. Reseptörler, işlemleri, silyanın bölündüğü kısım olan mukozanın yüzeyine doğru iletir. Busilyaların membranları, olfaktör mukozadan yayılarak geçen hava içindeki çözülmüş aromatik molekülleri algılayan reseptörler içerirler. Olfaktör reseptörlerin aksonları, mitral hücrelerin dendritleri ile glomeruluda sinapslar şeklinde, olfaktör bulblarda kalbur şeklindeki katmanın deliklerinin arasından geçerler. Bu nöronlar özellikle amigdala, piriform korteks ve entorhinal kortekste, beyinde olfaktör sistemlere doğru aksonları göndermektedir. Beyindeki beyaz çıkıntı, hipotalamus ve orbitofrontal korteks olfaktör bilgiyi dolaylı olarak alır.

Aromatik moleküller, insanda 339 üyesinin bulunduğu, yakın zamanda keşfedilmiş reseptör moleküllerinin ailesi ile etkileşerek membran potansiyellerini üretir. Her bir glomerulus koku alma reseptörünün sadece bir tipinden mesajı alır ve "olfaktotopik" kodlama ile koku alma korteksinde yol boyunca sürdürülür. Bunun anlamı, farklı kokuları algılama görevi boyutsaldır; beyin kodlama korteksinde oluşturulan aktivite biçimlerini ile kokuları tanımaktadır.

Düşündüren Sorular

Önceki bölümde bahsettiğimiz gibi, kötü kokular bellekleri anımsatma yeteneğine sahiptir. Marcel Proust "Remembrance of Things Past" kitabında etkili bir biçimde bu fenomeni anlatmıştır. Herhangi bir şekilde kötü bir koku ile karşılaştığınızda bu kokunun tanıdık geldiğini fark ettiniz mi, ama kesin olarak neden bir şey söyleyemediniz? Bu duruma herhangi bir açıklama yapabilir misiniz? Bu hatırlama fenomeni, koku alma duyusunun evrimsel tarihimizin çok erken dönemlerinde gelişmiş olabilme gerçeği ile ilgili olabilir mi?

SON SÖZ Doğal Analjezi

Nöral devre parçaları içeren beyin, temel olarak iç kaynaklı (endojenöz) uyuşturucu ilaçların kanalivia salınmış uyaranların belirli tipleri analjezi üretebilir. Bu sistemin fonksiyonu nedir? Birçok araştırmacı yukarıda bahsedilen analjezi üretmenin, bazı koşullarda rahatsız eden ağrıdan bizi koruduğuna inanmaktadır, eğer hareket ettiğimizde can yakıcı olumsuz bu etki azalırsa, ağrı bertaraf edilmiş olacaktır. Örneğin, çiftleşme mevsimi sırasında dişilere ulaşabilmek için mücadele eden erkekler, eğer ağrıya cevap vermede tepkiye neden olacaksa genlerin geçmesinde başarısız olacaktır. Gerçekten, kavga veya çiftleşme gibi koşullarda ağrı azalmaktadır.

Komisaruk ve Larsson (1971) üreme organlarıyla ilgili uyarının analjezi ürettiklerini bulmuşlardır. Onlar dişi kobayların rahimlerine (servikslerine) hafifçe cam bir çubuk ile muamele ettiklerinde, hayvanların ağrıya karşı duyarlılığın azaldığını keşfetmişlerdir. Ayrıca (periaqueductal gray) istenmeyen acı ve mutluluğun kontrol edildiği bölümde nöronların aktivitesi arttığında, talamusda ağrıya cevap azalmıştır (Komisaruk ve Steinman, 1987). Bu fenomen insanlarda da oluşmaktadır; Whipple ve Komisaruk (1988) kendileri vajinal uyarı uyguladıklarında kadınların ağrıya karşı duyarlılıklarının azaldığını ancak doğal dokunma duyusuna ilişkin herhangi bir azalmanın söz konusu olmadığını bulmuşlardır. Büyük ihtimalle cinsel birleşme analjezik mekanizmaları başlatmaktadır. Bu fenomenin adaptif önemi aşikardır: Çiftleşme esnasında karşılaşılmış ağrının çiftleşmeye engel olduğu durum büyük ihtimalle çok azdır: Bu yüzden de gebelik ihtimali artmaktadır. (Hatırlayacağınız üzere herhangi bir kişinin genlerinin aktarımı, bir karakterin adaptif öneminin temel kriteridir.)

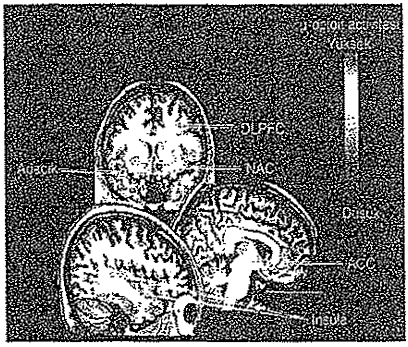
Farmakolojik olarak, bazı insanlarda plasebo (yalancı ilaç) uygulandığında bile ağrı azaltılabilinir. Bazı insanlar ilaç aldıkları zaman ağrının azalacağına inanırlar, endojen olarak vücuttan salınan uyuşturucularla gerçekten bu tip insanların ağrıları azaldığı gözlemlenmiştir. Eğer bu tip insanlara naloxone enjekte edilirse bu etki saf dışı bırakılabilir, bu ilaç uyuşturucu reseptörlerini bloke etmektedir (Benedetti, Arduino ve Amanzio, 1999). Böylece bazı insanlar için, bir plasebo farmakolojik olarak verilmese de fizyolojik bir etkiye sahip olabilir. Bu bölümün giriş bölümünde söz edildiği gibi, Melissa'nın kendisine endojen uyuşturucuların etkisi ile ağrı kesiciler bloke edildiği zamanda araştırıcı bu ilacı kullanmıştır. Plasebo etki, periaqueductal gray yani orta beynin bir bölgesi (beyine ağrı bilgisinin iletildiği bölge) ile frontal korteksin bağlantıları aracılığıyla oluşabilir.

Zubieta ve ark (2005) tarafından yapılmış fonksiyonel görüntüleme çalışmasının birinde indüklenmiş plasebo ile ağrı duyarsızlığı gerçekten endojen uyuşturucuların salınımına neden olmuştur. Onlar, PET tarama cihazı ile insanların beyinlerinde, bir plasebo etkiye cevap olarak, *μ-opioid nörotransmisyonun var olduğunu* göstermişlerdir. Şekil 7.29'da gösterildiği gibi, beynin çeşitli bölgelerinde, anterior singulat korteks ve insular korteks içeren kısımlarda endojen opioit aktivitenin arttığı kanıtlanarak gösterilmiştir (Bkz. *Şekil 7.29.*).

Endojen uyuşturucular, ilk kez ağrının algılanması araştırılırken bilim adamları tarafından keşfedilmiştir; böylece bu peptitler kullanılarak yapılan birçok çalışmada analjezinin mekanizmaları da incelenmiştir. Bununla birlikte, başka fonksiyonlarda da bu peptitler çok önemli olabilirler. Bir sonraki bölümde de göreceğiniz üzere, endojen uyuşturucular öğrenmede, özellikle güçlendirme mekanizmalarında bile rol oynayabilir. Bu bağlantı sürpriz olarak görünmemelidir; sizinde bildiğiniz gibi, birçok insan aşırı boyutta zevk alabilmek için eroin veya morfin gibi uyuşturucuları vücutlarına enjekte etmektedirler.

ŞEKİL 7.29

μ-Opioit Nörotransmisyon ile Bir Plasebonun Etkisi: Şekil, analjezi ve endojen uyuşturucuların salınımı ile plaseboya cevap veren kişilerin taramalarını göstermektedir. DLPFC: Dorsalateral prefrontal korteks *NAC: Nukleus akumbens*



Kaynak: Zubieta, J.K., Bueller, J.A., Jackson, L.R., Scott, D.J. ve ark. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7754-7762. İzin alınarak basılmıştır.

Anahtar Kavramlar

İŞİTME

1. Orta kulaktaki kemikler ses titreşimlerini, kulak zarından koklea'ya iletir. Koklea da tüysü hücreli işitme reseptörleri bulunur.
2. Tüysü hücreler bilgiyi 8. kafa siniri vasıtasıyla beyin sapındaki çekirdeğe yollamaktadır; buradan medial genikulat çekirdeğine ve oradan da öncül işitme korteksine iletir.
3. Kulak analitiktir; birbirinden farklı ses frekanslarını, yer kodlaması veya hız kodlamasını saptayabilirler. Sağ-sol lokalizasyonunda a. varış zamanı (faz farklılıkları) ve b. ses şiddetine göre iki kulaklık farklılık gösterir.

VESTİBÜLER SİSTEM

4. Vestibüler sistem dengemizin ayarlanmasında, göz hareketlerimizin sabitlenmesinde, başımızı hareket ettirdiğimiz zaman fiksasyonu sağlamak için bize yardım eder. Yarım daire kanalları kafa rotasyonlarında rol oynarken, vestibüler keseler kafamızı eğerken meydana gelen değişimleri algılamamızda rol oynar.

BEDEN DUYULARI

5. Deride bulunan dokunma reseptörleri dokunma, basınç, titreme, ısı değişimleri ve doku zararının neden olduğu uyarıların algılanmasını sağlamaktadır.
6. Ağrı reseptörü zararlı uyarılardan bizi korumaya yardımcı olur. Ağrının algısal bileşeni, talamus ve bedensel duyum korteksini kapsar, kısa vadeli ağrının algısal bileşeni anteriör singulat korteks ve insular korteks iken, uzun vadeli ağrının algısal bileşeni ise prefrontal korteksdir.

TAT ALMA

7. Dilimizde bulunan tat alma reseptörleri acılık, ekşilik, tatlılık, tuzluluk ve umami (proteinlerin belirlemek için kullanılan glutamatın tadı) gibi tatların algılamasında rol oynar. Tat alma, koklama duygusu ile birlikte karmaşık tatların ne olduğunu anlamamızı sağlar.

KOKU ALMA

8. Koku alma sistemi, kokulu moleküllerin algılanmasında rol oynar. Birbirinden farklı yüzlerce reseptör ailesi, kokuyu ayırt etmede görev alır. Bu reseptörlerin aktivasyon şekilleri farklı kokuların algılanmasına göre değişir.

Önerilen Kaynaklar

İŞİTME

Copeland, B.J. ve Pilsbury, H.C. Cochlear implantation for the treatment of deafness. *Annual Review of Medicine*, 2004, 55, 157-167.

Ehret, G. ve Romand, R. *The Central Auditory System*. New York: Oxford University Press, 1997.

Fettiplace, R. ve Hackney, C.M. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, 7, 19-29.

Peretz, I. ve Zatorre, R. J. Brain organization for music processing. *Annual Review of Psychology*, 2005, 56, 89-114.

Stewart, L., von Kriegstein, K., Warren, J.D. ve Griffiths, T.D. Music and the brain: Disorders of musical listening. Brain, 2006, 129, 2533-2553.

Yost, W.A. *Fundamentals of Hearing: An Introduction*, 4th ed. San Diego: Academic Press, 2000.

Zatorre, R.J., Chen, J. L. ve Penhune, V.B. When the brain play music: Auditory-motor interactions in music preception and production. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 547-558.

VESTİBÜLER SİSTEM

Cohen, B., Tomko, D.L., and Guedry, F.E. *Sensing and Controlling Motion: Vestibular and Sensorimotor Function*. New York: New York Academy of Science, 1992.

BEDEN DUYULARI

Benedetti, F., Mayberg, H.S., Wager, T.D., Stohler, C.S. ve Zubieta, J.-K. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 10390-10402.

Dhaka, A., Viswanath, V. ve Patapoutian, A. TRP ion channels and temperature sensation. *Annual Review of Neuroscience*, 2006, 29, 135-161.

Garcia-Anoveros, J. ve Corey, D. P. The molecules of mechanosensation. *Annual Review of Neuroscience*, 1997, 20, 567-594.

Ikoma, A., Steinhoff, M, Stander, S., Yosipovitch, G. ve Schmelz, M. The neurobiology of itch. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, 7, 535-547.

Kruger, L. *Pain and Touch: Handbook of Perception and Cognition*, 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1996.

Melzak, R. Phantom limbs. *Scientific American*, 1992, 266(4), 120-126.

KOKU VE TAT ALMA

Lledo, P.-M., Gheusi, G. ve Vincert, J.-D. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiological Reviews*, 2005, 85, 281-317.

Simon, S.A., de Araujo, I, E., Gutierrez, R. ve Nicoleliş, M.A.L. The neural mechanisms of gustation: A distributed processing code. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, 7, 890-901.

Wilson, R.L. ve Mainen, Z.F. Early events in olfactury processing. *Annual Review of Neuroscience*, 2006, 29, 163-201.

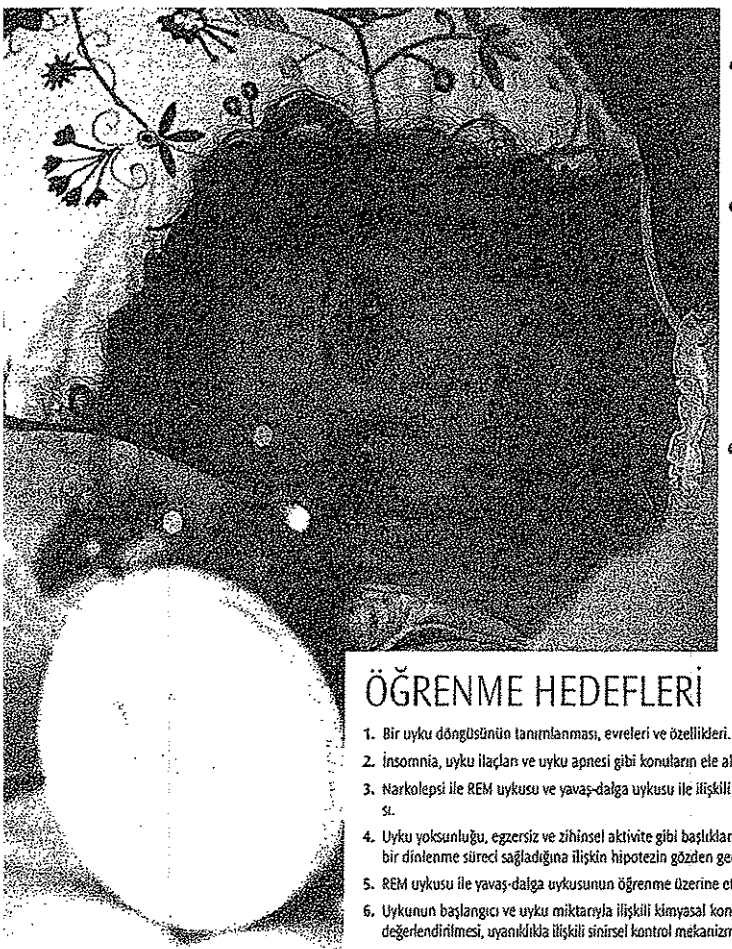
Ek Kaynaklar

Ek olarak bu bölümle ilgili materyali gözden geçirmek ve pratik yapmak için www.mypsychkit.com ziyaret ediniz. MyPsychKit'in içerisinde uygulama testleri ve özelleştirilmiş çalışma planı size konuları tekrarlamada yardımcı olacaktır. Çok sayıda animasyonlar, özel dersler ve web bağlantıları da mevcuttur. Bu ders kitabının interaktif elektronik modelini kullanarak konuları yeniden inceleyebilirsiniz. MyPsycKit için kayıt olmanız gerekir. Detayları öğrenmek için www.mypsychkit.com bakınız.

bölüm

8 Uyku ve Biyolojik Ritim*

- Uykunun Fizyolojik ve Davranışsal Açıdan Tanımı
- Uyku Bozuklukları
  - İnsomnia
  - Narkolepsi
  - REM Uykusu Davranış Bozukluğu
  - Yavaş-Dalga Uykusu ile Bağlantılı Bozukluklar
- Neden Uyuruz?
  - Yavaş-Dalga Uykusunun İşlevleri
  - REM Uykusunun İşlevleri
  - Uyku ve Öğrenme
- Uyku ve Uyanıklık ile Bağlantılı Fizyolojik Mekanizmalar
  - Uykunun Kimyasal Kontrolü
  - Uyanıklığın Sinirsel Kontrolü
  - Yavaş Dalga Uykusunun Sinirsel Kontrolü
  - REM Uykusunun Sinirsel Kontrolü
- Biyolojik Saatler
  - Sirkadiyen Ritm ve Zaman İpuçları
  - Suprakiazmatik Çekirdek
  - Sirkadiyen Ritm Değişiklikleri: Vardiyalı Çalışma ve Jet Lag



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Bir uyku döngüsünün tanımlanması, evreleri ve özellikleri.
2. İnsomnia, uyku ilaçları ve uyku apnesi gibi konuların ele alınması.
3. Narkolepsi ile REM uykusu ve yavaş-dalga uykusu ile ilişkili bozuklukların tartışılması.
4. Uyku yoksunluğu, egzersiz ve zihinsel aktivite gibi başlıkların ele alınarak uykunun bir dinlenme süreci sağladığına ilişkin hipotezin gözden geçirilmesi.
5. REM uykusu ile yavaş-dalga uykusunun öğrenme üzerine etkilerinin tartışılması.
6. Uykunun başlangıcı ve uyku miktarıyla ilişkili kimyasal kontrol mekanizmalarının değerlendirilmesi, uyanıklıkla ilişkili sinirsel kontrol mekanizmalarının tanımlanması.
7. Uyku/uyanıklık devresinin de dahil olduğu yavaş–dalga uykusunun nöral kontrol mekanizmaları ile oreksinerjik nöronların tartışılması.
8. REM uyku devresini de içine alacak bir biçimde REM uykusuna ilişkin nöral kontrolün ele alınması.
9. Sirkadiyen ritimlerin tanımlanması ve bu ritimlerin nöral ve fizyolojik temelleri üzerine yapılmış olan araştırmaların gözden geçirilmesi.

* Çeviren: Uzman Dr. Utkan TİYEKLİ

ÖN SÖZ Uyandıran Kabuslar

Yaşadığı kötü deneyimler nedeniyle Michael geceleri yatağına girmeye korkuyordu. Gördüğü rüyalar her geçen gün gittikçe daha yoğun ve rahatsız edici bir hal alıyordu. Geçmiş birkaç ay içerisinde yatağında uyurken birçok kez felç geçiriyor gibi hissetmiş ve uykusunun gelmesini beklemişti. Yaşadığı deneyim son derece garipti. Yaşadığı şey gerçekten bir felç miydi yoksa kendisini hareket etmek için yeterince zorlamıyor muydu? Aslında genelde daha uyumaya karar veremeden uykuya dalmış olurdu. Birkaç kez alarm çalmadan uyanmış ve ardından hareket edemediğini hissetmiş, daha sonra alarmının çaldığını fark ederek hızlı bir biçimde susturabilmişti. Bu durum aslında felç geçirmediğinin bir kanıtıydı. Acaba geçirmiş miydi? Ya da deliriyor muydu?

O gece olanlar yaşadıkları arasında en kötüsüydü. Uykuya dalarken yine felç geçirir gibi hissetti. Daha sonra eski oda arkadaşını yatak odasına girerken gördü. Ancak bu imkansızdı! Üniversiteden mezun olduğundan bu yana tek başına yaşamış ve kapısını her zaman kilitli tutmuştu. Bir şeyler söylemeye çalıştı ancak başaramadı. Oda arkadaşının elinde bir çekiç vardı. Yatağına doğru yürüyerek Michael'ın başında durdu ve aniden sanki alnına vuracakmış gibi çekici kaldırdı. Sabah uyandığında bu anıyı hatırladı ve ürperdi. Neredeyse bu durumu gerçekten yaşamış gibiydi! Bu bir rüya olmalıydı ancak sanki uykuya daldığını hatırlamıyordu. Yatağındaydı. Bir insan rüyasında yatağında yatarken uyumadığını görebilir miydi?

O gün işyerinde işine odaklanmakta oldukça zorlandı. Yeni bir projeye ilişkin detayları yönetim kuruluna sunması gerektiğinden notlarına göz atmaya çalıştı. Bu onun için büyük bir şanstı; kabul edilmesi halinde projenin başına kendisi geçecekti ve bu da kendisi için yüklü miktarda bir zamla birlikte terfi anlamına geliyordu. Böylesine önemli bir durumun içerisinde olması nedeniyle, doğal olarak toplantı odasına girdiğinde oldukça gergindi. Patronu, önce Michael'ı toplantıdaki diğer kişilere tanıttıktan sonra kendisinden başlamasını istedi. Michael notlarına göz attı ve konuşmak için ağzını açtı. Tam o sırada aniden dizlerinin çözüldüğünü hissetti. Sanki tüm kuvveti çekiliyor gibiydi. Sert bir biçimde yere çakıldı. Etrafında koşuşan ve kendisine ne olduğunu soran insanları duyabilmesine rağmen sadece gözlerini hareket ettiriyordu. Üzerinin üzerine çöken patronu yüzüne doğru eğilerek Michael'a "Michael iyi misin?" diye sordu. Michael patronuna bakarak cevap vermeye çalıştı ancak bir şey söyleyemedi. Birkaç saniye sonra tekrar eski kuvvetine kavuşmaya başladığını hissettiğinde zorla ağzını açarak "İyiyim" dedi. Dizlerinin üzerinde sürünerek bir sandalyeye oturduğunda kendisini oldukça güçsüz ve korkmuş hissediyordu.

Michael'ın gittiği doktor kendisine "Hiç kuşkusuz narkolepsi denen bir probleminiz var" dedi. "Beyninizin uykuyu kontrol etmesiyle ilgili bir problem. Teşhisimi doğrulamak için sizi bir gece uyku kliniğinde yatırarak bazı kayıtlar alacağım, ancak tahminimin doğru çıkacağına eminim. Bana son zamanlarda gün içerisinde küçük şekerlemeler yaşadığınızdan bahsetmiştiniz. Bunlar nasıl ortaya çıkıyordu? Aniden bir uyku isteği mi bastırıyordu?" Michael, onaylar gibi başını sallayarak "Patronumun beni görece-ğinden korksam dahi kafamı masaya koyma ihtiyacı duyuyordum. Ancak 5 dakikadan daha fazla uyuduğumu düşünmüyorum" dedi. "Peki, uyandığında kendini uykulu hissediyor muydun?" "Hayır" diye yanıtladı, "Kendimi tekrar iyi hissediyordum". Doktor başını salladı. "Anlattığın tüm belirtiler—yani uyku atakları, uyku öncesi ve sonrasında yaşadığın felç ile bugün yaşadığın nöbet—tamamen bu duruma uyuyor. Neyse ki, narkolepsiyi ilaç tedavisiyle genelde kontrol edebiliyoruz. Hatta tedavide oldukça işe yarayan yeni bir ilacımız var. Normale döneceğine ve işine devam edebileceğine eminim. İstersen patronunla konuşabilir ve onun da endişelerini giderebiliriz.

Neden uyuruz? Yaşamımızın en az üçte-birini çabucak sürüp biten ve yalnızca birkaç anıyla dolu olan bir şeyle geçiriyor olmamızın nedeni nedir? Bu soruyu birkaç şekilde yanıtlamaya çalışacağım. Bu bölümün ilk iki kısmında uyku olgusundan ve aralarında insomnia, narkolepsi, uyurgezerlik ve uykuyla ilişkili diğer bozuklukların bulunduğu uyku bozukluklarıyla ilişkili bilinen gerçeklerden bahsedeceğim. Uykunun sağladığı işlevlere de üçüncü kısımda değineceğim. Dördüncü kısımda ise uyku ve uyanıklığı düzenleyen nöral devrelerle ve kimyasallara ilişkili olarak yapılmış araştırmalardan söz edeceğim. Bu bölümün son kısmında da beynin biyolojik saatinden—yani günlük uyku ve uyanıklık ritimlerini kontrol eden mekanizmadan bahsedeceğim.

Uykunun Fizyolojik ve Davranışsal Açıdan Tanımı

Uyku bir davranıştır. Bu size garip gelebilir, çünkü biz genellikle yürüme ya da konuşma gibi aktiviteleri davranışlarımız içine dahil ederiz. Uyku evrelerinden

ŞEKİL 8.1

Uyku Laboratuvarında Gece Uykusu İçin Hazırlanmış Bir Denek



Philippe Plailly/Bilimsel Fotoğraf Kütüphanesi/Photo Researchers Inc.

birisi olan hızlı göz hareketleri dışında aslen uykunun hareketten bir farkı yoktur. Bizi sessiz, ılık ve rahat bir yer bulmaya zorlaması, daha sonrasındaysa uzanarak saatler boyunca orada kalmamız uykunun karakteristik özellikleri arasındadır. Uyuduğumuz sırada neler olup bittiği hakkında çok az şey hatırlamamızsa, bizim uykuyu bir davranıştan çok bir bilinçsizlik durumuymuş gibi görmemizi sağlar. Bilinç değişikliği inkar edilemez, ancak davranışsal değişikliklerin olduğunu da bilmemiz gerekir.

Uyku süreciyle ilgili en iyi veriler uyku laboratuvarında yürütülen araştırmalardan elde edilir. Genellikle bir üniversite hastanesinde ya da araştırma merkezinde bulunan uyku laboratuvarı, araştırmacının geceyi geçirmesi için (uyanık kalabilmesi için) hazırlanmış bir gözlem odasının yanı sıra, buna komşu bir ya da daha fazla küçük yatak odasından oluşur. Araştırmacı tarafından Elektroensefalogram (EEG) kaydı için skalp dokusuna ve elektromiyogram (EMG) kaydı için gerekli olan kas aktivitesinin ölçümü açısından da çene kasına elektrotlar yerleştirilerek denek elektrofizyolojik ölçümlere hazırlanır. Bunun yanı sıra, göz hareketlerinin izlendiği elektrookülogram kaydı için gözlerin etrafına da elektrotlar yerleştirilir. Bunların dışında, kalp hızı ve solunum gibi otonomik değerlerin ölçümleri ile ciltte ortaya çıkan elektrik iletimi değişikliklerinin değerlendirilmesi için farklı elektrotlar ve transdüserler (dönüştürücüler) de yerleştirilebilir (Bkz. *Şekil 8.1.*).

Normal bir insanda uyanıklık sırasındaki EEG'de iki temel aktivite örüntüsü saptanır: *alfa aktivitesi* ve *beta aktivitesi*. **Alfa aktivitesi** 8-12 Hz'lik düzenli orta-frekans dalgalarından oluşur. Bu aktivite, kişinin heyecanlanmadığı, uyarılmadığı ya da yorucu bir zihinsel aktivite içerisinde bulunmadığı (problem çözme gibi) sessiz bir biçimde dinlendiği sırada beyin tarafından üretilen bir aktivitedir. Alfa dalgaları bazen gözler açıkken ortaya çıksalar dahi, aslen gözlerin kapalı olması durumunda daha baskındırlar. Uyanıklıkla ilişkili bir diğer EEG örüntüsü olan **beta aktivitesi** ise, 13-30 Hz'lik düzensiz ve çoğunlukla düşük amplitüdlü dalgalardan meydana gelir. Beta aktivitesi desenkronizasyon gösterir; yani beyinde birbirinden farklı birçok devrenin aktif bir bilgi işleme süreci içerisinde olduğunu yansıtır. Desenkronize aktivite, kişinin tetikte olduğunu ve etrafında gerçekleşen olaylara karşı aktif bir düşünme süreci içerisinde olduğunu gösterir (Bkz. *Şekil 8.2.*).

Gelin beraberce uyku laboratuvarında bir bayan üniversite öğrencisine ait olan tipik gece uykusu kayıtlarını gözden geçirelim (Kuşkusuz, bir istisna dışında bir erkekten de aynı sonuçlar elde edilebilir, ancak bu istisnaya daha sonra değinilecektir). Araştırmacı elektrotları yerleştirdikten sonra ışıkları kapatır ve kapıyı örter. Uykusunun gelmesinden hemen sonra, deneğimiz neokortikal nöronlarda ortaya çıkan ateşlenmenin daha senkronize hale geldiğini gösteren **teta aktivitesi** (3.5-7.5 Hz) ile karakterize 1. evre uykusuna girer. Bu evre uyanıklık ile uyku arasında bir geçiş sağlar; bu gönüllünün göz kapaklarını izlediğimizde zaman zaman yavaşça açılıp kapandığını ve gözlerinin yukarı ve aşağı hareket ettiğini görürüz (Bkz. *Şekil 8.2.*). Yaklaşık 10 dakika sonra 2. evre uykusu başlar. Bu evrede görülen EEG örüntüsü genellikle düzensizdir ancak bununla birlikte teta aktivitesi, uyku iğcikleri ve K kompleksleri gibi bulgular da ortaya çıkar. Uyku iğcikleri, uykunun 1.—4. evreleri sırasında 2 ila 5 dakikada bir ortaya çıkan 12-14 Hz aralığında kısa süreli dalgalardır. K kompleksleri, uyku iğciklerinin aksine sadece 2. Evre uykusu sırasında aniden ortaya çıkan keskin şekilli dalga benzeri yapılardır. Yaklaşık bir dakikalık aralıklarla spontane olarak ortaya çıkarlar ve bunun yanı sıra bu kompleksler sıklıkla gürültüyle—özellikle de ani ve beklenmedik durumlarda ortaya çıkan seslerle—tetiklenirler. Czisch ve ark. (2004) tarafından gerçekleştirilen bir fonksiyonel MRI çalışmasında, işitsel uyaranlarla tetiklenen K komplekslerinin muhtemelen uyuyan kişinin uyanmasını engelleyen bir baskılayıcı mekanizma sonucunda ortaya

Elektromiyogram (EMG): Bir kas içine ya da üzerine yerleştirilen bir elektrot sayesinde kaydedilen bir elektriksel potansiyel.

Elektro-okülogram (EOG): Gözlerin etrafında bulunan cilt üzerine yerleştirilen elektrotların ortalamaları alınarak kaydedilen bir elektriksel potansiyel; sayesinde göz hareketleri saptanır.

Alfa aktivitesi: 8-12 Hz aralığında düz elektriksel aktivite; genellikle gevşeme halinde ortaya çıkarlar.

Beta aktivitesi: 13-30 Hz aralığında düzensiz elektriksel aktivite; genellikle uyanıklık durumunda ortaya çıkarlar.

Teta aktivitesi: Yavaş dalga uykusunun erken dönemlerinde ve REM uykusunda ortaya çıkan 3.5—7.5 Hz arasında EEG aktivitesi.

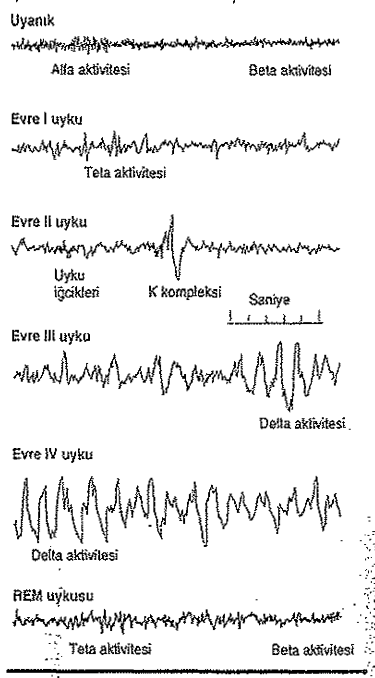
çıktıkları gösterilmiştir. K kompleksinin uykunun derin safhalarında görülen delta dalgalarının habercisi oldukları düşünülmektedir (Bkz. *Şekil 8.2.*).

Deneğimiz şu anda mışıl mışıl uyumaktadır; ancak bu sırada uyandırılırsa hiç uykuya dalmadığından bahsedebilir. Bu durum sıklıkla gecenin erken saatlerinde hemşireler tarafından gürültülü bir biçimde horlayan hastaların (muhtemelen uyku ilacı vermek için) uyandırılması sonrasında hastalar tarafından bildirilmekle birlikte, bu hastalar hiç uyumadıkları konusunda genelde oldukça ısrarcı davranırlar. Yaklaşık 15 dakika sonra deneğimiz yüksek amplitüdlü delta aktivitesiyle karakterize olan 3. Evre uykuya girer [(3.5 Hz'den daha yavaştır.) (Bkz. *Şekil 8.2.*)]. 3. Evre ile 4. Evre arasında kesin bir ayrım yapmak zordur; 3. Evre yüzde 20-50 arası delta aktivitesi gösterirken, 4. Evre yüzde 50'den fazla bir delta aktivitesine sahiptir. 3. Evre ve 4. Evre sırasında yavaş-dalga EEG aktivitesinin baskın olması nedeniyle sıklıkla her ikisine birden yavaş-dalga uykusu adı verilir (Bkz. *Şekil 8.2.*).

Uykunun başlamasından yaklaşık 90 dakika sonra (ve 4. Evre uykusunun başlamasından yaklaşık 45 dakika sonra), deneğimizden elde edilen fizyolojik kayıtlarda bir dizi ani değişiklikler ortaya çıkar. EEG aniden 1. Evre uykusuna oldukça benzer bir biçimde bir miktar teta dalgalarıyla birlikte desenkronize hale gelmeye başlar (Bkz. *Şekil 8.2.*). Bunun yanı sıra, kapalı durumdaki göz kapaklarının altında gözlerinin hızlı bir biçimde yukarı aşağı hareket ettiğini fark ederiz. Bu aktiviteyi gözlerinin etrafındaki cilt dokusuna yerleştirilmiş olan elektrotlardan elde edilen EOG kaydıyla, ya da kapalı durumdaki göz kapaklarının altında korneanın yaratmış olduğu şişkinliğe doğrudan bakarak gözlemleyebiliriz. Aynı zamanda EMG'nin sessizleştiğini ve bununla eş zamanlı bir biçimde kas tonusunun oldukça derin bir biçimde kaybolduğunu olduğunu da fark ederiz. Arada sırada ortaya çıkan seğirmeler bir yana, yapılan fizyolojik çalışmalarda aslında kişinin REM uykusu sırasında paralize olduğu gösterilmiştir. Oldukça özgün olan bu uykü evresi daha önce görmüş olduğumuz sessiz uykuya kıyasla oldukça farklıdır. Bu evreye genellikle REM uykusu adı verilir (içerdiği karakteristik hızlı göz hareketleri nedeniyle-rapid eye movements).

ŞEKİL 8.2

Uyku Evrelerini Gösteren EEG Kaydı



Kaynak: Horne, J.A. Neden Uyuruz: İnsanlarda ve Diğer Memelilerde Uyku İşlevleri. Oxford, İngiltere: Oxford Üniversitesi Matbaası. İzin alınarak basılmıştır.

4. Evre uykunun en derin evresidir; kişi ancak yüksek ses nedeniyle uyandırılabilir ve uyandığı sırada konfüze bir halde olup uyku sersemliğindedir. REM sırasında kişi seslere herhangi bir tepki vermeyebilir ancak isminin söylenmesi gibi kişi için anlamlı uyaranlarla kolayca uyandırılabilir. Bunun yanı sıra, kişi REM uykusundan uyandırıldıktan bir süre sonra tamamen aşık ve dikkatini verebilir bir haldedir.

Gönüllüyü REM esnasında uyandırıp neler yaşadığını kendisine sormamız halinde bize büyük olasılıkla o sırada rüya gördüğünden bahsedecektir. REM uykusunda görülen rüyalar genellikle olayların birbirine bağlantılı olduğu ilerleyici ve öyküsel bir içeriğe sahiptirler. Yavaş-dalga uykusu sırasında uyandırıp rüya görüp görmediğini sorduğumuzda ise büyük olasılıkla "Hayır" yanıtı alırız. Ancak daha dikkatli bir biçimde sorguladığımızda bu kişi bize bir düşüncenin, bir imajın ya da bazı duyguların varlığından söz edecektir.

Gecenin geri kalanında REM ve non-REM periyodları birbirini izlemeye devam ederler. 20-30 dakika arası süren bir REM uykusundan oluşan her bir döngünün toplam süresi yaklaşık 90 dakikadır. Dolayısıyla 8-saatlik bir uykuda yaklaşık dört ya da beş REM uykusu periyodu yaşanır. Şekil 8.3'te tipik bir gece uykusuna ait bir grafik gösterilmektedir. Dikey eksende kaydedilen EEG aktivitesi gösterilmiştir; dolayısıyla benzer EEG örüntülerine sahip olmaları nedeniyle REM ile 1. Evre uykusu aynı hat üzerinde yerleşmişlerdir. Yavaş-dalga uykusunun (3. Evre ve 4. Evre) çoğunlukla gecenin ilk yarısında ortaya çıktığına dikkat edin. Gecenin ikinci yarısında non-REM uykularının 2. Evre içeriği daha fazla olup REM uykusu daha uzundur (yatay çubuklar halinde gösterilmiştir) (Bkz. *Şekil 8.3.*)].

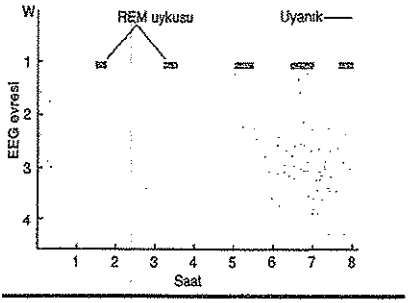
Delta aktivitesi: 4 Hz'den daha kısa düzenli senkronize elektriksel aktivite; yavaş-dalga uykusunun derin evrelerinde ortaya çıkar.

Yavaş-dalga uykusu: Derin evreleri sırasında görülen senkronize EEG aktivitesiyle karakterize non-REM uykusu.

REM uykusu: Rüyaların, hızlı göz hareketlerinin ve kas paralizinin ortaya çıktığı ve desenkronize bir EEG aktivitesinin görüldüğü uyku evresi.

ŞEKİL 8.3

Bir Gece Uykusu Sırasında Ortaya Çıkan Uyku Evreleri: Bu tipik uyku örüntüsünde koyu mavi boyalı kısımlar REM uykusunu belirtmektedir.



Görmüş olduğumuz gibi, REM uykusu sırasında paralize bir hale geliriz; bu sırada spinal ve kraniyal motor nöronların çoğu kuvvetli bir baskılamaya uğrarlar. (Tabi ki solunum ve göz hareketlerini kontrol edenler hariç). Bu sırada beyin oldukça aktif olup Serebral kan akımında ve oksijen tüketiminde artış görülür. Bunun yanı sıra, çoğu REM uykusu evresinde erkeklerde en azından kısmen de olsa penis ereksiyonu, kadınlarda ise vajinal sekresyonda artış gözlenir. Buna rağmen, Fisher, Gross ve Zuch (1965) adındaki araştırmacıların yaptıkları araştırmalarda, erkeklerde ortaya çıkan genital değişikliklerin rüyanın seksüel içerikte olup olmamasıyla bir ilgisinin bulunmadığı gösterilmiştir (Kuşkusuz insanlar açık seçik ve seksüel içerikli rüyalar görebilirler. Erkeklerde bazı rüyalar ejekülasyonla sonlanabilir—bunlara noktürnal emisyonlar ya da "ıslak rüyalar" adı verilir. Bazen kadınlarda da uykuda orgazm görülebilir).

REM uykusu sırasında görülen penis ereksiyonlarının seksüel uyarandan bağımsız olmaları nedeniyle, klinikte bu bulgu impotans nedenlerinin araştırılması için kullanılmıştır (Karacan, Salis ve Williams, 1978; Singer ve Weiner, 1996). Penis çevresini ölçen bir alet yerleştirilerek laboratuvar şartlarında denek uyutulur. REM uykusu sırasında penis büyümesi gözlenirse, kişideki ereksiyon yetersizliğinin sinir hasarı ya da dolaşım bozukluğu gibi fizyolojik problemlerle bir ilişkisinin olmadığı kanısına varılır (Bir nörolog bana aynı bilgiyi elde etmenin daha kolay bir yolundan bahsetmişti: Hasta bir posta pulu şeridini alır ve bunları ıslatıktan sonra yatağa girmeden önce bunları penisinin etrafına yerleştirir. Sabah uyandığı sırada posta pullarının birbirinden ayrılıp ayrılmadığını kontrol eder).

REM ile yavaş-dalga uykusu arasındaki önemli farklar *Tablo 8.1'de* listelenmiştir.

REM Uykusu	Yavaş-Dalga Uykusu
Desenkronize EEG örüntüsü (hızlı, düzensiz dalgalar)	Senkronize EEG örüntüsü (yavaş dalgalar)
Kas tonusunun kaybı	Orta düzeyde kas tonusu
Hızlı göz hareketleri	Yavaş ya da yok
Penis ereksiyon ya da vajinal sekresyon	Genital aktivite yok
Rüyalar	

Ara Özet

Uykunun Fizyolojik ve Davranışsal Açıdan Tanımı

Uyku, genellikle bir davranış gibi değil, bir durum gibi algılanır. 1. ve 4. evreleri kapsayan non-REM uykusunu belirleyen EEG aktivitesidir. Yavaş-dalga uykusunu oluşturan iki evre (3. ve 4. Evre) tüm evreler içinde en derin olanlardır. Uyanıklık durumunda desenkronize beta aktivitesi (13-30 Hz) gözlenirken; gevşeme ve mahmurluk halinde alfa aktivitesi ortaya çıkar (8-12 Hz); 1. Evre uykusunda değişken alfa aktivitesi periyodları, düzensiz hızlı aktiviteler ile teta aktivitesi (3.5-7.5 Hz) gözlenir; 2. Evre uykusunda EEG'de alfa aktivitesi yoktur, ancak bu evrede uyku iğcikleri (kısa süreli 12-14 Hz'lik aktivite periyodları) ile birlikte arada sırada K kompleksleri gözlenir; 3. Evre uykusunda yüzde 20-50 arasında delta aktivitesi (3.5 Hz'den düşük) gözlenirken; 4. Evre uykusundaki delta aktivitesi yüzde 50'den fazladır. Uykunun başlamasından yaklaşık 90 dakika sonra REM uykusu başlar. REM ile yavaş-dalga uykusu döngüleri yaklaşık 90 dakika süren periyodlarla birbirini izlerler.

REM uykusunda hızlı göz hareketleri, desenkronize bir EEG, dış uyaranlara duyarlılık, kas paralizisi, genital aktivite ve rüyalar gözlenir. Yavaş-dalga uykusunda da zihinsel aktivite devam eder ancak öyküsel tarzdaki rüyalar çoğunlukla REM uykusunda ortaya çıkarlar.

Düşünmeye Yönelik

1. Hiç şimdiye kadar sessizce dinlendiğiniz bir sırada, birdenbire birisinin size aslında uyuduğunuzu, çünkü bir yandan horladığınızı söyledi-

ği oldu mu? Bu kişilere inandınız mı? Yoksa uyanık olduğunuza emin miydiniz? Aslında 1. Evre uykusuna girmiş olabilir misiniz?

2. Rüya görmenin bizim için faydası nedir? Bazı araştırmacılar rüya içeriğinin önemli olmadığına; asıl önemli olanın REM uykusunun kendisi olduğuna inanırlar. Diğerleriyse rüya içeriğinin de oldukça önemli olduğu kanısındadırlar. Bunun yanı sıra bazı araştırmacılar, gördüğümüz rüyayı hatırlamamız halinde rüyanın tüm işlevlerini yerine getirdiğine de inanırlar. Bazıları da rüyanın hatırlanmasının yararlı olduğunu, çünkü rüyaların bize problemlerimizle ilgili bir takım iç görüler kazandırabileceklerini düşünmektedirler.
3. Bazı insanlar rüyalarını "kontrol" edebildiklerini, rüya sırasında karşılanna çıkabilecekleri tahmin edebildiklerini ve rüya içerisinde pasif olmadıklarını bildirmektedirler. Siz hiç böyle bir deneyim yaşadınız mı? Hiç şimdiye kadar olup bitenin farkında olduğunuz "duru" bir rüyanız oldu mu?

Uyku Bozuklukları

Yaşamımızın üçte birini uykuda geçiriyor olmamız nedeniyle uyku bozukluklarının yaşam kalitemiz üzerine gösterdiği etkiler oldukça önemlidir. Bunun yanı sıra, bu bozukluklar uyanık olduğumuz sırada sahip olduğumuz duygularımızı da etkilerler.

İnsomnia

Toplumda bireylerin yaklaşık yüzde 25'inin arada sırada, yüzde 9'unun ise sürekli insomnia yaşadığı bildirilmektedir (Ancoli-Israel ve Roth, 1999), ancak öte yandan insomnia tanımını yaparken oldukça dikkatli olmamız gerektiğini de unutmayalım. Birincisi, tüm insanlara uyan tek bir insomnia tanımı yoktur. İhtiyaç duyulan uyku miktarı kişiden kişiye oldukça fazla miktarda değişkenlik gösterir. Daha kısa süre uyuyan bir kişi için 5 saat yeterli olurken; uyku süresi daha uzun olan bir kişi 10 saatlik bir uyku sonrasında bile kendisini halen dinlenmemiş hissedebilir. İnsomnia tanımı yapılırken kişinin bireysel uyku ihtiyacı göz önünde tutulmalıdır.

İnsomnianın tanımı açısından göz önünde bulundurulması gereken ikinci bir konu da kişilerin güvenilir olmayan kendi-bildirimleridir. Uyku ilacı kullanan çoğu hastaya ilaç tedavisine hastaların kendi bildirimleri doğrultusunda başlanmaktadır. Hastaların geceleri az uyuduklarını bildirmeleri üzerine klinisyen tarafından ilaç reçete edilir. Bir gece boyunca laboratuvarda gözlenen hasta sayısı oldukça azdır; dolayısıyla klinisyenlerin doğrudan varlığı kanıtlanmadan tedaviye başladıkları birkaç tıbbi problemden birisi de insomniadır. Bunun yanı sıra, insomniadan şikayet eden insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda aslında bunların büyük çoğunluğunun uyudukları süreyi azımsadıkları da gösterilmiştir.

Uzun yıllar boyunca ilaçla uyku tedavisinin hedefi insanların uykuya dalmalarını sağlamak olmuş, öte yandan ilaç şirketleri tarafından bir takım potansiyel ilaçların üretilmesi de bu hedefe yoğunlaşmayı arttırmıştır. Bununla birlikte, ilaçla uyku tedavisinde ulaşılması gereken asıl amacın kişinin bir sonraki güne kendini zinde hissetmesi olması gerekir. İlaç tedavisiyle insanlar uyutulsa dahi, bir sonraki gün mahmurluk ve konsantrasyon güçlüğü varsa bu ilacın kullanılmaması daha hayırlıdır. Aslında geçmişte insomnia tedavisinde kullanılmış olan birçok ilaç bu tür etkiler göstermişlerdir. Daha yakın bir dönemde, araştırmacılar doğru bir ilaç değerlendirmesinin bir sonraki gün uyanık haldeyken yapılması gerektiğinin farkına varmışlar ve "sersemlik-yaratmayan" ilaçlar geliştirilmiştir (Hajak ve ark., 1995; Ramakrishnan ve Scheid, 2007).

Uyuyamama ile nefes alamamanın birlikte görüldüğü özel bir insomnia türü de vardır. Uyku apnesi olarak adlandırılan bu hastalığın görüldüğü kişilerin uykuya daldıktan bir süre sonra solunumları kesilir. (İnsanların tamamına yakınında, özellikle de horlayan kişilerde arada sırada uyku apne epizodları ortaya çıkar ancak bunlar uykuyu bölecek miktarda değillerdir). Bir uyku apne periyodu esnasında kandaki karbondioksit düzeyinin artmasının kemoreseptörleri (belirli bazı kimyasalları tespit edebilen nöronlar) uyarması sonucunda kişi hava açlığı içinde uyanır. Kan oksijen düzeyinin normale dönmesiyle birlikte kişi uykuya dalar ve böylece bu döngü tekrar başlar. Uykunun bölünüyor olması nedeniyle bu kişiler gün boyunca kendilerini uykulu ve yorgun hissederler. Neyse ki, çoğu uyku apnevakasında asıl nedenin havayolu

Uyku apnesi: Uyku sırasında solunumun durması.

obstrüksiyonu olması, bu durumun cerrahi girişimle düzeltilmesini ya da basınçlı hava yardımıyla havayolunu açık tutan bir cihazla en azından hafifletilmesini mümkün kılar.(Sher, 1990; Piccirillo, Duntley ve Schotland, 2000).

Narkolepsi

Narkolepsi (narke "uyuşukluk", lepsis "nöbet" anlamındadır), uygunsuz zamanlarda uykuya dalma (ya da diğer bileşenlerin varlığı) ile giden bir nörolojik hastalıktır. Bu hastalığın belirtilerini tarif ederken uyku hakkında edindiğimiz bilgilerden yararlanacağız. Narkolepsinin önde gelen belirtisi uyku atağıdır. Narkoleptik uyku atağı, genellikle sıkıcı, ve monoton koşullar altında ortaya çıkan, ancak bununla birlikte herhangi bir anda da kendini gösterebilen karşı konulamaz düzeyde uyku isteğinin olması olarak tanımlanır. Uyku normal bir uykuya oldukça benzer genellikle 2-5 dakika sürer. Kişi genelde dinlenmiş olarak uyanır.

Diğer bir narkolepsi belirtisi de—ki aslında en çarpıcı olanı da budur—**kataplekstir** (kata "aşağı", pleksis "inme" anlamına gelir). Kataplektik bir atak sırasında kişide çeşitli düzeylerde kas güçsüzlükleri ortaya çıkar. Bazı durumlarda kişi tamamen paralize bir hale gelerek yere yığılır. Kişi birkaç saniyeden dakikalara kadar varabilen bir süre boyunca yerde *"tamamen bilinci açık"* bir şekilde yatar. Aslında yaşanan bu durum, REM uykusuna ait unsurlardan birisi olan kas paralizisin uygunsuz bir zamanda ortaya çıkmasından başka bir şey değildir. Daha önceden de görmüş olduğumuz gibi, bu kas tonusundaki kaybın nedeni spinal kordtaki motor nöronların aşırı baskılamaya uğramalarıdır. Bu durumun uyanma esnasında yaşanması halinde kişi kas kontrolünü kaybeder (REM uykusunda olduğu gibi, kişi nefes almaya ve göz hareketlerini kontrol etmeye devam eder).

Kataplexi ile narkoleptik uyku atağı birbirinden oldukça farklıdırlar; kataplexi genellikle kişinin güçlü duygusal reaksiyonlar yaşaması ya da özellikle beklemediği bir anda aniden fiziksel efor sarf etmesi halinde tetiklenir. Kahkaha atmak, sinirlenmek ya da aniden fırlatılan bir objeyi yakalamaya çalışmak kataplektik bir atağı tetikleyebilir. Guilleminault, Wilson ve Dement (1974) adlı araştırmacılar, kataplexisi olmayan insanların bile yoğun bir kahkaha sonrasında kas gücü kaybı yaşabileceklerini belirtmişlerdir (sanırım gülmekten kırılıp geçmek deyimiyle ifade edilmek istenen de budur). Kataplexinin ortaya çıktığı durumlar arasında çocuğunu susturmak ya da seks yapmak sayılabilir (paralizi için yanlış bir zaman!). Bu bölümün başında bahsedilen kişi olan Michael, ilk kataplexi atağını çalıştığı işyeri yöneticilerine sunum yaparken yaşamıştı. Wise (2004), narkolepsi hastalarının güçlü duygusal uyarılar oluşturabilecek durumlardan sıklıkla kaçındıklarını, çünkü bu tür duyguların kataplexi atakları tetikleyebildiğinin farkında olduklarını belirtmiştir.

REM uykusu paralizisi bazen de herhangi fiziksel bir tehlikenin olmadığı bir sırada kişi uyanırken ortaya çıkabilmektedir—yani kişinin henüz yatağa girdiği bir sırada, normal uykudan hemen önce ya da sonra. Uyku başlangıcının hemen öncesinde ya da sabah saatlerinde uyanmadan hemen önce kişinin hareket edememesi ile karakterize bu narkolepsi belirtisine uyku paralizisi adı verilir. Kişiye dokunulması ya da adının çağrılması ile kişinin uyku paralizisinden kurtulması mümkündür. Bazen, REM uykusunun zihinsel bileşenleri uyku paralizisine eklenebilirler; yani kişi paralize ve uyanık bir halde yatarken aynı zamanda rüya da görebilir. **Hipnogojik halüsinasyonlar** adı verilen bu epizodlar sıklıkla korkutucu hatta ürpertici bir içeriğe sahiptirler (*Hipnogojik* terimi Yunanca *hypnos*, "uyku" ve *agogos* "başı çekmek" kelimelerinden türetilmiştir). Hatırlarsanız, hipnogojik bir halüsinasyon esnasında Michael eski oda arkadaşının kendisine bir çekiçle saldıracağını düşünmüştü.

Narkolepsi hastaları sıklıkla uyanık kalmada zorluk yaşarlar. Ayrıca bu hastalar uyanıkken araya bazı REM uykusu safhaları girebilir. Bunun yanı sıra, normal bir gece uykusunda olması gereken yavaş-dalga uykusunu atlayıp doğrudan REM uykusuna girerler. Bu hastalar araya giren uyanıklık periyodlarının olduğu parçalı bir uyku uyurlar.

Neyse ki, insanlarda narkolepsi nadir görülen bir hastalık olup, insidansı yaklaşık 2000 insanda birdir. Bu kalıtsal bozukluğun kromozom 6 üzerinde yer alan bir genle ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte, bilinmeyen çevre koşullarının da etkisi büyüktür (Mignot, 1998; Mahowald ve Schenck, 2005; Nishino, 2007).

Narkolepsi: Karşı konulamayan uyku atakları, kataplexi, uyku paralizi ve hipnogojik halüsinasyonlarla karakterize bir uyku bozukluğu.

Uyku atağı: Bir narkolepsi belirtisi; kişinin daha sonrasında kendini dinlenmiş olarak hissettiği ancak karşı koyamadığı aşırı derecede uyku isteği.

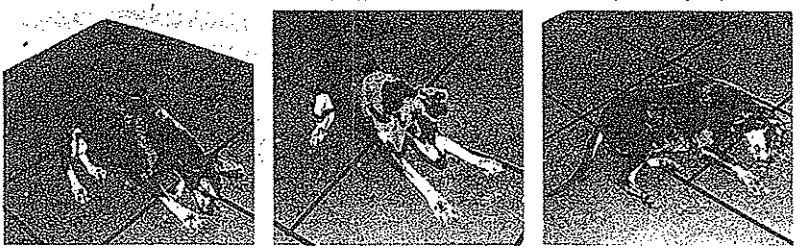
Kataplexi: Bir narkolepsi (uyku felci) semptomudur, uyku anında tamamı ile felç durumu ortaya çıkar.

Uyku paralizisi: Bir narkolepsi belirtisi; kişinin uykuya dalmadan önce yaşadığı paralizi durumu.

Hipnogojik halüsinasyon: Bir narkolepsi belirtisi; kişinin uykuya dalmadan önce ortaya çıkan canlı rüyalar; uyku paralizisi ile birlikte görülür.

ŞEKİL 8.4

Kataplektik Atak Geçiren Bir Köpek: Bu atak, köpeğin yerde bir parça yiyecek bulması ve heyecanlanması sonrasında tetiklenmiştir. (a) Köpek yiyeceği kokluyor. (b) Kaslar gevşemeye başlıyor. (c) Köpek REM uykusu ile birlikte geçici bir paraliziye uğramış durumdadır.



(a) (b) (c)

Sleep Disorders Foundation, Stanford University.

Yıllar önce araştırmacılar narkoleptik köpek türleri üzerine bir araştırma başlatmışlardır. Kanin narkolepsisine neden olan durumların keşfedilmesinin insan narkolepsisine de ışık tutabileceği düşünülmüştür (Bkz. *Şekil 8.4.*). Lin ve ark. (1999), spesifik bir gen mutasyonunun kanin narkolepsisinden sorumlu olduğunu bulmuşlardır. Bu gen sayesinde üretilen peptid nörotransmittere bazı araştırmacılar *hipokretin*, bazıları da *oreksin* adını vermişlerdir. "Hipokretin" kelimesi bu peptidi salgılayan bütün nöron gövdelerinin lateral hipotalamusta bulunmaları nedeniyle ortaya çıkmıştır. "Oreksin" kelimesi ise bu peptidin iştah ve metabolizma üzerine önemli bir rolünün olması nedeniyle kullanılmıştır (*Oreksis* Yunanca "iştah" anlamına gelir). Çoğu araştırmacının oreksin kelimesini kullanması nedeniyle ben de bu terimi kullanacağım. İki oreksin reseptörü vardır. Lin ve arkadaşları kanin köpeklerinde narkolepsiden sorumlu olan mutasyonun oreksin B reseptörünü de içerdiğini keşfetmişlerdir.

Chemilli ve ark. (1999), farelerde oreksin geni için bir hedef mutasyon oluşturmuşlar ve bu hayvanların narkolepsi belirtileri gösterdiklerini saptamışlardır. İnsanlarda görülen narkolepsiye benzer bir biçimde bu hayvanlar da doğrudan REM uykusuna girmişler ve uyanık oldukları zamanlarda da kataplepsi periyodları göstermişlerdir (Narkoleptik köpekler, fareler ve insanlara ait video görüntülerine *Mypsychkit 8.1, Narkolepsi* kısmından ulaşabilirsiniz). Gerashcenko ve ark. (2001, 2003), sadece oreksinerjik nöronları hedef alan bir toksin geliştirip, bu toksini sıçanlara uygulamışlardır. Oreksin sisteminin yıkımı sonucunda narkolepsi belirtileri ortaya çıkmıştır.

mypsychkit

Animasyon 8.1
Narkolepsi

İnsanlarda narkolepsinin kalıtsal bir otoimmün bozukluk nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (Nishino ve ark, 2000). Narkoleptik hastaların çoğu oreksinerjik nöronlara sahip olarak doğmalarına rağmen, immün sistemin ergenlik döneminde bu nöronlara saldırması nedeniyle narkolepsi belirtileri bu yaşlarda ortaya çıkar.

Narkolepsi belirtilerinin ilaçla tedavisi mümkündür. Uyku atakları, bir katekolamin agonisti olan metilfenidat (Ritalin) gibi stimülanlarla (merkezi sistemini uyarıcı ilaçlarla) azaltılabilir (Vgontzas ve Kales, 1999). REM uyku fenomeni ise (kataplepsi, uyku paralizisi ve hipnogojik halüsinasyonlar), hem serotonerjik hem de noradrenerjik aktivite gösterebilen geleneksel antidepresanlarla tedavi edilebilir (Mitler, 1994; Hublin, 1996). Daha yakın bir dönemde, beyinde etkinlik gösterdiği bölge konusunda henüz bir netlik kazanmamış olan modafinil adı verilen bir ilaç narkolepsi tedavisinde yerini almıştır [(Fry, 1998; Nishino, 2007) (Giriş kısmında bahsedilen Michael bu ilacı kullanıyor)].

Oreksinerjik nöronların diğer beyin bölgeleriyle olan ilişkilerinden bu bölümde daha sonra bahsedilecektir.

Oreksin: Hücre gövdeleri hipotalamusta yerleşim gösteren nöronlar tarafından üretilen ve aynı zamanda hipokretin olarak da bilinen bir peptid; yıkımı sonucunda narkolepsi ortaya çıkar.

REM Uykusu Davranış Bozukluğu

Uzun yıllar önce, Schenk ve ark. (1986), ilginç bir bozukluğun varlığından bahsetmişlerdir: **REM uykusu davranış bozukluğu.** Bildiğiniz gibi, REM uykusuna paralizi eşlik eder. REM uykusu sırasında motor korteks ile subkortikal motor sistemlerin oldukça aktif olmalarına rağmen, insanlar bu esnada hareket edemezler (McCarley ve Hobson, 1979).

İnsanların rüya sırasında paralizi yaşamalarının altında aslında gördükleri rüyaya uygun bir biçimde hareket etme isteğinin yattığı düşünülmüştür. REM uykusu davranış bozukluğu gösteren insanların davranışları gördükleri rüyalarla bağlantılıdır. Aşağıdaki vakayı beraberce gözden geçirelim:

> Rüyamda Amerikan futbolu oynayan bir orta saha oyuncusuydum. Oyun kurucusunun topu merkezde ele geçirip yana dönerek bana doğru topu atması sonrasında son çizgiye gitmek ve rakip oyuncunun topu çalmasını engellemek zorundaydım—bu gördüklerim bana oldukça canlı ve gerçekçi geliyordu—birden karşıma 280-paund ağırlığında bir rakibin dikilmesi üzerine Amerikan futbolu kurallarına uygun bir biçimde rakibimi omuzlayıp yolumdan çekilmesini sağlamak istedim. Kendime geldiğimce şifonyerin önünde durmuş ve bir yandan kambalarını, aynalarını ve şifonyerde ne varsa tekmeliyor, bir yandan da kafamı duvara vurup, şifonyere düz atıyordum (Schenck ve ark., 1986, sf. 294).

Narkolepside olduğu gibi, REM uykusu davranış bozukluğunun da en azından bir kısım genetik bileşeninin olması bu hastalığın nörodejeneratif bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (Schenck, Hurwitz ve Mahowald, 1993). Genellikle daha iyi bilinen bir nörodejeneratif hastalık olan Parkinson ile bağlantılıdır (Boeve ve ark., 2007). REM uykusu davranış bozukluğunda kataplekside görülenlerin tersi belirtiler vardır; REM uykusu davranış bozukluğunda, kataplekside görülen REM uykusu dışında bir paralizi varlığından çok REM uykusu sırasında paralize olma yetersizliği vardır. Tahmin edeceğiniz gibi, kataplekside belirtilerinin tedavisinde kullanılan ilaçlar REM uykusu davranış bozukluğunun belirtilerini arttırırlar (Schenck ve Mahowald, 1992). REM uykusu davranış bozukluğu genellikle bir benzodiazepin olan klonazepam ile tedavi edilir (Schenck, Hurwitz ve Mahowald, 1993).

Yavaş-Dalga Uykusu İle Bağlantılı Bozukluklar

Yavaş-dalga uykusunda, özellikle de en derin fazı olan 4. evrede bazı uygunsuz davranışlar ortaya çıkar. Bunlar arasında yatak ıslatma *(noktürnal enürezis)*, uykuda yürüme *(somnambulizm)* ve gece terörleri *(pavor nokturnus)* vardır. Bunların her üçü de sıklıkla çocuklarda karşılaşılan durumlardır. Yatak ıslatma davranışı, yatak çarşafında ilk birkaç damlayla birlikte zil çalmasını sağlayan bazı özel elektronik devrelerin kullanılması gibi alıştırma yöntemleri ile sıklıkla tedavi edilebilir. Gece terörleri sırasında çığlık atma, titreme, nabızda hızlanma gibi bulgular ortaya çıkar ve çocuk o sırada yaşadıklarını genelde hatırlamaz. Çocuğun büyümesiyle birlikte gece terörleri ve somnambulizm kendi kendine iyileşir. Bu durumlardan hiçbirisinin REM uykusuyla bir bağlantısı yoktur; uykusunda yürüyen kişi gördüğü bir rüyaya göre hareket etmiyordur. Özellikle erişkinlikte ortaya çıkan uykuda yürüme bozukluğunda genetik bir yatkınlığın olma ihtimali artar (Hublin ve ark., 1997).

Bazen insanlar uykuda yürüme sırasında karmaşık davranışlar sergileyebilirler. Aşağıdaki vakaları gözden geçirelim:

REM uykusu davranış bozukluğu: Kişinin REM uykusu sırasında paralize olmadığı ve rüyaları doğrultusunda hareket ettiği bir nörolojik bozukluk.

> Bir gece Ed weber kanepede kestirirken uyanmış ve yarım-galonluk bir damla çikolatalı dondurmayı silip süpürdükten sonra tekrar uykuya dalmıştı. Bir saat sonra uyandığında kansına dondurmayı kesinlikle başka birisinin yemiş olduğunu iddia etmişti.

Televizyon şovunda konuğu Montel Williams... izleyenlere buzdolabındaki çiğ besinlerin kayboldu-ğunu belirtmiş ve eklemişti: "Sabah uyandığımda bir paket tavuk parçasının ısırılmış olduğunu fark ediyorum. Bir pound kadar but ya da sucuk alıyorum ve sabah uyandığımda yediğimi hatırlamak bir yana "kim benim öğle yemeği çaldı" diye soruyorum?!" (Boodman, 2004, s. HE01).

Schenk ve ark. (1991), uykuda yeme davranışına sahip on dokuz vaka bildirmiş ve bu bozukluğa uykuyla-ilişkili yeme bozukluğu adını vermişlerdir. Hastaların yaklaşık yarısı gece yeme davranışı yüzünden aşırı kilolu bir hale gelmişti. Hastalar uykuda yemek yediklerinin farkına vardıktan sonra besinlerini kilitli tutmak ya da buzdolabını açtıklarında alarm çalmasını sağlayacak düzenekler uygulamak gibi davranışlar sergilemişlerdi.

Uykuyla-ilişkili yeme bozukluğu sıklıkla dopaminerjik agonistlere, anksiyolitiklere ya da antianksiyete ilaçlara iyi yanıt verir. Bu bozukluğa sahip bireylerin ailelerinde nokturnal yeme davranışı görülme sıklığının artmış olması da kalıtımın bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (De Ocampo ve ark., 2002). Öncül kanıtlar nokturnal yemenin insomnia tedavisinde kullanılan bazı uyku ilaçları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Morgenthaler ve Silber, 2002; Najjar, 2007).

Ara Özet

Uyku Bozuklukları

İstedikleri kadar uyku uyuyamadığını belirten çoğu insan insomnia yaşadığına inanıyor olsa da, insomnia aslında bir hastalık değildir. Depresyon, mani, ağrı, hastalık gibi durumların yanı sıra mutluluk verici bir olayın beklentisi içinde olma halinde bile insomnia ortaya çıkabilir. Bazen insomnianın nedeni uyku apnesi olabilir ki böyle bir durumda bu hastalar cerrahi ya da basınçlı hava maskesi gibi yöntemlerden fayda görürler.

Narkolepsi dört belirtiyle karakterize bir bozukluktur. Uyku atağı birkaç dakika süren karşı konulamaz bir uyku isteği şeklinde kendini gösterir. Kataplexsi, kişinin bilincinin açık olduğu ani bir paralizi gelişmesidir. Uyku paralizisi kataplexsiye benzer ancak uykudan hemen önce ya da uyanma sırasında ortaya çıkmasıyla farklılık gösterir. Hipnogojik halüsinasyonlar gece uykusuna dalmadan önce uyku paralizisi ile birlikte ortaya çıkan rüyalardır. Uyku atakları amfetamin gibi stimülanlarla tedavi edilirken, diğer belirtilerin tedavisinde serotonin agonistleri kullanılır. Narkoleptik köpeklerde ve insanlara yapılan çalışmalarda, bu bozukluğun oreksin adı verilen (aynı zamanda hipokretin olarak da bilinen) bir nöropeptidin salgılanmasını sağlayan nöral sistemdeki bozukluklar nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir. REM uykusu davranış bozukluğu REM sırasında paralizi oluşmasını sağlayan beyin mekanizmalarının hasarı sonucu ortaya çıkan bir nörodejeneratif hastalıktır. Sonuç olarak hasta rüyalarına uygun bir biçimde davranmaya başlar.

Yavaş dalga uykusu sırasında, özellikle 4. evrede bazı insanlarda yatak ıslatma (nokturnal enürezis), uykuda yürüme (somnambulizm) ya da gece terörleri (pavor nokturnus) gibi durumlar ortaya çıkar. Bu problemler çocuklarda daha yaygın görünmekle birlikte yaşla beraber kaybolurlar. Uykuyla ilişkili yeme bozukluğuna sahip kişilerde ise uykuda yürüme ile birlikte besin arama davranışı ve tüketimi görülür.

Düşündüren Sorular

Geceyi bir arkadaşınızın evinde geçirdiğinizi ve gece garip sesle uyanarak yataktan çıktığınızı ve arkadaşınızı uykusunda yürürken gördüğünüzü farz edin. Arkadaşınıza bunun bir uykuda yürüme mi yoksa REM uykusu davranış bozukluğu mu olduğunu nasıl anlatırsınız?

Neden Uyuruz?

Hepimiz uyku isteğinin nasıl karşı konulmaz bir istek olduğunu ve uyanık kalmaya çalışmakla birlikte nasıl huzursuz hissettiğimizi biliriz. Şiddetli ağrıların yarattığı etkiler ve solunum gereksinimi dışında, muhtemelen sahip olduğumuz en karşı konulmaz güdülerimizden birisi de uykudur. İnsanlar yemeyi ya da içmeyi reddederek intihar girişiminde bulunabilirler ancak en metanetli insanın bile uyku isteğine karşı koyması mümkün değildir. İnsan ne kadar uğraşırsa uğraşsın eninde sonunda uykuya dalacaktır. Henüz tamamen ortaya konmuş olmasa da, araştırmacılar yavaş-dalga uykusunun başlıca görevinin beynin dinlenmesini sağlamak olduğuna inanmaktadırlar. Öte yandan, yavaş dalga uykusu ile REM uykusunun

Uykuyla-ilişkili yeme bozukluğu: Kişinin yatağından kalkarak uykuda yürüme sırasında yiyecek aradığı ve yeme davranışı gösterdiği, genellikle de ikinci gönü bununla ilgili hiçbir şey hatırlayamadığı bir bozukluk.

farklı öğrenme üplerini tetiklediklerı ve özellikle REM uykusunun beynin gelişimine olumlu katkılar sağladığı düşünülmektedir.

Yavaş-Dalga Uykusunun İşlevleri

Uyku, omurgalılar arasında evrensel bir olgudur. Bildiğimiz kadarıyla tüm memeliler ve kuşlar uyurlar (Durie, 1981). Sürüngenlerin de uyuduğu bilinmekle birlikte, büyük olasılıkla balıkların ve amfibilerin de uykuya benzer bir sessizliğe büründükleri periyodlar yaşarlar. Bununla birlikte, sadece sıcakkanlı omurgalılarda (memeliler ve kuşlar) kas paralizisinin olduğu tam bir REM uykusu gözlenir.

Uyku yaşam için vazgeçilmez bir gereksinimdir. Uykunun var olduğu bazı memeli türlerinin daha iyi bir konumda olmaları bu iddiayı destekler. Örneğin, bazı deniz memelileri sıra dışı bir uyku örüntüsü geliştirmişlerdir: Bu hayvanlarda serebral yarım küreler sırayla uyurlar ve böylece en az bir yarım küre uyanık tutularak hayvanın batması ve boğulması önlenmiş olur. Yırtıcılardan korunmak amacıyla bazı kuşların da (özellikle de yabani ördekler) ters taraftaki gözlerini açık tutacak biçimde yarım kürelerden birisini uyuttukları da bilinmektedir (Rattenborg, Lima ve Amlaner, 1999). Gagalı yunus (*Tursiops truncatus*) ve domuz balığı (*Phocoena phocoena*) da bir seferde bir yarım küresini uyutan hayvanlardır (Mukhametov, 1984). Şekil 8.5'te her iki yarım küreden alınan EEG kayıtları gösterilmektedir; yavaş-dalga uykusunun sol ve sağ yarım kürelerde birbirinden bağımsız bir biçimde ortaya çıktığına dikkat edin (*Bkz. Şekil 8.5.*).

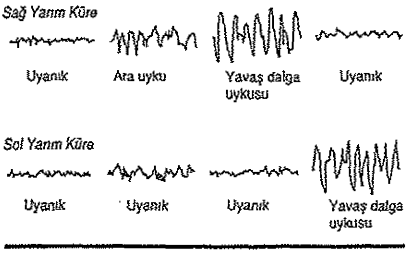
Uyku Yoksunluğunun Etkileri

Bir gece kendimizi uyumamaya zorladığımızda ertesi gün oldukça uykulu bir hale geliriz. Uyku güdüsünün bu denli güçlü olması uykunun hayat için ezlem olduğunun bir göstergesidir. Öyleyse, insanları uykudan yoksun bırakabilmek (deprivasyon) ve hangi işlevlerin bozulduğunu görmek mümkündür. Böylece uykunun ne gibi rollere sahip olduğunu anlayabilmemiz de mümkün olur. Yapılan uyku yoksunluğu çalışmalarında uykunun dinlendirici etkilerinin vücudun geri kalan kısmına kıyasla beyin için çok daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

İnsanlarda gerçekleştirilen uyku çalışmalarında uykunun vücut işlevlerinin normal bir biçimde seyretmesi için gerekli olduğuna dair az sayıda kanıt elde edilmiştir. Horne (1978), uykudan yoksun bırakılan insanların değerlendirildiği elliden fazla deneyi gözden geçirmiştir. Bu çalışmaların çoğunda uyku yoksunluğunun insanların fiziksel yaşamları üzerine bir etkisinin olmadığı bildirilmekle birlikte öte yandan bu çalışmalarda uyku yoksunluğunda ortaya çıkan fizyolojik bir stres yanıtının olduğuna dair bir ipucuna da rastlanmamıştır. Büyük ihtimalle uyku beynin dinlenmesi için gerekli olan bir süreçtir. Uykunun vücudu dinlendirme işlevi dışında bilişsel işlevleri de etkilediği önemli bir gerçektir; uyku yoksunluğu bazı insanlarda algı bozukluklarına, halüsinasyonlara hatta zihin gücü gerektiren işler sırasında konsantrasyon güçlüğüne yol açar.

ŞEKİL 8.5

Bir Yunusta Uyku: Her iki yarım küre birbirinden bağımsız bir biçimde uyuyarak muhtemelen hayvanın tetikte kalması sağlanır.



Uyarlanan kaynak: Mukhametov, L. M., Uyku Mekanizmaları editörler A.A. Borbely ve J.L. Valatx. Münih: Springer-Verlag, 1984.

Yavaş-dalga uykusunun 4. evresinde uyanık haldeki düzeylere kıyasla yaklaşık yüzde 75 oranında hem serebral metabolik hızda hem de serebral kan akımında azalma ortaya çıkar (Sakai ve ark., 1979; Buchsbaum ve ark., 1989; Maquet, 1995). Özellikle uyanıklık sırasında aktivite düzeylerinin en yüksek olduğu bölgelerde, yavaş-dalga uykusu sırasında delta dalgası en yüksek düzeylerine ulaşırken—metabolik aktivite en düşük düzeylere iner. Dolayısıyla, belirli bir beyin bölgesinde yavaş-dalga aktivitesinin olması bu bölgenin dinleniyor olduğunun bir göstergesidir. Davranışsal gözlemlerimizden elde ettiğimiz bilgilere dayanarak, insanların yavaş-dalga uykusu sırasında yoğun uyaranlar dışında uyaranlara tepkisiz olduklarını, uyandırılmaları halinde ise, serebral korteksterinin kapalı olması ve henüz işlevini sürdürebilir düzeyde olmaması nedeniyle mahmur ve konfüze bir halde davrandıklarını biliyoruz.

Bunun yanı sıra, birçok çalışmada bir gece uyuyama sonucunda insanların bilişsel yeteneklerinin bozulduğu gösterilmiştir; bu durum muhtemelen beynin yeterli ve etkin bir işlev göstermesi için uykuya ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (Harrison ve Horne, 1998; 1999). Bu gözlemler bize gerçekten de beynin yavaş-dalga uykusu sırasında dinlendiğini düşündürmektedir.

Bazı talamus kısımlarının hasarı sonucunda genetik geçişli bir hastalık olan **ölümcül ailesel insomnia** ortaya çıkar (Sforza ve ark., 1995; Gallassi ve ark., 1996; Montagna ve ark., 2003). Creutzfeldt-Jakob hastalığı ile bovin spongioform ensefalopati (deli dana hastalığı) ile ilişkili olan bu hastalığın belirtileri arasında dikkat ve bellek bozuklukları; bunu takiben rüya benzeri, konfüze bir durum; otonom sinir sistemiyle endokrin sistemin kontrolünün kaybı ve insomnia vardır. Uyku bozukluğuna dair ilk ortaya çıkan bulgular ise uyku iğcikleri ile K komplekslerinin azalmasıdır. Hastalık ilerledikçe, yavaş-dalga uykusu tamamen kaybolur ve geriye sadece kısa süreli REM uykusu epizodları (paralizinin eşlik etmediği) kalır. Hastalığın ardından da anlaşılacağı üzere ölümcüldür. Beyin hasarı sonucunda ortaya çıkan insomnianın diğer bulgularla mı yoksa hastanın ölümüyle mi bağlantılı olduğuna dair henüz bir bulguya rastlanmamıştır.



Bazı türlerde iki yarım küre sırayla uyur—muhtemelen şekilde gösterildiği gibi hayvanların aktif olduğu durumlar hariç.

Schenkein ve Montagna (2006a, 2006b), 12 ay içerisinde ölümüne neden olan ölümcül ailesel insomnia tanılı bir erkek vaka yayınlamışlardır. Çoğu akrabasının bu bozukluk nedeniyle ölmüş olması nedeniyle kendisini neyin beklediğini bilen bu adam, uyumasına yardım edecek ilaçlar ve tedaviler için birçok kliniseyene başvurmuştur. Aylar sonrasında bu tedavilerden fayda görmüş ve beklenenin tersine bir yıldan daha uzun bir süre yaşamıştır. Sağ kalma süresindeki artışın, doğrudan uykusundaki artışın bir sonucu olup olmadığının belirlenmesi için daha ileri düzey çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Yine de hastalığın çoğu dönemi için hastanın hayat kalitesi arttırılabilmiştir.

Egzersizin Yavaş-Dalga Uykusu Üzerine Etkisi

İnsanlarda gerçekleştirilen uyku yoksunluğu çalışmalarında gün içindeki aktiviteler nedeniyle beynin yavaş-dalga uykusuna ihtiyaç duyduğu öne sürülmüştür. Fizyolojik işlevlerin yenilenmesi için uykunun gerekli olup olmadığını saptamanın bir yolu da, gün içindeki aktivitelerin gece uykusu üzerine etkisinin incelenmesidir. Uykunun işlevi uyanık olduğumuz saatlerde vücudun fiziksel aktivitesinin getirdiği etkilerin düzenlenmesiyse, o halde uyku ve egzersizin birbiriyle ilişkili olmasını bekleriz. Yani, yoğun bir egzersizin yaşandığı bir günün ardından ofisteki masamızda sessizce uyuyor olmamız gerekir.

Bununla birlikte, uyku ve egzersiz aslında birbirini çok da etkilememektedir. Ryback ve Lewis (1971), yatakta 6 hafta geçiren sağlıklı denekleri inceledikleri çalışmalarında yavaş-dalga ya da REM uykusunda herhangi bir değişiklik gözlememişlerdir. Uyku yıpranmayı ve bozulmayı telafi ediyor olsaydı, bu insanların daha az uyumaları beklenirdi. Adey, Bors ve Porter (1968), neredeyse tamamen hareketsiz olan felç (kuadriplejik) ile belden aşağısı felç (paraplejik) olan insanları incelemişler ve özürlü olmayan insanlara kıyasla bu insanlarda yavaş-dalga uykusundaki azalmanın beklenene kıyasla çok az olduğu sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla, kuşkusuz vücudun dinlenmesi için uyku gerekli bir fizyolojik ihtiyaç olsa da, asıl işlevi farklıdır.

REM Uykusunun İşlevleri

REM uykusu açıkça derin fizyolojik aktivitenin görüldüğü bir zaman dilimidir. Gözlerde hızlı sıçramalar ortaya çıkar, kalp hızı artar ve azalır, solunum düzensizleşir ve beyin çok daha aktif bir hale gelir. REM uykusunun yavaş-dalga uykusuyla benzer işlevlere sahip olduğunu beklemek mantıksızdır. REM uyku yoksunluğunun etkileri üzerine yapılmış oldukça eski bir bildiride (Dement, 1960), yoksunluğun ilerlemesi ve deneklerin daha sık bir biçimde REM uykusundan uyandırılmalarıyla birlikte, REM uykusuna girme "isteğinin baskısının" daha ağır bastığı bildirilmiştir

Ölümcül ailesel insomnia: ilerleyici bir insomnia ile karakterize genetik geçişli ölümcül bir bozukluk.

Ayrıca, REM uyku yoksunluğundan günler sonra deneklerin normal olarak uyumalarına izin verildiklerinde, deneklerde bir ribaunt fenomenin ortaya çıktığı gözlenmiştir; telafi gecesinde normalden daha yüksek bir REM uyku yüzdesi saptanmıştır. Bu ribaundun olması bize belirli miktarlarda REM uykusuna ihtiyaç duyulduğunu—bir bakıma REM uykusunun bir düzenleyici mekanizma tarafından kontrol edildiğini—göstermektedir.

Araştırmacılar uzun zamandan beri REM uykusunun beyin gelişiminin en aktif olduğu fazda daha yüksek oranda görüldüğünün farkındadırlar. O halde REM bu süreçte önemli bir rol oynuyor olabilir (Siegel, 2005). Olgunlaşmamış bir beyne sahip yeni doğmuş bir hayvana kıyasla daha gelişmiş bir beyne sahip olanlarda REM uykusu daha az görülür. Örneğin, diş, pençe ve tüy gibi yapıları gelişmiş olarak doğan kobaylar doğumlarından sonraki ilk saat içerisinde yürüyebilirler ve günde yaklaşık 1 saat REM uykusu uyurlar (Jouvet-Mounier, Astic ve Lacote, 1970). Buna karşın, daha az gelişmiş bir beyne sahip olarak doğan dağ gelincikleri günde yaklaşık 6 saat REM uykusu uyurlar (Jha, Coleman ve Frank, 2006). İnsan beyni de doğum sırasında henüz olgunlaşmamıştır. İnsan fetüsleri ve erken doğan (prematüre) bebeklerle yapılan çalışmalarda REM uykusunun gebe kalmadan yaklaşık 30 hafta sonra başladığı ve yaklaşık 40 hafta civarında pik yaptığı gösterilmiştir (Roffwarg, Muzio ve Dement, 1966; Petre-Quadens ve De Lee, 1974; Inoue ve ark., 1986). Yeni doğan bir bebeğin uykusunun, yaklaşık yüzde 70'ini REM uykusu oluşturur. 6 aylıktan itibaren bu oran yaklaşık yüzde 30'lara düşer. 8 yaşından itibaren yaklaşık yüzde 22'ye, geç erişkinlik döneminde ise yüzde 15'ten daha aşağı oranlara düşer. Beyin gelişimiyle REM uykusu arasında önemli bir ilişkinin olduğu açıktır.

REM uykusunun işlevi beyin gelişimini arttırmaksa, erişkinlerde REM uykusunun görülme nedeni nedir? Olasılıklardan birisi, REM uykusunun gelişim sırasında ortaya çıkan beyin değişikliklerini kolaylaştırması, aynı zamanda yaşamın geç dönemlerinde öğrenmeyle ilişkili bazı küçük değişiklerden sorumlu olmasıdır. Bir sonraki kısımda da göreceğimiz gibi, kanıtlar REM uykusunun ve yavaş dalga uykusunun öğrenmeyi kolaylaştırdığını göstermektedir.

Uyku ve Öğrenme

İnsanlarda ve laboratuvar hayvanlarında yapılan araştırmalarda uykunun beynin dinlenmesinden çok daha fazlasını sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda uzun-süreli belleğin pekiştirilmesine de yardım eder (Marshall ve Born, 2007). Aslında belleğin pekiştirilmesi sürecinde yavaş-dalga ile REM uykusunun rolleri birbirinden farklıdır.

Bölüm 12'de de göreceğimiz gibi, uzun-süreli bellek iki ana kategoriye ayrılır: *dekleratif-öyküsel bellek* (aynı zamanda *açık bellek* olarak da bilinir) ve *nondekleratif bellek* (aynı zamanda *örtük bellek* olarak da bilinir). Dekleratif bellek, insanların geçmiş yaşamlarıyla ilgili anılardan meydana gelir. Bunun yanı sıra, çevremizde bize yön veren işaretler arasındaki uzamsal bağlantıları da içerir. Nondekleratif bellek ise, araba kullanmayı öğrenmek, topu atmak ve yakalamak ya da bir kişinin yüzünü hatırlamak gibi deneyim ve pratikle elde edilen ve de bilginin "unutulmamasına" yönelik bir çabanın olmadığı bir bellektir. Yapılan araştırmalarda yavaş-dalga uykusuyla REM uykusunun dekleratif ve nondekleratif belleklerin pekiştirilmesi açısından farklı roller üstlendikleri gösterilmiştir.

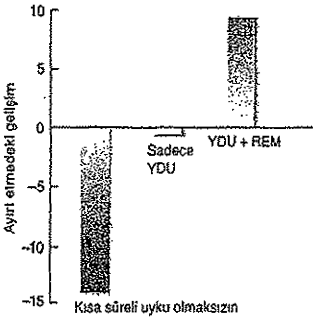
Size bu araştırmaların sonuçlarından bahsetmeden önce, uyku evrelerine göre kişinin yaşadığı bilinç düzeylerini gözden geçirmek istiyorum. REM uykusu sırasında insanlar normalde yüksek bir bilinç düzeyine sahiptirler. İnsanları REM uykusu sırasında uyandırırsak, zihinlerinin açık olduğunu ve ayık olduklarını, ayrıca gördükleri rüyayı neredeyse tüm ayrıntılarıyla hatırladıklarını gözlemleriz. Buna karşın, yavaş-dalga uykusu sırasında uyandırılırlarsa, mahmur ve konfüze bir biçimde bize genellikle hiçbir şey hatırlamadıklarını anlatacaklardır. Öyleyse dekleratif ve nondekleratif belleklerin pekiştirilmeleri açısından hangi uyku evresinin yardımcı olduğunu düşünürsünüz?

Ribaunt fenomeni: Geçici bir baskılanma sonrasında bir olayın sıklığında ya da derinliğinde artış olması; örneğin, REM uyku yoksunluğu sonrasında REM uykusunda artış görülmesi.

Daha önceleri REM uykusunun dekleratif bellekle, yavaş-dalga uykusunun da nondekleratif bellekle bağlantılı olabileceğini düşünürdüm. Aslında bunun tam tersi doğrudur. Gelin, kısa süreli bir şekerleme uykusunun belleği pekiştirme etkisini inceleyen iki çalışmadan elde edilen kanıtlara birlikte bir göz atalım. Mednick, Nakayama ve Stickgold (2003), deneklerden sabah saat 9:00'da bir nondekleratif görsel ayrım görevini öğrenmelerini istemişlerdir. Deneklerin bu görevi yerine getirebilme kabiliyetleri ise bundan 10 saat sonra, akşam saat 7:00'de test edilmiştir. Eğitim ve test arasında deneklerin bazıları gün içerisinde 90 dakikalık kısa bir şekerleme yapmışlardır. Araştırmacılar deneklerin uykularını incelemişler ve bu deneklerden hangilerinin REM uykusuna girdiklerini, hangilerinin girmediklerini tespit etmişlerdir (Sağlıklı insanlarda önce bu uyku evresinin gelmesi üzerine kuşkusuz tümü yavaş-dalga uykusuna girmiştir). Araştırmacılar şekerleme yapmayan deneklerin sabah saat 07:00'da test edildiklerinde, eğitim sırasındaki performanslarına göre daha kötü bir performans gösterdiklerini bulmuşlardır. Sadece yavaş-dalga uykusuna giren deneklerin performansları eğitim sırasındaki performanslarla benzerlik göstermiştir. Bununla birlikte, REM uykusuna giren denekler belirgin derece daha iyi sonuçlar almışlardır. Dolayısıyla, REM uykusunun nondekleratif belleğin pekiştirilmesini güçlü bir biçimde arttırdığı söylenebilir (*Bkz. Şekil 8.6*).

ŞEKİL 8.6

REM Uykusu ve Öğrenme: Bu grafikte nondekleratif bir görseli ayırt etme görevini görevini öğrenmede REM uykusunun rolü gösterilmektedir. Hem yavaş-dalga uykusu hem de REM uykusundan oluşan sadece 90-dakikalık kısa bir şekerleme sonrasında deneklerin gösterdikleri performanslarda artış olduğu saptanmıştır.



Uyarlanan kaynak: Mednick, S., Nakayama, K. ve Stickgold, R. Nature Neuroscience, 2003, 6, sf 697-698.

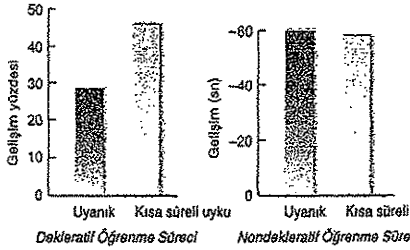
İkinci çalışmada, Tucker ve ark. (2006) deneklere iki görev vermişlerdir: Bunlar dekleratif (eşlenmiş kelimelerden oluşan bir listenin öğrenilmesi) ve nondekleratif (aynadaki zahiri kağıda bakarak bir kalem ve sayfa tasarısının çizilmesinin öğrenilmesi): Görevler şeklinde yapılandırılmışlardır. Daha sonra bazı deneklerin yaklaşık 1 saat kadar şekerleme yapmalarına izin verildi. Bu deneklerin EEG kayıtları alınarak, REM uykusuna girmeden uyandırılmaları sağlandı. Orijinal eğitimden 6 saat sonra deneklerin her iki görevdeki performansları test edildi. Araştırmacılar, uyanık kalan hastalarla karşılaştırıldığında sadece yavaş dalga uykusu içeren bir uykunun dekleratif görev performanslarını arttırdığı ancak nondekleratif görev performansı üzerine bir etkisinin olmadığını saptadılar (Bkz. Şekil 8.7). Dolayısıyla, bu iki deneyde (ve burada bahsetmediğim birçok deneyde) REM uykusunun nondekleratif belleğin pekiştirilmesini, yavaş-dalga uykusunun ise dekleratif belleğin pekiştirilmesini kolaylaştırdığı tespit edilmiştir.

Bu konuyla ilgili son bir deney örneği: Peigneux ve ark (2004), bilgisayarda oluşturulmuş sanal gerçeklikteki bir şehirde deneklerden yollarını bulmayı öğrenmelerini istemişlerdir. Bu görev gerçek bir şehirde insanların yönlerini bulmak için yaptıklarına oldukça benzerdi. Kent simgeleri ile sokakları birbirine bağlayan yerleşim yerlerini öğrenmeleri için katılımcının belli yerleşimleri başlangıç noktası olarak "almaları" gerekiyordu. Bölüm 12'de de göreceğimiz gibi, bu tür bir öğrenmede hipokampus önemli bir rol oynar. Peigneux ve arkadaşları bölgesel beyin aktivitesini ölçmek için fonksiyonel beyin görüntüleme tekniklerini kullanmışlar ve yön bulma aktivitesi ile o geceki yavaş-dalga uykusu sırasında aynı hipokampal bölgelerin aktive olduklarını bulmuşlardır. REM uykusu esnasında böyle bir örüntü mevcut değildi. Dolayısıyla, yavaş-dalga uykusunda insanlar uyandırıldıklarında nadiren rüya gördüklerini bildirseler de, uyku sırasında beyin o gün kazanılmış olan bilgileri tekrar gözden geçirmektedir.

Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan birçok çalışmada hayvan beyinlerinde nöron aktiviteleri tek tek

ŞEKİL 8.7

Yavaş-Dalga Uykusu ve Öğrenme: Deneklerden dekleratif bir görev (eşleşmiş kelime listesi) ile nondekleratif bir öğrenme görevini (aynaya bakarak iz sürme) öğrenmeleri istenmiştir. Sadece yavaş-dalga uykusundan oluşan kısa bir şekerleme uykusu sonrasında, uyanık kalan hastalara kıyasla, sadece dekleratif öğrenme görevini tamamlayan deneklerin performanslarının arttığı gözlenmiştir.



Uyarlanan kaynak: Tucker, M.A., Hirota, Y., Wamsley, E.J., Lau, H., Chaklader, A., and Fishbein, W. Neurobiology of Learning and Memory, 2006, 86, 241–247.

kaydedilmiştir. Yine bu çalışmalarda da, beynin yeni öğrenilmiş bilgileri yavaş-dalga uykusu sırasında pekiştirdiği gösterilmiştir. Bölüm 12'de bu kanıt gözden geçirilerek ilişkili beyin mekanizmaları üzerine yapılmış çalışmalardan bahsedilmektedir.

Ara Özet

Neden Uyuruz?

Tüm omurgalılar uyurlar ve bunların birçoğunda uyku sırasında bazı önemli işlevler gerçekleştirilir. İnsanlarda uyku yoksunluğunun günler boyunca sürmesi halinde algı bozuklukları ve (bazen) hafif düzeyde halüsinasyonların yanında konsantrasyon gerektiren görevleri gerçekleştirmede de zorluklar ortaya çıkar. Bu bize uyku yoksunluğunun serebral işlevleri bozduğunu gösterir. Uykunun en önemli evresi muhtemelen yavaş-dalga uykusu olup, beynin kendini toparlamasına olanak sağlayan bir işleve sahiptir. Ölümcül ailesel insomnia, bazı talamus kısımlarının yıkıma uğramaları, dikkat ve bellek bozuklukları, rüya-benzeri bir durum, otonom sinir sistemi ile endokrin sistem kontrolünün kaybı, insomnia ve ölüm ile seyreden genetik geçişli bir hastalıktır.

Uykunun asıl işlevinin uyanıklık sırasında vücutta meydana gelen fiziksel yorgunluğun toparlanması olmadığı düşünülmektedir. Kişinin egzersiz düzeyi ile geceki uyku miktarı ihtiyacı arasında belirgin bir bağlantı yoktur. Aksine, yavaş-dalga uykusunun en önemli işlevi beyin metabolizmasının yavaşlatılması ile birlikte beynin dinlenmesini sağlamaktır. Bu hipotezi desteklemek amacıyla yapılan araştırmalarda yavaş dalga uykusunun aslında beynin metabolik hızını azalttığı gösterilmiştir. Yavaş-dalga uykusunun işlevlerine kıyasla, halen REM uykusunun işlevi daha az anlaşılmış bir durumdadır. REM uykusu beynin gelişimini arttırır. Yavaş-dalga uykusu ve REM uykusunun her ikisi de öğrenmeyi arttırırlar: REM uykusu nondeklaratif öğrenmeyi arttırırken, yavaş dalga uykusu deklaratif öğrenmeyi kolaylaştırmaktadır.

Düşündüren Sorular

Bu bölümde sunulan kanıtlar, uykunun başlıca işlevinin beynin dinlenmesine olanak sağlamak olduğunu göstermektedir—peki uykunun başka işlevleri de var mıdır? Örneğin, uyku hayvanlarda tehlikeden koruyan ve beyni emniyet altında tutan adaptif bir yanıtı sağlıyor olabilir mi? Uyku araştırmacısı William Dement, akciğerlerin sahip oldukları işlevlerden birisinin de haberleşme olduğuna işaret etmiştir. Kuşkusuz, solunum sisteminin geçirdiği evrimle birlikte, akciğerlerin başlıca işlevleri vücuda oksijen temin etmek ile vücuttan karbondioksidin uzaklaşmasını sağlamaktır. Ancak akciğerlerimizi vokal kordların titreşmesi ve sesin oluşması için de kullanmamız nedeniyle, akciğerlerimiz haberleşme açısından da önemli bir rol üstlenirler. Akciğerlerimizin diğer işlevleri arasında ellerimiz soğuduğunda ısıtmak (ellerimize üfleyerek), sıcak kömürlere üfleyerek ateşi tutuşturmak ve mumu söndürmek gibi işlevler sayılabilir. Bu bakış açısıyla, uykunun başka kullanışlı işlevler sağladığını düşünebilir misiniz?

Uyku ve Uyanıklık ile Bağlantılı Fizyolojik Mekanizmalar

Buraya kadar geçen kısımda uykunun kendi doğasından, uykuyla ilişkili problemlerden ve uykunun işlevlerinden bahsettim. Şimdi de, uyku davranışından ve bununla ilişkili bir biçimde uyanıklığın tam olarak sağlanmasından sorumlu tutulan fizyolojik mekanizmalar hakkında araştırmacıların şimdiye dek ne gibi bulgular keşfettiklerini gözden geçirmenin zamanı gelmiştir.

Uykunun Kimyasal Kontrolü

Görmüş olduğumuz gibi, uyku düzenlenen bir durumdur; yani, bir organizma yavaş-dalga ya da REM uykusundan yoksun bırakılırsa, bu organizmanın uygun şartlar sağlandığında bu kaybedilen uykuyu kısmen de olsa tamamlaması gerekir. Bunun yanı sıra, gün içinde kişinin kısa süreli bir şekerleme sonrası elde ettiği yavaş-dalga uykusu miktarı da gece sırasında geçirdiği yavaş-dalga uykusu miktarından düşüktür (Karacan ve ark., 1970). Bu bulgular, bize organizmanın ihtiyaç duyduğu uyku miktarını düzenleyen bazı fizyolojik mekanizmaların olduğunu da gösterir—diğer bir deyişle, uyanık olarak geçirdiğimiz saatlerde sahip olduğumuz uyku borcu kaydedilir.

Bunun olası en basit açıklaması ise, vücudun uyanıklık sırasında uykuyu-tetikleyici bir maddeyi ürettiği ve uyku sırasında bunu yıkığı şeklindedir. Kişi ne kadar uyanık kalırsa, bu maddeyi deaktive edebilmek için o kadar uyumalıdır. Böyle bir madde varsa bile, genel dolaşımda izine rastlanmamıştır. Daha önceden de gördüğümüz gibi,

bazı hayvan türlerinin serebral yarım küreleri farklı zamanlarda uyuyabilmektedir (Mukhametov, 1984). Eğer kandaki bazı kimyasallar tarafından uyku kontrol ediliyorsa, bu yarım kürelerin eş zamanlı uyuyor olmaları gerekir. Bu gözlemle birlikte, uykunun kontrolünü sağlayan kimyasallar varsa bile, bu kimyasalların beyin içerisinde üretildikleri ve burada işlev gördükleri öne sürülmektedir. Bu sav, Oleksenko ve arkadaşlarının (1992) beynin her yarım küresinin kendi uyku borcunu kaydettiğini gösteren kanıtlarıyla desteklenmiştir. Bu araştırmacılar, bir yarım küresi uykuya girdiği esnada gagalı bir yunusu uyandırmışlar ve yalnızca bu yarım küreyi uykudan yoksun bırakarak uyku yoksunluğu elde etmişlerdir. Hayvanın normal bir biçimde uykuya dalmasına izin verdiklerinde, sadece yoksun bırakılan yarım kürede ortaya çıkan yavaş-dalga uykusunda bir ribaunt olduğunu gözlemlemişlerdir.

Benington, Kodali ve Heller (1995), bir nükleozid nöromodülatörü olan adenozin molekülünün uyku kontrolünde başlıca rolü üstlendiğini öne sürmüşler ve daha sonra yapılan çalışmalarla birlikte bu savlarını doğrulamışlardır. Besinler, karaciğer ve kaslarda da depolanan ve çözünmez bir karbonhidrat olan glikojen biçiminde küçük miktarlarda astrositlerde de depolanırlar. Beyin aktivitesinin arttığı sırada, bu glikojen depoları nöronlara enerji sağlamak amacıyla yakıta çevrilirler; dolayısıyla, uyanıklığın uzaması durumunda beyindeki glikojen düzeyi azalır (Kong ve ark., 2002). Glikojen düzeyindeki azalma ise, nöral aktivite üzerinde baskılayıcı etkisi olan ekstraselüler adenozin düzeyinin artmasına neden olur. Bu adenozinin birikmesi uykunun-tetiklenmesini sağlayan bir madde görevini üstlenmesini sağlar. Yavaş-dalga uykusu sırasında, beyindeki nöronlar dinlenirlerken astrositler glikojen depolarını yenilerler (Basheer ve ark., 2004; Wigren ve ark., 2007). Uyanıklık süresinin uzaması halinde, adenozin birikiminin daha da artması sonucunda nöral aktivitenin baskılanması nedeniyle uyku yoksunluğunda görülen bilişsel ve emosyonel bozukluklar ortaya çıkar. (Bölüm 4'te de gördüğümüz gibi, kafein adenozin reseptörlerini bloke etmektedir. Kafeinin uyku üzerine etkilerinden size bahsetmeme gerek yok sanırım).

Rétey ve ark. (2005), insanlarda adenozini yıkan enzime ait gen alellerinin yavaş-dalga uykusunun derinliği ve süresi ile bağlantılı olduklarını saptamışlardır. Rétey ve arkadaşları, daha yaygın ve etkin olan G/A aleline kıyasla, adenozini daha yavaş yıkan G/A alelinin en az bir kopyasını bulunduran insanların daha yüksek oranda yavaş-dalga uykusuna girdiklerini bulmuşlardır. Diğer bir deyişle, yüksek adenozin düzeyleriyle yavaş-dalga uykusunun artışı arasında bir ilişki vardır. Bunun yanı sıra, Halassa ve ark. (2009), astrositlerde adenozin sekresyonunu azaltan bir hedef mutasyona sahip farelerde yavaş-dalga uykusunun belirgin düzeyde azaldığını gözlemlemişlerdir. Halassa ve arkadaşları aynı zamanda adenozin reseptörlerini bloke eden bir ilacın serebral ventriküllere enjeksiyonu sonucunda yine yavaş-dalga uykusunun azaldığını bulmuşlardır. Bu bulgular adenozinin yavaş-dalga uykusunu tetiklediğini destekler biçimdedir.

Adenozinin uykuyu-tetikleyici etkisi bu bölümde daha ayrıntılı bir biçimde tartışılmıştır; bu kısım uykunun nöral kontrolüne ayrılmıştır.

Uyanıklığın Sinirsel Kontrolü

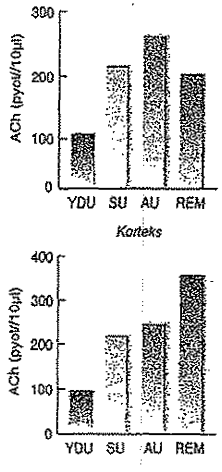
Görmüş olduğumuz gibi, uyku tek bir parçadan değil, aksine birbirinden oldukça farklı özellikleri olan çeşitli evrelerden oluşmuş bir yapıya sahiptir. Uyanıklık durumunun da homojen bir yapısı yoktur; bazen tetikte ve dikkatli bir haldeyken, bazen de etrafımızda olan bitenin çok da farkında olamayabiliriz. Kuşkusuz uykulu olmanın da uyanıklık üzerine etkisi vardır; uyanık kalmaya çabalıyorsak, bu mücadele yüzünden farklı şeylere yoğunlaşabilme kapasitemiz bozulabilir. Ancak yapılan gözlemler sonucunda, dikkatimizin gün içinde uykusuz olmasak bile değişebileceği gösterilmiştir. Örneğin, bir şeyi çok ilginç bulmamız halinde (ya da korkutucu veya şaşırtıcı), dikkatimiz ve çevremizdekilere karşı farkındalığımız artar.

Genellikle uyarılmışlık olarak adlandırılan, bir hayvanın tetikte ve uyanık olması durumunun sağlanması için nöron devreleri tarafından birbirinden farklı en az beş nörotransmitter salgılanır: Asetilkolin, norepinefrin, serotonin, histamin ve oreksin (Wada ve ark., 1991; McCormick, 1992; Marrocco, Witte, ve Davidson, 1994; Hungs ve Mignot, 2001).

Adenozin: Yüksek metabolik aktiviteye sahip nöronlar tarafından salgılanan ve uykunun başlatılmasında rol oynadığı düşünülen bir nöromodülatör.

ŞEKİL 8.8

Asetilkolin ve Uyku - Uyanıklık Döngüsü: Bu grafiklerde uyku-uyanıklık döngüsü sırasında korteks ve hipokampustan asetilkolin salınımı gösterilmektedir. YDU = yavaş-dalga uykusu, SU = sakin uyanıklık, AU = aktif uyanıklık.



Uyarlanan kaynak: Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S. ve ark. Brain Research, 1995, 671, s. 329-332.

Asetilkolin

Uyarılmışlığı sağlayan nörotransmitterlerden en önemlisi olan asetilkolin özellikle serebral korteks açısından önemlidir. Birisi dorsal ponsta, diğeri de bazal ön beyinde bulunan iki ACh nöron grubunun uyarılması durumunda aktivasyon ve kortikal desenkronizasyon sağlanır (Jones, 1990; Steriade, 1996).

ACh agonistlerinin kortikal uyarılmışlıkla ilgili EEG bulgularını arttırdıkları, ACh antagonistlerinin ise bu bulguları azalttığı araştırmacılar tarafından uzun zamandır bilinmektedir (Vanderwolf, 1992). Marrosu ve ark. (1995), hayvanın tetikte ve davranışsal açıdan uyarılmışlık durumuyla aktivitelerinin yakından ilişkili olduğu bilinen hipokampus ve neokorteks bölgelerindeki asetilkolin salınımını ölçmek amacıyla mikrodiyaliz probları kullanmışlardır. Bu bölgelerde ACh düzeylerinin—EEG'de desenkronize aktivitenin görüldüğü—uyanıklık ve REM uykusu sırasında oldukça yüksek olduğunu bulmuşlardır (Bkz. *Şekil 8.8*). Bunun yanı sıra, Rasmusson, Clow ve Szerb (1994) bir dorsal pons bölgesini elektriksel olarak uyararak, bu uyarının serebral korteksi aktive ettiğini ve yüzde 350 oranında (mikrodiyaliz problarıyla ölçüldüğü üzere) asetilkolin salınımını arttırdığını göstermişlerdir. Bu etkinin ortaya çıkmasından sorumlu olan yolağın önemli bir kısmını bazal ön beyinde yerleşmiş bir ACh nöron grubu oluşturur. Sinaptik transmisyonu bloke eden bir lokal anestetiğin ya da verilen başka bir ilacın etkisi sonucunda bu nöronların etkinliklerinin ortadan kaldırılması durumunda pontin stimülasyonun aktive edici etkileri de ortadan kalkar.

Norepinefrin

Yapılan araştırmalar sonucunda amfetamin gibi katekolamin agonistlerinin uyarılmışlık ve uykusuzluk oluşturdukları uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu etkilere başlıca dorsal ponsta yerleşim gösteren lokus serelous noradrenerjik sisteminin aracı olduğu düşünülmektedir. Lokus serelous nöronları geniş dallanmaya sahip aksonlar oluşturarak neokorteks, hipokampus, talamus, sereberal korteks, pons ve medulla bölgelerine norepinefrin salınmasını sağlarlar; dolayısıyla beyinde geniş bir dağılım göstermeleri nedeniyle oldukça önemli bölgeleri etkilerler.

Aston-Jones ve Bloom (1981), serbestçe hareket edebilen sıçanlarda uyku-uyanıklık döngüsü boyunca lokus serelous (LS) noradrenerjik nöronlarındaki aktivasyonları kaydetmişlerdir. Şekil 8.9'da da görüldüğü gibi, bu nöronlar davranışsal açıdan uyarılmışlık ile yakından ilişkilidirler. Uykudan önce ve uyku sırasında ateşleme hızlarındaki azalmaya ve hayvanın uyandığı sıradaki ani artışa dikkat edin. Bunun yanı sıra, REM uykusu sırasında lokus serelous nöronlarındaki ateşleme hızı neredeyse sıfıra düşerken, hayvanın uyanmasıyla birlikte bu ateşleme hızında gözle görülür bir artış ortaya çıkmaktadır (Bkz. *Şekil 8.9*.). Çoğu araştırmacı noradrenerjik LS nöronlarındaki aktivitenin hayvanın dikkatini—çevresel uyarana karşı tetikte olma halini—arttırdığına inanmaktadır. Hatta Aston-Jones ve ark. (1994) tarafından yapılan bir çalışmada, LS nöronlarının anbean aktiviteleriyle o sırada hayvanın tetikte olmasını gerektiren bir görev performansı arasında doğrudan bir ilişki olduğu da saptanmıştır.

Serotonin

Üçüncü sırada bahsedeceğimiz nörotransmitter olan serotonin davranış aktivasyonu açısından oldukça önemlidir. Beyindeki serotonerjik nöronların tamamına yakını retiküler formasyona ait medullar ve pontin bölgelerde yerleşim gösteren rafe çekirdeklerinde bulunurlar. Bu nöronların aksonları talamus, hipotalamus, bazal gangliyonlar, hipokampus ve neokorteks gibi birçok beyin kısmına projeksiyon gösterirler. Rafe çekirdeklerinin uyarılması lokomosyon ve kortikal uyanıklık sağlarken (EEG ile ölçüldüğü üzere), serotonin sentezini bloke ettiği bilinen bir ilaç olan PCPA kortikal uyanıklığı azaltır (Peck ve Vanderwolf, 1991).

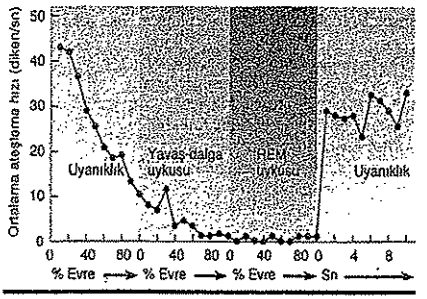
Şekil 8.10'da Trulson ve Jacobs tarafından kaydedilen serotonerjik nöron aktiviteleri gösterilmektedir. Gördüğünüz gibi, Aston-Jones ve Bloom (1981) tarafından çalışılan noradrenerjik nöronlara benzer bir biçimde bu nöronlar da en çok

Lokus serelous: Dördüncü ventrikül tavanının rostral ucunun yakınında pons içinde yerleşim gösteren koyu-renkli bir grup noradrenerjik hücre gövdesi; uyanılmışlığa ve tetikte olmaya neden olur.

Rafe çekirdekleri: Orta hatta yer alan medulla, pons ve orta beyin bölgelerine ait retiküler formasyonda yerleşim gösteren bir grup çekirdek; yapısında serotonerjik nöronları barındırır.

ŞEKİL 8.9

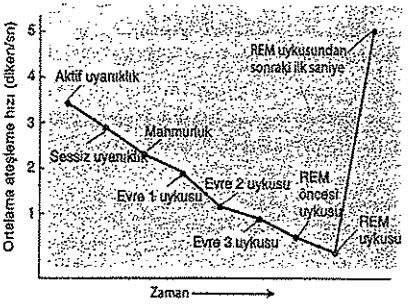
Norepinefrin ve Uyku-Uyanıklık Döngüsü: Bu grafikte uyku ve uyanıklık döngüsünün çeşitli evrelerinde serbestçe hareket edebilen sıçanlarda lokus serelous bölgesindeki noradrenejik nöronların aktiviteleri gösterilmektedir.



Kaynak: Aston-Jones, G. ve Bloom, F. E. *The Journal of Neuroscience*, 1981, 1, 876–886. Copyright 1981, The Society for Neuroscience.

ŞEKİL 8.10

Serotonin ve Uyku-Uyanıklık Döngüsü: Bu grafikte uyku ve uyanıklık döngüsünün çeşitli evrelerinde serbestçe hareket edebilen kedilerde dorsal rafe çekirdeklerindeki serotonerjik nöronların aktiviteleri gösterilmektedir.



Uyarlanan kaynak: Trulson, M. E. ve Jacobs, B. L. *Brain Research*, 1979, 163, 135–150. İzin alınarak basılmıştır.

uyanıklık sırasında aktif durumdaydılar. Yavaş-dalga uykusu sırasında ateşleme hızları azalarak REM uykusunda neredeyse sıfır düzeyine iner. Bununla birlikte, REM uyku periyodu sona erdiğinde bu nöronlar tekrar oldukça aktif hale gelirler (Bkz. *Şekil 8.10.*).

Histamin

Uyanıklık ve uyarılmışlıkta yeri olan dördüncü nörotransmitter histidinden sentezlenen bir amino asit olan histamin bileşiğidir. Kuşkusuz, alerji tedavisinde kullanılan antihistaminik ilaçların sedasyon oluşturabileceklerini duymuşsunuzdur. Bu etkiyi beyinde histamin reseptörlerini bloke ederek sağlarlar. Daha yeni nesil antihistaminiklerin kan-beyin bariyerini geçememeleri nedeniyle böyle bir etkiye yol açmazlar.

Histaminerjik nöronlara ait hücre gövdeleri, beyin tabanında mamiller cisimciklerin hemen rostralinde bulunan hipotalamusun **tüberomamiller çekirdeğinde** (TMN) yerleşim gösterirler. Bu nöronların aksonları başlıca serebral korteks, talamus, bazal gangliyonlar, bazal ön beyin ve hipotalamus gibi bölgelere projeksiyon gösterirler. Serebral kortekse yapılan projeksiyonlar doğrudan kortikal aktivasyonu ve uyarılmışlığı artırırlarken, bazal ön beyne ve dorsal ponsa yapılan projeksiyonlar; indirekt olarak serebral kortekste asetilkolin salınımını artırırlar (Khateb ve ark., 1995; Brown, Stevens ve Haas, 2001). Histaminerjik nöron aktiviteleri uyanıklık sırasında oldukça yüksek iken, yavaş-dalga ve REM uykusu sırasında bu aktivite azalır (Steininger ve ark., 1996). Bunun yanı sıra, histamin sentezini engelleyen ya da histamin reseptör blokajı yapan ilaçların enjeksiyonları uyanıklığı azaltırken uykuyu artırırlar (Lin, Sakai ve Jouvet, 1998). Ayrıca, sıçan beyinlerinde bazal ön beyin bölgesine histamin enjekte edilmesinin (enjekte edilmesinun) uyanıklığı arttırdığı ve non-REM (NREM) uykusunu azalttığı da gösterilmiştir (Ramesh ve ark., 2004).

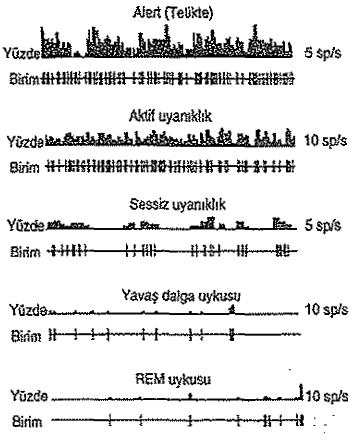
Oreksin

Uyku bozuklukları kısmında da gördüğümüz gibi, insanlarda oreksinerjik nöronların yıkıma uğramaları ile köpeklerde oreksin-B reseptörlerinin kalıtsal yoksunluğu narkolepsiye yol açmaktadır. Oreksin (aynı zamanda hipokretin olarak da bilinir) salgılayan hücre gövdeleri lateral hipotalamusta yerleşim gösterirler. İnsan beyninde sadece yaklaşık 7000 oreksinerjik nöron olsa da, bu nöronların aksonları serebral korteks ile lokus serelous, rafe çekirdekleri, tüberomamiller çekirdek ve asetilkolinerik nöronlar gibi uyanıklık ve uyarılmışlık açısından önemli olan dorsal pons ve bazal ön beyin bölgelerini içine alacak bir şekilde beynin neredeyse tamamına dağılmış bir haldedirler (Sakurai, 2007). Oreksin molekülünün bahsedilen bu bölgelerin tamamında uyarıcı etkisi vardır.

Tüberomamiller çekirdek (TMN): Mamiller cisimciklerin hemen rostralinde hipotalamusun ventralinde ve posteriorunda yerleşmiş bir çekirdek; yapısında kortikal aktivasyonu ve davranışsal tetikliliği sağlayan histaminerjik nöronları barındırır.

ŞEKİL 8.11

Oreksin ve Uyku-Uyanıklık Döngüsü: Bu grafikte uyku ve uyanıklık döngüsünün çeşitli evreleri sırasında tekli hipokretinerjik nöronlara ait aktiviteler gösterilmektedir.



Neuron, 46, Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I. ve Siegel, J. M., Behavioral Correlates of Activity in Identified Hypocretin/Orexin Neurons, 787–798, Copyright 2005. İzin alınarak basılmıştır.

Mileykovskiy, Kiyaschenko ve Siegel (2005), anestezi uygulanmamış sıçanlarda tekli oreksinerjik nöronların aktivitelerini kaydetmiş ve tetiklilik halinde ya da aktif uyanma sırasında nöronlardaki ateşlenme hızlarının yüksek, sakin bir uyanıklık, yavaş-dalga uykusu ve REM uykusu sırasında oldukça düşük olduklarını saptamışlardır. En yüksek ateşlenme hızları ise sıçanların keşfetme davranışı içerisinde oldukları sırada kaydedilmiştir (Bkz. *Şekil 8.11.*).

Yavaş-Dalga Uykusunun Sinirsel Kontrolü

Uyanık ve tetikte olduğumuz sırada beynimizde bulunan nöronların çoğu—özellikle de ön beyinde bulunanlar—aktif bir haldedirler, böylece duyusal bilgilere karşı tetikte olabilir, bu bilgileri işleyebilir, algıladığımızın ne olduğu hakkında düşünebilir, anılarımızı gözden geçirebilir ve gün içerisindeki davranışlarımızı düzenleyebiliriz. Beynin aktivite düzeyi büyük ölçüde daha önceki bölümde tanımlanan uyarılmışlıkla ilişkili beş nöron tarafından düzenlenmektedir. Bu nöronlardaki yüksek aktivite düzeyleri bizi uyanık tutarken, düşük düzeyleri uykuya girmemizi sağlarlar.

Peki, uyarılmışlıkla ilgili bu nöronların kontrolünü sağlayan nedir? Bu aktivitenin düşmesini ve uykuya dalmamızı ne engeller? Avrupa ve Kuzey Amerika'yı kırıp geçiren yeni bir ansefalit tipinden etkilenen hastalarda ciddi uyku-uyanıklık döngüsü bozukluklarının görüldüğünü fark eden, bu sorunun cevabına ilişkin ilk ipucuna ilişkin savını ortaya koyan Viyanalı bir nörolog olan Constantin von Economo olmuştur. (Triarhou, 2006). Bunların çoğu aşırı derecede uyuyan ve sadece yemek ve içmek amacıyla uyanan hastalardı. Von Economo'ya göre bu hastalarda, uyanıklığı sağlayan nöron aksonlarının, ön beyne girdikleri yer olan beyin köküyle ön beyin bileşkesini yıkan bir beyin hasarı mevcuttu. Bazıları ise bunun tam tersi belirtiler gösteriyor, günde sadece birkaç saat uyuyorlardı. Bu hastalar yorgun olmalarına rağmen uykuya dalamıyor, dalsalar bile kısa bir süre sonra uyanıyorlardı. Von Economo insomnia tablosundaki bu hastalarda anterior hipotalamus bölgesinin hasarlı olduğunu öne sürdü. Biz şu anda genellikle preoptik bölge olarak adlandırılan bu bölgenin uykunun kontrolünde en çok yeri olan bölge olduğunu biliyoruz. Preoptik bölge, içeriğinde beyinde uyanıklığı aktive eden diğer nöronları baskılamak üzere sinaptik bağlantılar gönderen aksonlara sahip nöronlar barındıran bir bölgedir. Preoptik nöronlarımızın (gelin bunları uyku nöronları olarak adlandıralım) aktif hale gelmeleri halinde, bunlar uyanıklık nöronlarının aktivitelerini baskılayarak uykuya dalmamıza neden olurlar (Saper, Scammell ve Lu, 2005).

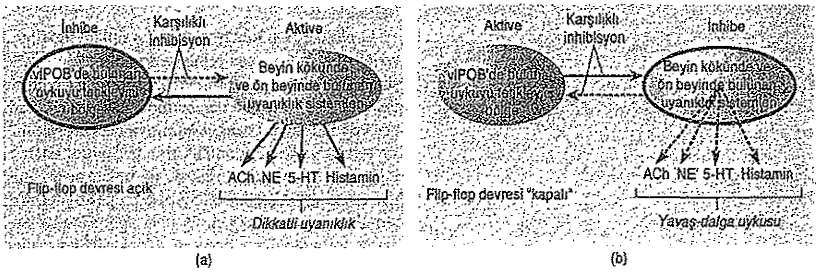
Uyku nöronlarının çoğu **ventrolateral preoptik bölgede (vlPOB)** yerleşim gösterirler. Bu nöronların hasara uğramaları sonucunda uyku baskılanırken (Lu ve ark., 2000), Fos proteini düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalarda bu nöronların aktivitelerinin uyku sırasında artış gösterdikleri saptanmıştır. Anatomik ve histokimyasal çalışmalarda, bu uyku nöronlarının bir inhibitör nörotransmitter olan GABA salınımı yapuklarını ve de aksonlarını uyanıklıkta ve uyarılmışlıkta yer alan beş bölgeye gönderdikleri gösterilmiştir (Sherin ve ark., 1998; Gvilia ve ark., 2006; Suntsova ve ark., 2007). Daha önceki kısımda da gördüğümüz gibi, bu beş bölgedeki nöronların aktiviteleri kortikal aktivasyona ve davranışsal olarak tetikte olunmasına neden olmaktadır. O halde uyku için bu bölgelerin inhibe edilmeleri gerekir.

vlPOB bölgesinde yer alan uyku nöronları, tüberomamiller çekirdek, rafe çekirdekleri ve lokus serelous gibi inhibe ettikleri bazı bölgelerden girdiler alırlar (Chou ve ark., 2002). Saper, Chou ve Scammel (2001) tarafından da öne sürüldüğü gibi, uyku ve uyanıklık periyodlarının temelinde bu karşılıklı baskılama yer alıyor olabilir. Bu yazarlar aynı zamanda bu resiprokal (karşılıklı) baskılamanın flip-flop (iki durumlu) olarak bilinen bir elektronik devre gibi çalıştığını da belirtmektedirler. Flip-flop ise, açık ya da kapalı—ya da bilgisayardaki 0 ya da 1 gibi—iki durumdan birisine işaret eden bir terimdir. Dolayısıyla, ya uyku nöronlarının aktif olduğu durumda uyanıklık nöronları baskılanır, ya da uyanıklık nöronlarının aktif olduğu durumda uyku nöronları baskılanır.

Ventrolateral preoptik bölge (vlPOB): Aktiviteleri sonucunda uyanıklık ve davranışsal olarak tetikte olma halinin baskılanmasını ve uykunun başlatılmasını sağlayan preoptik yerleşimli bir GABAerjik nöron grubu.

ŞEKİL 8.12

Uyku/Uyanıklık Devresi (Flip-Flop): Saper ve arkadaşlarına (2001) göre, ana uyku-tetikleyici bölgeyle (vlPOB) uyanmayı-tetikleyici ana bölgeler (yapısında asetilkolinerjik nöronlar içeren bazal ön beyin ile pontin bölgeler; noradrenerjik nöronlara sahip lokus serelous; serotonerjik nöronlar içeren rafe çekirdekleri ile histaminerjik nöronlar içeren hipotalamusun tüberomamiller çekirdeği) birbiriyle GABAerjik nöronlar aracılığıyla resiprokal olarak bağlantılı durumdadırlar. (a) Flip-flop "uyanıklık" durumundayken uyarılmışlıkla ilgili sistemler aktif, vlPOB inhibe haldedir ve hayvan uyanıktır. (b) Flip-flop "uyku" durumundayken uyarılmışlıkla ilgili sistemler inhibe, vlPOB aktif haldedir ve hayvan uykudadır.



Bu bölgelerin birbirlerini karşılıklı olarak baskılamaları nedeniyle her iki bölgenin de aynı anda açık durumda olmaları imkansızdır (Bkz. *Şekil 8.12.*).

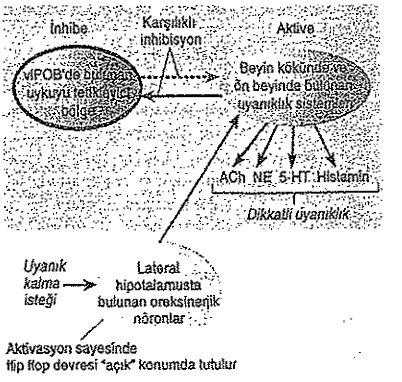
Flip-flop devresi önemli bir avantaj sağlar: Bir durumdan diğerine geçmek oldukça çabuklaşır. Uyku ve uyanıklık durumlarının birbirinden ayrı tutulmalarının en önemli avantajı, bu her iki durumun birlikte olmasının yaratacağı uyumsuzluğun engellenmesidir. Flip-floplarla ilgili yine de bir problem vardır: Stabil seyretmeyebilirler. Aslında bu durum daha çok narkolepsili kişilerde ve oreksinerjik nöronlarında yıkım olan hayvanlarda görülmektedir. Etraflarında ilgilerini çeken bir olay yoksa bunlar genelde uykuya dalarlar ve uzun süre uyanık kalmada oldukça zorluk yaşarlar (Aynı zamanda uygunsuz zamanlarda hızlıca REM uykusuna dalarlar. Bu durumdan diğer kısımda bahsedeceğim.).

Saper ve ark (2001), oreksinerjik nöronların önemli bir işlevinin uyanıklık nöronlarıyla uyarıcı bağlantılar oluşturarak uyku/uyanıklık flip-flop devresinin stabilizasyonunu sürdürmek olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu nöron sisteminin aktive olması flip-flop devresinin uyanıklık durumuna geçmesine, dolayısıyla uyanıklığı tetikleyerek uykunun baskılanmasına olanak sağlar. Sıkıcı bir dersi dinlerken uyanık kalabilmeniz, muhtemelen flip-flop devresinin uyanık durumda kalmasını sağlayan oreksinerjik nöronlarınızdaki ateşleme oranının yüksek olması sayesinde gerçekleşir (Bkz. *Şekil 8.13.*).

Bu bölümde daha önceden görmüş olduğumuz gibi, nöronların metabolik olarak aktif olduğu durumlarda üretilen adenozinin birikmesi, mahmurluğa ve uykuya yol açmaktadır. Porkka-Heiskanen, Strecker ve McCarley (2000), çeşitli beyin bölgelerindeki adenozin düzeylerini ölçmek amacıyla mikrodiyaliz yöntemini kullanmışlardır.

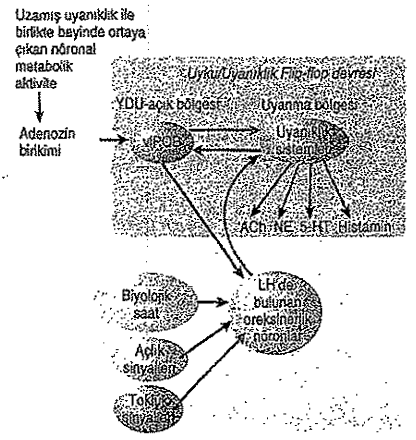
ŞEKİL 8.13

Oreksinerjik Nöronların Uykudaki Rolleri: Bu şekilde uyku/uyanıklık flip-flop (iki durumluluk) devresi üzerine lateral hipotalamusta bulunan oreksinerjik nöron sisteminin etkisi gösterilmektedir. Uyanık kalma motivasyonu ya da uykuyu bozan olaylar oreksinerjik nöronları aktive ederler.



ŞEKİL 8.14

Adenozin, Günün Saati ve Açlık: Bu şekilde uyku/uyanıklık flip-flop devresi üzerine günün belirli bir saatinde adenozinin, açlığın ve tokluğun yarattığı etkiler gösterilmektedir.



Bu araştırmacılar adenozin düzeylerinin özellikle bazal ön beyinde uyanıklık sırasında arttığını, uykuyla birlikte giderek azaldığını göstermişlerdir. Scammell ve ark. (2001), vlPOB bölgesine bir adenozin agonistinin enjekte edilmesi sonucunda burada bulunan nöronların aktive olduklarını, tüberomamiller çekirdekteki histaminerjik nöron aktivitelerinin azaldığını ve yavaş-dalga uykusunun arttığını bulmuşlardır.

Oreksinerjik nöronların uyku/uyanıklık flip-flop devresini uyanık durumda tutmaya yardım etiklerinin anlaşılması, oreksinerjik nöronları kontrol eden faktörlerin neler olduğu sorusunu beraberinde getirmiştir. Gündüz/gece döngüsünün uyanma kısmında oreksinerjik nöronlar günlük uyku ve uyanıklık ritmini kontrol eden biyolojik saatten bir uyarı alırlar. Bu nöronlara aynı zamanda hayvanın beslenme durumunu izleyen beyin mekanizmalarından da sinyaller gelir: Açlıkla ilgili sinyaller oreksinerjik nöronları aktive ederken, toklukla ilgili sinyaller bu nöronları baskılarlar. Dolayısıyla, oreksinerjik nöronlar hayvanın gün içinde besin arayışı için gerekli zamanlarda uyanıklığın devamını sağlarlar. Gerçekten de, normal farelere normalde yediklerinden daha az besin verilirse gün içerisindeki uyanıklık süreleri artar (Yamanaka ve ark., 2003, Sakurai, 2007). Son olarak oreksinerjik nöronların vlPOB'den baskılayıcı girdiler aldıklarından bahsetmek istiyorum. Bunun sonucunda adenozin birikimi nedeniyle ortaya çıkan uyku sinyalleri oreksinerjik nöronların uyarıcı girdilerini baskılarlar ve uyku meydana gelir (Bkz. *Şekil 8.14.*).

REM Uykusunun Sinirsel Kontrolü

Geçtiğimiz sayfalarda, REM uykusunun başlıca desenkronize EEG aktivitesi, kas paralizisi, hızlı göz hareketleri ve artmış genital aktivite gibi içeriklerden oluştuğunu gördük. REM uykusu sırasındaki serebral metabolizma hızı uyanıklıkta olduğu gibi yüksek düzeylerde seyreder (Maquet ve ark., 1990). Eğer kas paralizisi olmasaydı fiziksel aktivite düzeyi de yükselirdi.

Göreceğimiz gibi, REM uykusunun kontrolü de uyku ve uyanıklık döngülerini düzenleyen flip-flop devresine benzer bir devre tarafından sağlanır. Uyku/uyanıklık flip-flop devresi uyanık ve uykuda olduğumuz zamanları belirlerken, uykuya daldıktan sonraki süreçlerde REM uykusu ile yavaş-dalga uykusu döngülerinin düzenlenmesini REM flip-flop devresi sağlar.

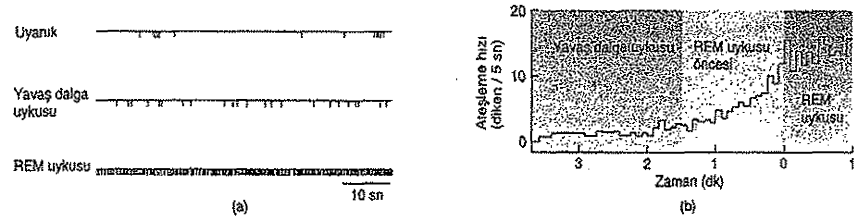
REM Flip-Flop Devresi

Bu bölümde, asetilkolinerjik nöronların uyanıklık ve tetikte olma esnasında serebral aktivasyonun sağlanması açısından önemli roller üstlendiklerini gördük. Araştırmacılar, bu nöronların aynı zamanda REM uykusuna eşlik eden neokortikal aktivasyonda da yer aldıklarını bulmuşlardır. Örneğin, El Mansari, Sakai ve Jouvet (1989), dorsal ponsta bulunan ACh nöronlarının hem REM uykusu sırasında hem de aktif uyanıklık sırasında ya da tek başına REM uykusunda yüksek ateşlenme oranlarına sahip olduklarını bulmuşlardır (Bkz. *Şekil 8.15.*). Bu bulgular dorsal ponstaki ACh nöronlarının bir REM periyodunun başlatılmasını sağlayan bir tetik mekanizması görevi gördüklerini düşündürmektedir. Bununla birlikte, daha yakın dönemde yapılan çalışmalarda ACh nöronlarının REM uykusuna eşlik eden neokortikal aktivasyonda yer almalarına rağmen, bunların REM flip-flop devresinin bir parçası olmadığı gösterilmiştir.

Lu ve ark (2006); Fuller, Saper ve Lu (2007); ve Luppi ve ark. (2007) tarafından yapılan derlemelerde REM flip-flop devresine ilişkin kanıtlar gözden geçirilmiş ve özetlenmiştir. Lokus serelous bölgesinin hemen ventralinde yer alan bir dorsal pons bölgesinde REM-ON (REM-AÇIK) nöronları bulunur.

ŞEKİL 8.15

Bir REM-ON Hücresinin Ateşlenme Örüntüsü: Asetilkolinerjik REM-ON hücresi dorsal ponsta yerleşim gösterir. Bu şekilde, (a) uyanıklık, yavaş-dalga uykusu ve REM uykusu sırasında 60-dakikalık aralıklarda aksiyon potansiyelleri ile (b) yavaş-dalga uykusundan REM uykusuna geçişten hemen önceki ve sonraki ateşleme oranları gösterilmektedir. Aktivite artışı REM uykusunun başlangıcından yaklaşık 80 saniye önce ortaya çıkar.



Uyadanan kaynak: El Mansari, M., Sakai, K. ve Jouvet, M. Experimental Brain Research, 1989, 76, 519–529.

Sıçanlarda, bu bölge **sublaterodorsal çekirdek (SLD)** olarak bilinir. REM-OFF (REM-KAPALI) nöronları ise, dorsal orta beyindeki **ventrolateral periakuaduktal gri madde (vlPAG)** bölgesinde yerleşim gösterirler. Basitleştirmek için bu bölgeleri REM-ON ve REM-OFF bölgeleri olarak ifade edeceğim. REM-ON ve REM-OFF bölgeleri GABAerjik nöronlar aracılığıyla birbirine bağlanırlar. Glutamat agonistlerinin enjekte edilmesi sonucunda REM-ON nöronlarının uyarılması REM uykusunun çoğu bileşeninin ortaya çıkmasını sağlarken, bu bölgenin GABA agonistleriyle baskılanması REM uykusunu bozar. Buna karşın, REM-OFF bölgesinin uyarılması REM uykusunu baskılarken, bu bölgenin hasarı ya da GABA agonistlerinin enjekte edilmesi REM uykusunu dramatik bir biçimde artırır (Bkz. *Şekil 8.16.*).

Bu her iki bölgenin karşılıklı olarak birbirini baskılıyor olmaları bunların bir flip-flop devresi şeklinde çalıştıklarının bir göstergesidir: Bir seferde sadece bir bölge aktif hale gelebilir. Uyanıklık sırasında, REM-OFF bölgesi lateral hipotalamusa ait oreksinerjik nöronlardan uyarıcı girdiler alır ve bu aktivasyon REM flip-flop devresinin OFF (KAPALI) konumuna gelmesini sağlar. REM-OFF bölgesine diğer uyarıcı girdiler uyanıklıkla ilgili iki nöron dizisinden, lokus serelousa ait noradrenerjik nöronlardan ve rafe çekirdeklerine ait serotonerjik nöronlardan gelir.

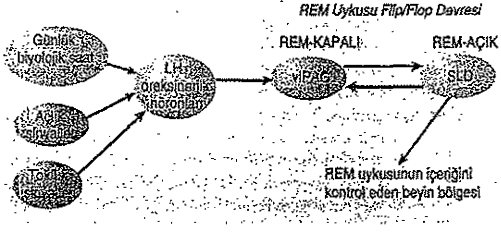
Uyku/uyanıklık flip-flop devresinin uyku fazına girmesiyle birlikte yavaş-dalga uykusu başlar. REM-OFF bölgesine doğru uyarıcı oreksinerjik, noradrenerjik ve serotonerjik girdilerin aktiviteleri azalmaya başlar. Sonuçta REM-OFF bölgesine

Sublaterodorsal çekirdek (SDN): Lokus serelousun hemen ventralinde yer alan ve REM uykusu flip/flop devresinin REM-ON kısmını oluşturan bir dorsal pons bölgesi.

Ventrolateral periakuaduktal gri madde (vlPAG): REM uykusu flip/flop devresinin REM-OFF kısmını oluşturan bir dorsal orta beyin bölgesi.

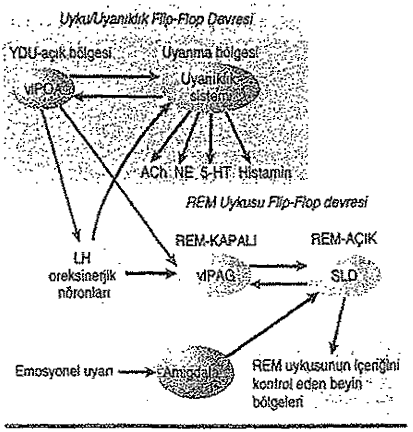
ŞEKİL 8.16

REM-Uykusu Flip-Flop Devresi



ŞEKİL 8.17

REM Uykusu: Bu şekilde Uyku/uyanıklık flip-flop devresiyle REM-Uykusu Flip-Flop Devresinin karşılıklı etkileşimleri gösterilmiştir.



doğru olan uyarıcı girdiler ortadan kalkar. REM-uykusu flip-flop devresinin ON (AÇIK) konumuna gelmesiyle birlikte REM uykusu başlar. Büyük olasılıkla biyolojik saat sayesinde—ki muhtemelen bu saat, ponstadır—birbirini takip eden REM uykusu ve yavaş-dalga uykusu periyodlarının düzenlendiği düşünülmektedir. Şekil 8.17'de Uyku/uyanıklık flip-flop devresi tarafından REM-uykusu flip-flop devresinin kontrolü gösterilmektedir (Bkz. *Şekil 8.17*).

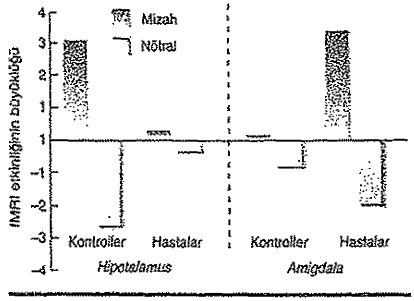
Şimdi artık oreksinerjik nöron yıkımıyla birlikte narkolepsinin nasıl meydana geldiğini anlayabiliriz. Oreksin kaybı nedeniyle uyku/uyanıklık flip flop devresinin düzensiz hale gelmesi sonucunda uykuda fragmantasyon (bölünme) ve gün içinde bölgesinin oreksin salgılaması ile ortaya çıkar. REM-OFF bölgesinin oreksin salgılaması ile REM-uykusu flip-flop devresinin KAPALI konumunda tutulması sağlanır. Oreksinerjik nöron kaybıyla birlikte, aşırı gülme ya da sinirlilik gibi emosyonel uyarılar sonucu aktive olan amigdala, REM-uykusu flip-flop devresinin AÇIK konumuna gelmesine ve sonuç olarak kataplekzi atağının başlamasına neden olur (Bkz. *Şekil 8.17*). Hatta Schwartz ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada kataplekzili kişilerin ardışık olarak komik fotoğraflara bakmaları sonucunda, kontrol deneklerine kıyasla hipotalamusun daha az aktive olduğu, amigdalanın ise daha çok aktive olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılar, hipokretinerjik nöron kaybı ile birlikte hipotalamusun, amigdala üzerindeki baskılayıcı etkisinin ortadan kalkığını öne sürmektedirler. Kataplekzili kişilerin uyanmaları sırasında bile REM-ON aktivitesinin artmış olmasından kısmen de olsa artmış amigdala aktivitesi sorumludur (Bkz. *Şekil 8.18*).

Daha önceden görmüş olduğumuz gibi, REM uykusu davranış bozukluğu olan hastalar REM uykusu sırasında paralize olamamaları nedeniyle rüyalarına uygun bir biçimde hareket ederler. Aynı durum orta beynin özel bir bölgesinde yerleşmiş olan bir lezyon sonucunda kedilerde de görülmektedir. Jouvet (1972) bu fenomeni şöyle açıklar:

> Tecrübesiz bir gözlemciye göre, kendi halinde duran bir kedi bilinmeyen düşmanlara karşı atağa geçme, var olmayan bir fareyle oynama ya da uçmaya benzer bir davranış göstermediği sürece uyanıkmış gibi görünür. Hayvan görsel ya da işitsel bir uyarıya yanıt vermese de, hayali bir uyarana karşı yönelmiş kafa ya da göz hareketleri gözlenir. Bu sıra dışı epizodlar... kedinin [REM uykusunda] "rüya gördüğünün" iyi bir kanıtıdır (Jouvet, 1972, sf. 236–237).

ŞEKİL 8.18

Mizah ve Narkolepsi: Bu şekilde, mizah içeren ardışık fotoğraflara bakan normal deneklerle narkolepsili hastalardaki amigdala ve hipotalamus aktivasyonları gösterilmektedir.



Kaynak: Schwartz, S., Fonz, A., Poryazova, R. ve ark. Brain, 2008, 131, 514–522. İzin alınarak basılmıştır.

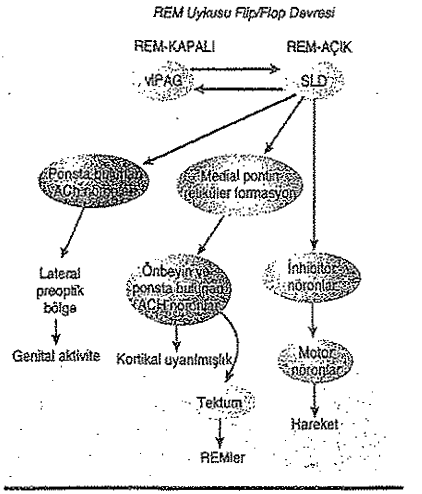
Jouvet'in bahsettiği lezyonlar, REM sırasında ortaya çıkan kas paralizisinden sorumlu olan bir dizi nöronu harap etmişlerdir. Bu "paralizi nöronları" REM-ON bölgesinin bir parçası olduğunu bildiğimiz bölgenin hemen ventralinde yerleşim gösterirler. Bu bölgeyi terk eden bazı aksonlar, motor nöronlarla sinaps yapan aksonları olan baskılayıcı ara nöronları uyardıkları spinal korda giderler. Bu da REM-uykusu flip-flop devresi AÇIK konumuna geldiğinde spinal kord motor nöronlarının inhibe olduklarını ve rüya sırasında motor korteksten çıkan sinyallere yanıt vermediklerini göstermektedir. "Paralizi nöronlarının" yıkımı sonucunda bu baskılama ortadan kalkar ve kişi (ya da Jouvet kedilerinden birisi) gördüğü rüyaya uygun bir biçimde davranmaya başlar (Bkz. *Şekil 8.19*).

Tek işlevinin rüya gördüğümüz sırada paralize olmamızı sağlamak—ve böylece rüyalarımıza uygun hareket etmemizi engellemek—olan bir mekanizmanın beynimizde bulunması, rüyalarda motor içeriklerin duyusal içerikler kadar önemli olduklarını düşündürmektedir. Muhtemelen REM uykusu sırasında motor sistemin elde ettiği tecrübeler sayesinde o gün içerisinde öğrendiğimiz davranışlara ilişkin performansımız artar. Spinal kordta yer alan motor nöronların baskılanması ise, birkaç zararsız el ayak seğirmesi dışında bu hareketleri gerçekten yapmamızı engeller.

REM sırasında ortaya çıkan genital aktivitenin işlevinin ne olduğu ya da bundan sorumlu mekanizmalar hakkında oldukça az bilgiye sahibiz. Schmidt ve ark. (2000) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, sıçanlarda lateral preoptik bölge lezyonlarının REM sırasındaki penis ereksiyonlarını baskıladığını ancak uyanma sırasındaki ereksiyonlar üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Salas ve ark. (2007), REM sırasında aktive olan ponstaki asetilkolinerjik nöronların elektriksel olarak uyarılmalarıyla penis ereksiyonlarının tetiklenebildiği gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, bu pontin nöronlarının lateral preoptik bölgedeki nöronlarla doğrudan bağlantılı olabilecekleri ve dolayısıyla bu ereksiyonlardan sorumlu olabilecekleri yönünde kanıtlar öne sürmüşlerdir (Bkz. *Şekil 8.19*.).

ŞEKİL 8.19

REM Uykusunun Kontrolü: REM uykusunun içeriği REM-ON bölgesi tarafından kontrol edilmektedir.



Ara Özet

Uyku ve Uyanıklık ile Bağlantılı Fizyolojik Mekanizmalar

Uyku miktarının düzenleniyor olması, bize uyanık olduğumuz sırada uykuyu başlatan bir maddenin var olduğunu düşündürmektedir. Yunus beynine ait uyku örüntüsü bize kanda böyle bir maddenin olmadığını gösterir. Astrositlerdeki glikojen depolarının nöronlar tarafından kullanılmaya zorlanmaları durumunda adenozinin salındığı ve böylece artmış beyin metabolizması ile uyku ihtiyacı arasında bir bağlantı kurulduğu yönünde kanıtlar vardır.

Dikkatli ve aktif bir uyanıklık için beş nöron sisteminin önemli olduğu düşünülmektedir: Kortikal aktivasyon için dorsal pons ve bazal ön beyinde bulunan asetilkolinerjik sistem; dikkatin artırılması için lokus sereulosta bulunan noradrenerjik sistem; lokomosyon gibi otomatik davranışların aktivasyonu için rafe çekirdeklerinde yer alan serotonerjik sistem; uyanıklığın sağlanması için tüberomamiller çekirdekte yer alan histaminerjik nöronlar ve yine uyanıklığın sağlanmasında yeri olan lateral hipotalamusa ait oreksinerjik sistem.

Ventrolateral preoptik bölgedeki (vlPOB) nöronlar aktive olduklarında yavaş-dalga uykusu meydana gelir. Bu nöronlar uyanıklığı-tetikleyen nöron sistemini baskılarlar. Bunu takiben uyanıklığı-tetikleyen bölgeler tarafından vlPOB baskılanır ve böylece uyanık ya da uykuda olmamızı sağlayan bir çeşit flip-flop devresi oluşturulur. Adenozin birikimi sayesinde uyanıklığı-tetikleyen bölgeleri inhibe eden vlPOB nöronları aktive olurlar. Lateral hipotalamusta yer alan oreksinerjik nöronların aktiviteleri de uykuyu ve uyanıklığı kontrol eden bu flip-flop devresinin "uyanık" konumda kalmasına yardım eder.

REM uykusu aynı zamanda başka bir flip-flop devresi tarafından da kontrol edilmektedir. Sublaterodorsal çekirdek (SLD) REM-ON bölgesi görevi görürken ventrolateral periakueduktal gri bölge (vlPAG) REM-OFF bölgesi görevini görür. Bu flip-flop devresinin kontrolü uyku/uyanıklık flip-flop devresi tarafından sağlanır; sadece uyku/uyanıklık flip-flop devresinin "uyku" durumunda olması halinde REM flip-flop devresi "REM-ON" konumuna getirilebilir. Gördüğümüz rüyalara uygun bir biçimde hareket etmemizi engelleyen kas paralizi ise, spinal korda yer alan baskılayıcı ara nöronların uyarılmalarını sağlayan SLD'ye komşu nöronlar arasındaki bağlantılar sayesinde gerçekleşir. REM uykusu sırasında peniste ortaya çıkan ereksiyonlar lateral preoptik bölge lezyonları tarafından ortadan kaldırılırlar (uyanıklık sırasındaki ereksiyonlar hariç). Medial pontin retiküler formasyon ile ponstaki asetilkolinerjik nöronlar aracılığıyla, SLD ile tektum arasındaki indirekt bağlantılar tarafından hızlı göz hareketleri ortaya çıkarılır.

Düşündüren Sorular

Hiç şimdiye kadar yatakta tam uykuya dalacağınız bir sırada aniden yapmayı unuttuğunuz bir şeyi hatırladığınız oldu mu? Daha sonra tamamen uyanık ve dikkatli bir hale geldiniz mi? Eğer öyleyse, kuşkusuz beyin kökünde yer alan uyanıklık sistemine ait nöronlarınız aktive olmuş ve serebral korteksiniz uyandırılmıştır. Bu aktivasyonun kaynağı sizce nedir? Beyin köklündeki uyanıklık sistemlerini ne aktive etmiştir? Bu sonuyu nasıl yanıtlarsınız? Bölüm 5'te açıklanan araştırma yöntemlerinden hangisi size yardımcı olabilir?

Biyolojik Saatler

Davranışlarımızın çoğu düzenli ritimler içerir. Örneğin, uykunun yaklaşık 90-dakikalık REM ve yavaş-dalga uykusundan oluşan evreler şeklinde düzenlendiğini gördük. Kuşkusuz günlük uyku ve uyanıklık örüntüsü 24 saatlik bir döngüde ilerler. Son yıllarda araştırmacılar bu ritimlerden sorumlu nöral mekanizmalar hakkında birçok bilgi elde etmişlerdir.

Sirkadyen Ritimler ve Zaman İpuçları

Bitkilerin ve hayvanların dünyasında davranışlarla ve fizyolojik süreçlerle ilişkili günlük ritimler vardır. Bu döngülere genellikle **sirkadyen ritimler** adı verilir. (Circa "yaklaşık", dies "gün" anlamına gelir; dolayısıyla bir sirkadyen ritim yaklaşık 24 saatlik bir döngüde ortaya çıkan değişikliklerden oluşur). Bu ritimlerin bazıları ışık değişikliklerine karşı ortaya çıkan pasif yanıtlardır. Bununla birlikte, diğer ritimler organizmanın içerisindeki "biyolojik saatler" tarafından kontrol edilirler. Örneğin, bir sıçanın günde 12 saat aydınlatılan bir odada tutulması sonucu hayvanın sirkadyen ritmi ışık döngüsünü takip etmeye başlar. Hayvan ışığın açık olduğu zamanlarda uyurken, odanın karanlık olduğu zaman aktifleşir. Işığın tüm gün boyunca açık (ya da kapalı) tutulması halinde hayvan uyku ve uyanıklık ritimlerini göstermeye devam eder. Dış uyaranların yokluğunda, bir çeşit biyolojik saat tarafından bu ritmin sağlanması gerekir. Aslında biyolojik saat daha yavaş işleme eğilimindedir. Çoğu memelide bu biyolojik saat yaklaşık 25 saatlik bir döngüye sahiptir.

Gündüz ve gecenin güneşin doğuşu ve batışı ile düzenlendiği doğal çevremizde bu biyolojik saat her gün tekrar tekrar kurulur ve dolayısıyla bu döngü 24 saat sürer. Işık bir **zaman ipucu** görevi görür (**zeitgeber**—Almanca "zaman verici-zaman ipucu" anlamına gelen bir kelime); endojen ritmin senkronize edilmesini sağlar. Birçok hayvan türleriyle yapılan çalışmalarda, sürekli karanlıkta (ya da loş ışıkta) tutulmaları halinde, kısa süreli parlak ışığın bu hayvanların biyolojik saatlerini kurmalarını sağladığı, ışığın ortaya çıktığı zamana bağlı olarak bu saatin ileri ya da geriye sarıldığı gösterilmiştir (Aschoff, 1979). Örneğin, alacakaranlıktan hemen sonra parlak ışığa maruz bırakılan bir hayvanda biyolojik saat daha erken bir zamana—sanki henüz alacakaranlık olmamış gibi—çekilir. Diğer taraftan gecenin geç saatlerinde bu ışık verilirse, biyolojik saat daha geç bir zamana—sanki şafak sökmüş gibi—çekilir.

İnsanların da biyolojik saatleri vardır. Modern toplumun getirdikleri olmasaydı muhtemelen daha erken yatıp daha erken kalkardık; çünkü artık uykuya dalmamızı geciktirmek için yapay ışıklar ve uyku süremizi arttırmak için de koyu perdeler kullanıyoruz. Sürekli sabit bir aydınlatmayla birlikte biyolojik saatlerimiz ileri ya da geri giden saatler gibi kendi süresini arttırır ya da azaltır. İnsanlar birbirinden farklı döngü uzunluklarına sahiptirler ancak çoğu insan "güne" yaklaşık 25 saatlik bir döngüyle başlar. Sabah ışığının bir zaman ipucu rolü göstermesi nedeniyle saatin kurulmasını sağlar ve böylece bu döngü oldukça iyi bir biçimde çalışır.

Sirkadyen ritim: Davranışsal ya da fizyolojik süreçlerde gün içinde ortaya çıkan ritmik değişiklikler.

Zaman ipucu: Sirkadyen ritimlerden sorumlu biyolojik saatin kurulmasını sağlayan bir uyaran (genellikle şafak ışığıdır).

Suprakiazmatik çekirdek (SKN): Optik kiazmanın üstünde yerleşmiş bir çekirdek. Yapısında vücuttaki birçok sirkadyen ritmi düzenleyen bir biyolojik saat bulundurur.

Suprakiazmatik Çekirdek

Birbirinden bağımsız olarak iki ayrı laboratuvarda çalışan bazı araştırmacılar (Moore ve Eichler, 1972; Stephan ve Zucker, 1972), bir sıçanın biyolojik saatinin başlıca hipotalamusun **suprakiazmatik çekirdeğinde** (SKN) yerleşmiş olduğunu keşfetmişlerdir;

bu bölgede ortaya çıkan lezyonlar nedeniyle çember çevirme, sıvı alma ve hormonal sekresyonlara ait sirkadyen ritimlerin bozulduğunu saptamışlardır. SKN aynı zamanda uyku döngülerinin zamanlamasının da başlıca kontrol edildiği yerdir. Sıçanlar yaşamlarını gece sürdüren hayvanlardır; gündüz uyurlar, gece beslenirler. SKN lezyonlarında bu örüntü bozulur; gündüzleri ve geceleri rastgele dağılım gösteren kısa süreli uykular yaşarlar (Ibuka ve Kawamura, 1975; Stephan ve Nuñez, 1977). Bununla birlikte, SKN lezyonlara sahip olan sıçanların uyku miktarları normal hayvanlardakine benzerdir. Bu lezyonlar sirkadyen ritmi bozarlar ancak toplam uyku miktarını etkilemezler.

Anatomi ve Bağlantılar

Şekil 8.20'de sıçan hipotalamusuna ait bir enine kesitte suprakiazmatik çekirdekler gösterilmektedir; bunlar optik kiazmanın hemen üstünde beynin tabanında yerleşmiş koyu-boyalı iki küme şeklinde gözükürler (Bkz. *Şekil 8.20.*). Sıçanlardaki suprakiazmatik çekirdekler, 0.036 mm³'lük bir hacim oluşturacak biçimde sıkıca paketlenmiş yaklaşık 8600 nörondan oluşurlar (Moore, Speh ve Leak, 2002).

Çoğu memelinin aktif döngüsünde başlıca zaman ipucunun ışık olması nedeniyle, SKN'ye görsel sistemden gelen sinir liflerinin olmasını bekleriz. Gerçekten de, retinadan SKN'ye doğrudan projeksiyon gösteren sinir liflerinin olduğu anatomik çalışmalarda gösterilmiştir: Buna retinohipotalamik yolak adı verilir (Hendrickson, Wagoner ve Cowan, 1972; Aronson ve ark., 1993). Şekil 8.20'ye dikkatli bir biçimde bakarsanız, optik kiazmanın içerisinde, SKN tabanının hemen ventralinde ve medialinde yerleşim gösteren küçük koyu noktaların olduğunu görebilirsiniz; bunlar, retinadan bilgi getiren ve SKN'ye giren aksonlara sahip olan oligodendroglialara ait hücre gövdeleridirler (Bkz. *Şekil 8.20.*).

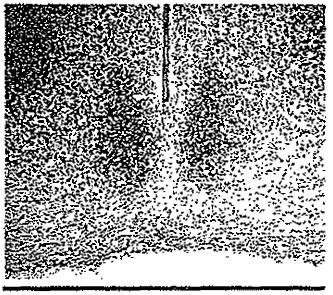
SKN'ye fotik bilgiyi getiren retinadaki fotoreseptörler, retinadaki görme algısını sağlayan birer çomak ya da koni hücresi değildirler. Hatta Freedman ve ark (1999), çomakların ya da konilerin üretilmesi için gerekli olan genlere karşı ortaya çıkan hedef mutasyonlar nedeniyle ışığın senkronize edici etkilerinin bozulmadığını göstermişlerdir. Bununla birlikte, farelerin gözleri çıkarıldığında bu etkiler bozulmuştur. Bu sonuçlarla birlikte, sirkadyen ritimleri senkronize eden ortamdaki ışık düzeyi hakkında bilgiyi sağlayan özel bir fotoreseptörün bulunduğu öne sürülmüştür. Provencio ve ark. (2000), bu etkiden sorumlu fotokimyasalı bulmuşlar ve buna melanopsin adını vermişlerdir.

Çomaklarda ya da konilerde bulunan diğer retinal fotopigmentlerden farklı olarak, melanopsin gangliyon hücrelerinde bulunur—bu ganliyonlar, gözden beynin diğer kısımlarına bilgi taşınmasını sağlayan aksonlara sahip olan nöronlardır. Melanopsin-içeren gangliyon hücreleri ışığa duyarlı olup, bunların aksonları da SKN ile pupillerin ışığa yanıt vermelerini sağlayan bir tektum bölgesinde sonlanırlar (Berson, Dunn ve Takao, 2002; Hattar ve ark., 2002) (Bkz. *Şekil 8.21.*).

Beynin diğer bölgelerinde bulunan nöronların aktivitelerini doğrudan etkileyen nöral bağlantılar ile salgılanan kimyasallar, uyku ve uyanıklık döngülerini kontrol eden merkezin SKN olduğunu işaret eden kanıtlardır. Araştırmacılar, SKN'nin hemen dorsalinde yer alan supraparaventriküler zona (SPZ), hipotalamusun dorsomedial çekirdeğine (DMH) ve de vlPOB ile lateral hipokampusta bulunan oreksinerjik nöronlar gibi uyku ve uyanıklığın kontrolünde yer alan bölgelere doğru SKN'den köken alan multisinaptik yolakların var olduğunu bulmuşlardır. vlPOB bölgesindeki projeksiyonlar inhibitör ve dolayısıyla da uykuyu baskılayıcı nitelikteyken, oreksinerjik nöronlara ait projeksiyonlar uyarıcı nitelikte olup uykuyu başlatıcı özelliğe sahiptirler (Saper, Scammell ve Lu, 2005). Kuşkusuz bu bağlantıların aktiviteleri gece/gündüz döngüsü boyunca değişkenlik gösterirler.

ŞEKİL 8.20

SKN: Bu şekilde bir sıçandaki suprakiazmatik çekirdeğin yerleşimi ve görünümü gösterilmektedir. Bu sıçan beynine ait enine kesitin boyanmasında kresil viyole kullanılmıştır.

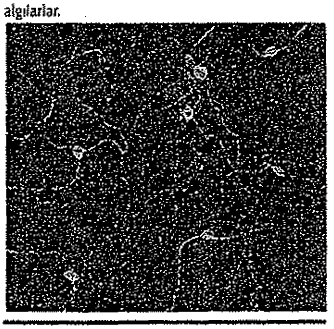


Geert DeVries'in izniyle, University of Massachusetts.

Melanopsin: Retinadaki gangliyon hücrelerinde bulunan ve de SKN, talamus ve olivar pretektal çekirdeklere, aksonlar gönderen bir fotopigment.

ŞEKİL 8.21

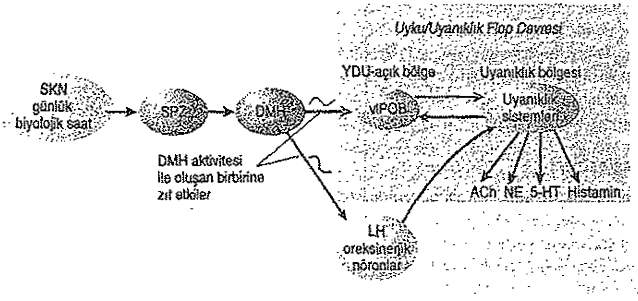
Retinadaki Melanopsin-İçeren Gangliyon Hücreleri: Gangliyon hücrelerinin aksonları retinohipotalamik yolağı oluştururlar. Bu nöronlar SKN'de bulunan biyolojik saatin kurulması için gerekli olan şafak ışığını algılarlar.



Kaynak: Hattar, S., Liao, H.-W., Takao ve ark. Science, 2002, 295, 1065–1070. Copyright © 2002. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 8.22

Sirkadyen Ritimlerin Kontrolü: Uyku ve uyanıklık döngülerini kontrol eden sirkadyen ritimler SKN tarafından belirlenir. Gündüz döngüsü sırasında DMH bir yandan vlPOB'yi baskılarken, diğer yandan beyin kökü̈yle ön beyinde bulunan uyanıklık sistemlerini uyarır ve uyanıklık sağlanır.

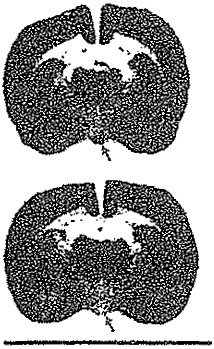


Bizim gibi gündüz-gece ritimli (diürnal) hayvanlarda, gün içinde bu bağlantılar oldukça aktifken geceleri oldukça düşük bir aktivite gösterirler (Bkz. *Şekil 8.22.*).

Her ne kadar SKN nöronları beynin birçok bölgesine projeksiyon gösterseler de, yapılan transplantasyon çalışmalarında kimyasal sinyallerin salınması yoluyla SKN'nin bazı işlevlerin kontrolünü de sağladığı gösterilmiştir. Lehman ve ark. (1987) SKN bölgesini tahrip etmişler, daha sonra bunun yerine donör hayvanlardan elde edilen yeni bir suprakiazmatik çekirdek dizisini yerleştirmişlerdir. Graft ile alıcı beyni arasında oldukça az efferent bağlantı olmasına rağmen, sirkadyen ritimlerin tekrar oluşturulmasında bu graftlar başarılı olmuşlardır. Hatta bu konuda Silver ve arkadaşlarının (1996) yaptıkları bir transplantasyon çalışmasında oldukça ikna edici kanıtlar elde edilmiştir. Silver ve arkadaşları ilk önce bir grup hamsterde SKN tahribatı yaparak sirkadyen ritimlerini ortadan kaldırmışlardır. Birkaç hafta sonra, donör (verici) hayvanlardan alınan SKN dokularını oldukça küçük yarı-geçirgen kapsüllere koyarak hayvanların üçüncü ventriküllerine yerleştirmişlerdir. Bu kapsüllerin duvarları besinlerin ve diğer kimyasalların geçmesine izin vererek SKN dokusunun canlı kalmasını sağlamış, ancak kapsül içindeki nöronlarla çevre doku arasında sinaptik bağlantıların kurulmasını engellemiştir. Buna rağmen alıcı hayvanlarda bu transplantlarla birlikte sirkadyen ritimler tekrar gözükmeye başlamıştır. Büyük olasılıkla SKN'de bulunan hücreler tarafından salgılanan kimyasalların SPZ bölgesine doğru difüzyona uğramaları ve buradaki nöronlar üzerinde bulunan reseptörlere bağlanmaları nedeniyle uyku ve uyanıklık ritimleri etkilenmiştir.

ŞEKİL 8.23

SKN'deki Sirkadyen Ritimler: Bu otoradyografilerde, gün içerisinde (üstte) ve geceleyin (altta) karbon-14 ile işaretli 2-deoksiglukoz enjekte edilmiş sıçan beyinlerine ait enine kesitler gösterilmektedir. Beyin tabanındaki koyu bölge (oklar) suprakiazmatik çekirdeklere ait aktivitelerin arttığını göstermektedir.



Kaynak: Schwartz, W.J. ve Gainer, H. Science, 1977, 197, 1089–1091. Copyright © 1977 The American Association for the Advancement of Science. İzin alınarak basılmıştır.

Doğal Saat Yapısı

Tüm saatlerin temel aldıkları bir zaman vardır. Mekanik saatlerde çark ya da sarkaç bulunurken; elektronik saatler kuartz kristaller kullanırlar. Zamanı birimlere bölen bir fizyolojik mekanizmanın SKN'de de bulunması gerekir. Yıllar süren araştırmaların sonunda araştırmacılar SKN'de bulunan biyolojik saatlerin niteliklerini keşfetmeye başlamışlardır.

Sirkadyen saatin burada bulunduğunu gösteren birçok araştırmada günlük SKN aktivitesinin ritmi gösterilmiştir. Schwartz ve Gainer (1977) tarafından yapılan bir çalışmada günlük SKN aktivitesindeki gece-gündüz fluktuasyonları iyi bir biçimde gösterilmiştir. Bu araştırmacılar sıçanlara radyoaktif bir madde olan 2-deoksiglukoz (2-DG) enjeksiyonu uygulamışlardır.

Schwartz ve Gainer bazı sıçanlara gündüz, bazılarına da gece 2-deoksiglukoz (2-DG) enjekte etmişlerdir. Bu hayvanlar daha sonra öldürülerek enine beyin kesitlerine ait otoradyografiler hazırlanmışur. Gün içerisinde enjeksiyon yapılanlardaki beyin SKN radyoaktivitesinin varlığına (ve dolayısıyla buradaki metabolik hızın yüksek olduğuna) dikkat edin (üstte) (Bkz. *Şekil 8.23.*).

Peki SKN nöronlarında saatteki "tik" sesine karşılık gelen nedir? Uzun yıllar boyunca araştırmacılar sirkadyen ritimlerin bir protein tarafından oluşturulduğuna ve bu proteinin hücre içerisinde belirli bir düzeye ulaşmasıyla birlikte kendi üretimini baskıladığına inanmışlardır. Sonuç olarak bu protein düzeyleri azaldıkça bu baskılama ortadan kalkarak döngünün tekrar başlamasına neden olmaktadır (Bkz. *Şekil 8.24.*).

Bu tür bir mekanizma Drosophila melanogaster isimli yaygın bir meyve sineğinde keşfedilmiştir. Ardından memelilerde gerçekleştirilen araştırmalarda benzer bir sistem bulunmuştur (Shearman ve ark., 2000; Reppert ve Weaver, 2001; Van Gelder ve ark., 2003; Yan ve Silver, 2004). Bu sistemde en az yedi gen ve bu genlerin proteinler ile birbirini karşılıklı olarak kilitleyen iki fidbek devresi vardır. Birinci devrede üretilen proteinlerden birisi yeterli bir düzeye eriştiğinde ikinci devreyi başlatırken, bu ikinci devrenin birinci devredeki proteinlerin üretimini baskılaması ile birlikte döngü tekrar başlar. Dolayısıyla, zamanla bir dizi proteinin üretimi ve yıkımıyla beraber intraselüler tik döngüsü düzenlenir.

İnsan beynindeki sirkadyen saatin de aynı biçimde çalıştığı düşünülmektedir. Toh ve ark. (2001), kromozom 2'de bu fidbek devrelerinde yer alan proteinlerin birisine ait bir gende (per2) ortaya çıkan mutasyonun **ilerlemiş uyku fazı sendromundan** sorumlu olduğunu bulmuşlardır. Bu sendrom uyku ve ısı döngülerinde 4-saatlik bir ilerlemeye neden olur. Bu sendroma sahip kişiler saat 7:30 p.m. sıralarında uykuya dalarlar ve 4:30 a.m. sıralarında uyanırlar. Bu mutasyon nedeniyle sabah ışığının yarattığı zaman ipucuyla SKN hücrelerindeki sirkadyen saat fazı arasında bulunan ilişkinin değiştiği düşünülmektedir. Ebisawa ve ark. (2001), buna zıt bir bozukluk olan **gecikmiş uyku fazı sendromundan** kromozom 1 üzerinde bulunan per3 genine ait mutasyonlar nedeniyle ortaya çıktığı yönünde kanıtlar bulmuşlardır. Bu sendromda uyku/uyanıklık ritimlerinde 4-saatlik bir gecikme ortaya çıkar. Bu bozukluğa sahip kişiler saat 2:00 a.m. öncesinde uykuya dalamazlar ve kuşluk vaktinden önce uyanmakta oldukça zorlanırlar.

İlerlemiş uyku fazı sendromu: SKN nöronlarının ritimliliklerinde rolü olan bir gende (per2) muhtemelen ortaya çıkan bir mutasyon nedeniyle uyku ve ısı ritimlerinde 4-saatlik bir ilerlemenin ortaya çıkması.

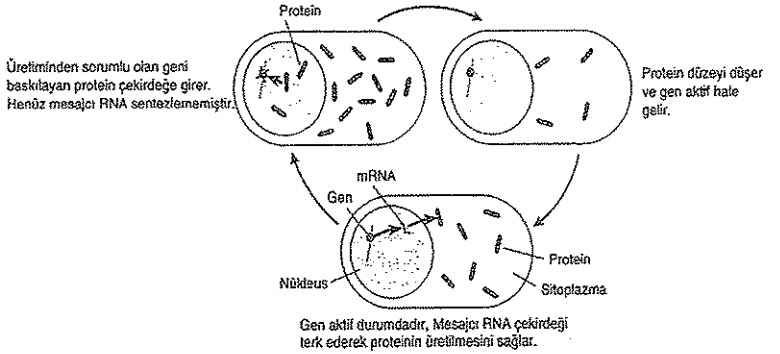
Gecikmiş uyku fazı sendromu: SKN nöronlarının ritimliliklerinde rolü olan bir gende (per3) muhtemelen ortaya çıkan bir mutasyon nedeniyle uyku ve ısı ritimlerinde 4-saatlik bir gecikmenin ortaya çıkması.

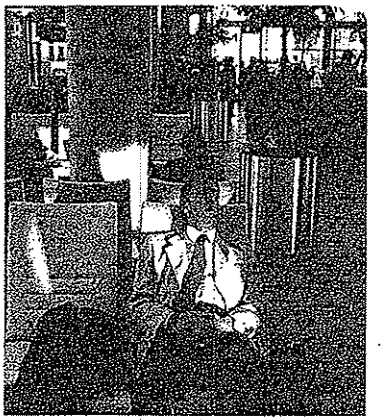
Sirkadyen Ritim Değişiklikleri: Vardiyalı Çalışma ve Jet Lag

Kişilerin birdenbire günlük aktivite ritimlerini değiştirmeleri halinde, SKN tarafından kontrol edilen iç sirkadyen ritimleriyle dış çevre arasında desenkronizasyon ortaya çıkar. Örneğin, normalde gündüz çalışan bir kişinin gece vardiyasına

ŞEKİL 8.24

SKN'deki Sirkadyen Ritimler: Bu şemada SKN nöronlarının "tiklemeleri" üzerindeki moleküler kontrol mekanizmaları basitçe açıklanmıştır.





Yapılan araştırmalarla birlikte, suprakiazmatik çekirdek ile pineal bezin jet lag gibi durumlardaki rolleri anlaşılmaya başlanmıştır.

başlaması ya da çeşitli saat dilimlerinde doğuya ya da batıya doğru yapılan yolculuklarda, vardiyanın geriye kalan zamanında (ya da jet uçuşu sırasında gün ortasında) SKN beynin geri kalanına uyku zamanının geldiğini bildirecektir. İç ritimlerle dış çevre arasındaki bu dengesizlik nedeniyle ortaya çıkan uyku bozuklukları ve duygu durum değişiklikleri sonucunda kişide uyanıklık saatleri sırasında bazı yetersizlikler oluşmaya başlar. Düzenli vardiya değişikleri olan insanlarda ülser, depresyon gibi hastalıklar ile uykulu olma nedeniyle ortaya çıkan kazalar daha yaygındır.

Jet lag geçici bir durumdur; çeşitli saat dilimlerinde yolculuk yapıktan günler sonrasında, uygun zaman geldiğinde bu kişiler daha kolay uykuya dalarlar ve gün içindeki tetiklikleri de artar. Sık sık vardiya değişikleri yaşayan insanlarda vardiyalı çalışma beraberinde daha kalıcı problemler getirir. Jet lag ve vardiyalı çalışma nedeniyle ortaya çıkan problemlerin çözülmesi için mümkün olduğunca kısa sürede dış çevre ile iç saatin senkronize edilmesi gerekir. Bunun muhtemel en uygun yolu ise uygun zamanlarda kuvvetli zaman ipuçları sağlamaktır. Vücudun en düşük sıcaklığa sahip olduğu sırada (genellikle kişinin uyanmasından bir ya da iki saat önce) kişi parlak ışığa maruz kalırsa sirkadyen ritim gecikir (Dijik ve ark., 1995). Gerçekten başka birçok çalışmada uygun zamanda parlak ışığa maruz kalmanın geçişi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Boulos ve ark., 1995). Buna benzer bir biçimde, vardiyalı çalışmaya adapte olmuş kişilerde daha parlak yapay ışıklar altında çalışmaları ve yatak odalarının daha karanlık hale getirilmesiyle birlikte çalışmalarının hızlandığı gösterilmiştir (Eastman ve ark., 1995).

Biyolojik ritimler beynin farklı bir bölgesi tarafından kontrol edilirler: Pineal bez (Bartness ve ark., 1993). Serebellumun hemen önünde, orta beynin üstünde yerleşim gösteren bu bez tarafından bazı hayvanlarda cilde geçici bir koyulaşma sağlaması nedeniyle melatonin adı verilen bir hormon salgılanır (koyu rengi oluşturan kimyasal melanin olarak bilinir). SKN'de bulunan nöronlar hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki (PVN) nöronlarla sinaptik bağlantılar oluştururlar. Bu nöronların aksonları spinal kord boyunca ilerleyerek sempatik nöronların pregangliyonik nöronlarıyla sinaps oluştururlar. Postgangliyonik nöronlar ise pineal bezi uyararak (innerve ederek) melatonin sekresyonunu kontrol ederler.

SKN'den gelen girdilere yanıt olarak pineal bez gece boyunca melatonin salgılar. Melatonin ise beyinde çeşitli yapılar üzerine etki göstererek çeşitli bazı hormonlar, fizyolojik süreçler ve davranışlar üzerinde kontrol sağlar. Yapılan çalışmalarda SKN reseptörleri üzerine etkili olan melatoninin SKN nöronlarının zaman ipuçlarına duyarlılıklarını etkilediği ve sirkadyen ritimleri değiştirebildiği gösterilmiştir (Gillette ve McArthur, 1995; Starkey ve ark., 1995). Sirkadyen ritimlerin kontrolünde melatoninin rolü henüz tam olarak anlaşılmamışsır ancak bununla birlikte bazı pratik uygulamalar keşfedilmiştir. Melatonin sekresyonu normalde gecenin erken saatlerinde, yatmaya yakın bir zamanda en yüksek düzeylerine ulaşır. Araştırmacılar tarafından uygun bir zamanda verilen melatoninin (çoğu kez yatmadan hemen önce) jet lag ve vardiyalı uyku nedeniyle ortaya çıkan etkileri belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir (Arendt ve ark., 1995; Deacon ve Arendt, 1996). Yatma zamanında verilen melatoninin aynı zamanda sirkadyen ritimlerin senkronize olmasını ve bir zaman ipucu olarak ışığın kullanılamadığı körlerde uykuyu iyileştirdiği de gösterilmiştir (Skene, Lockley ve Arendt, 1999).

Pineal bez: Dorsal tektuma bağlı bir bez; melatonin üretir ve sirkadyen ve mevsimsel ritimleri etkiler.

Melatonin: Pineal bezi tarafından gece boyunca salgılanan bir hormon; sirkadyen ve mevsimsel ritimleri etkiler.

Ara Özet

Biyolojik Saatler

Fiziksel aktiviteler, uyku, vücut ısısı, hormon sekresyonu ve diğer fizyolojik değişiklikler sayesinde günlük yaşamımız şekillenir. Sirkadyen ritimler—yaklaşık 1 gün boyunca—beyindeki biyolojik saatler tarafından kontrol edilirler. Başlıca biyolojik saatin hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde yer aldığı düşünülmektedir; bu çekirdeklerde ortaya çıkan lezyonlar sonucunda birçok sirkadyen ritim bozulmakla birlikte, burada yer alan nöronlar da gece-gündüz döngüsüyle ilişkili bir aktivite gösterirler. Görme algısıyla ilgisi olmayan özelleşmiş retina hücreleri tarafından tespit edilen ışık, çoğu sirkadyen ritim açısından bir zaman ipucu görevi görür. Biyolojik saatler biraz daha yavaş ilerlemekle birlikte, yaklaşık 25 saatlik bir periyoda sahiptirler. Sabahları retinada bulunan melanopsin-içeren fotoreseptörler tarafından tespit edilen gün ışığı SKN'ye iletilir. Işık yeni bir döngünün başlaması için bu biyolojik saatin tekrar kurulmasını sağlar.

SKN'de bu biyolojik saati oluşturan nöronların "tıklemeleri" için bazı proteinlerin üretilmeleri ve yıkılmaları gerekir. Bu süreçte en az yedi gen ve bu genlerle ilişkili proteinler ile karşılıklı olarak birbirini etkileyen iki fidbek döngüsü vardır. Sirkadyen ritimlerden sorumlu olan iki gende ortaya çıkan mutasyonlar sonucunda, ilerlemiş uyku fazı sendromu ile gecikmiş uyku fazı sendromu olarak adlandırılan iki genetik bozukluk meydana gelir.

Geceleri, sirkadyen ritimlerin senkronize edilmesi için gerekli olduğu düşünülen melatoninin salgılanması için pineal beze SKN tarafından sinyal gönderilir. Vardiyalı çalışma ya da jet lag gibi durumlarda, hatta ışığın bir zaman ipucu olarak kullanılamadığı kör insanlarda dahi ortaya çıkan ritim bozuklukları bu hormon sayesinde düzenlenirler.

Düşündüren Sorular

Bugüne dek (türlerimizin evrimi düşünüldüğünde), atalarımız güneşin batmasıyla uykuya dalıp, güneşin doğmasıyla birlikte uyanmışlardır. Atalarımızın, ateşi kontrolünü öğrenmeleriyle birlikte büyük olasılıkla ateşin önünde otururak daha geç saatlere kadar uyanık kalabilmişlerdir. Böyle basit ve etkili bir ışığın gelişimiyle, türümüzün çoğu üyesi daha geç uyumaya ve güneşin doğuşundan çok daha sonra uyanmaya adaptasyon göstermiştir. Uzun süre önce evrimleşen biyolojik saatimiz göz önüne alındığında, günlük ritimlerimizde ortaya çıkan değişiklikler nedeniyle fiziksel ve entelektüel yeteneklerimiz nasıl etkilenmiştir?

SON SÖZ Rüyaların İşlevleri

alen REM uykusunun neden meydana gelği konusundan emin olmasak da bize, nöral devrin kontrolünde olan; özenle düzenlenen REM uykusunun mli olduğu görülmektedir. Eğer işe yaramasaydı muhtemelen ia bize bu devreleri sağlamazdı. Bölümün girişinde bahsedilen hael'in uyku paralizisi atakları, hipnogojik halüsinasyonlar ve apleksi iki REM uykusu safhasının (paralizi ve rüya) uygunsuz biçimde ortaya çıkmaları nedeniyle meydana gelirler. Normal- bu durumdan sorumlu olan beyin mekanizmaları uyanıklık sında inhibe haldedirler: Michael'in durumunda ise, oreksinerönlerin harap olmaları sonucunda uyku/uyanıklık flip-flop resinin stabilizasyonu ortadan kalkmış ve REM uykusuna ait durumların uygunsuz bir biçimde ortaya çıkmalarına olanak amıştır.

Görmüş olduğumuz gibi, REM uykusunun öğrenme ve beyin limi üzerinde rolü vardır. Peki REM uykusunda görülen rüyalaözel bir rolleri var mıdır? Uyurken gördüğümüz bu canlı, öyl halüsinasyonlar birtakım özel amaçlar mı taşırlar, yoksa bu lar beyinde devam eden daha önemli şeyler nedeniyle ilgisiz biçimde mi ortaya çıkarlar?

İkel zamanlardan bu yana, insanlar rüyaların önemli olduğu düşünmüşler, savaşa katılmak ya da cinayetle suçlanan bir insanın suçlu ya da masum olduğuna karar vermek gibi özel anlamlar içerdiğine ve geleceği önceden haber verdiğine inanmışlardır. Yirminci yüzyılda Sigmund Freud, rüyalar hakkında oldukça iddialı teoriler öne sürmüştür. Freud, rüyalarımızın bilinçdışı arzular (özellikle seksüel arzular) ile bu arzuları gerçekleştirmeye karşı çıkan toplumsal yasaklar arasında ortaya çıkan iç çatışmalarımızdan kaynaklandığını belirtmiştir. Freud'a göre içerikleri gizlense de, rüyalarımızın tümünde doyurulmamış isteklerimiz temsil edilmektedir. Bir rüyanın gizli içeriği (Latince "saklı" anlamına gelir) aşikar içeriğine (asıl hikaye dizisine ya da görüntüsüne) dönüştürülür. İlk bakışta aşikar içerik zararsızdır, ancak deneyimli bir psikanalist bilinçdışı arzuların rüyalarda semboller şeklinde kendini gösterdiklerini bilir. Örneğin, bir merdivenin basamaklarını aşmak seksüel bir ilişkiyi temsil ediyor olabilir. Freud'un teorisinin asıl problemi çürütülemez nitelikte olmasıdır: Yanlış olsa bile, bir psikanalist bir rüyayı her zaman gizli çatışmaların belirsiz sembollerle ifade edildiğine ilişkin makul yorumlar getirebilir.

Birçok uyku araştırmacısı—özellikle de rüyanın biyolojik yönleriyle ilgilenenler—Freud ile aynı fikirde değildirler ve rüyalara ilişkin alternatif açıklamalar sunarlar. Örneğin, Hobson (1988), REM uykusu sırasında ortaya çıkan beyin aktivasyonu nedeniyle oluşan halüsinasyonları daha fazla -ya da daha az- akla yatkın bir öykü haline getirmeye çalışarak anlamlandırmaya çalıştığımızı

öne sürmüştür. Bu bölümde öğrendiğiniz gibi, REM uykusunahızlı göz hareketleri ve kortikal uyanımışlık eşlik eder. Özellikle motor sistem içerisinde özellikle sadece görsel sistem aktiftir; aslında sahip olduğumuz bir mekanizma sayesinde motor sistem aktivitesi baskılanır ve paralizi oluşur. Böylece yataktan çıkıp kendimize zarar vermemiz engellenir. (Gördüğümüz gibi, atoni olmaksızın REM yaşayan kişiler rüyalarına uygun davranırlar ve kendilerine zarar verebilirler. Hatta rüyalarında birisiyle kavga ettiklerini gören kişiler bazen eşlerine dahi saldırabilirler).

Araştırmalar sonucunda, rüyalar sırasındaki duyularımızın çoğunda en çok beynin iki sisteminin, görsel sistem ve motor sistemin aktif olduğu gösterilmiştir. Rüyalar genelde sessiz olup çoğunlukla görsel imajlar içerirler. Bunun yanı sıra, birçok rüyada muhtemelen motor sistemdeki aktivitenin bir yansıması şeklinde hareket duyusu da vardır. Rüyalarda dokunma, koku ya da tat duyusu oldukça az görülür. Şarap içmeyi seven Hobson, rüyalarında şarap içtiğini ancak hiçbir tat ya da koku almadığını bildirmiştir (Aslında Hobson bunu oldukça özlem duyarak anlatmıştı; hence şişelerinden birini açmadan iyi bir şarap tatmayı isterdi). Bu duyular neden kaybolurlar? Acaba "gizli arzularımız" sadece görme ve hareketle mi ilgilidirler, yoksa REM uykusu sırasında ortaya çıkan nöral aktivasyon sadece bu sistemlerle mi sınırlıdır? Hobson ikinci görüşü kabul ediyor, ben de ona katılıyorum.

Anahtar Kavramlar

UYKUNUN FİZYOLOJİK VE DAVRANIŞSAL AÇIDAN TANIMI

1. Uyku, dört evreden oluşan yavaş-dalga uykusu ile REM uykusundan meydana gelir. Rüyalar REM uykusu sırasında ortaya çıkarlar.

UYKU BOZUKLUKLARI

2. İnsanlarda insomnia, uyku apnesi, narkolepsi, atoni olmaksızın REM, yatak ıslatma, uykuda yürüme ya da gece terörü gibi birtakım uyku bozuklukları görülebilir. Narkolepsinin üç belirtisinin (kataplexi, uyku paralizisi ve hipnogojik halüsinasyonlar) uygunsuz olarak ortaya çıkan REM uykusu bileşenleri oldukları düşünülebilir. Narkolepsi, ergenlik sırasında oreksin-salgılayan nöronların yıkıma uğramaları nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal bir bozukluktur.

NEDEN UYURUZ?

3. Yavaş-dalga uykusunun korteksin dinlenmesi için gerekli olduğuna inanılmaktadır. REM uykusu beynin gelişimi açısından önemli olabilir, ayrıca nondekleratif belleğin şekillenmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir.

UYKU VE UYANMA İLE İLİŞKİLİ FİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

4. Serebral metabolizma sonucunda üretilen bir nöromodülatör olan adenozinin uykuyu başlatmada bir rolü olduğu düşünülmektedir.
5. Beyin kökünde beş bileşenden oluşan bir uyanıklık mekanizması vardır: Dorsolateral pons ve bazal ön beyinde bulunan asetilkolinerjik sistem; lokus sereleusta yer alan noradrenerjik sistem; rafe çekirdeklerindeki serotonerjik sistem; hipotalamusun tüberomamiller çekirdeğinde yer alan histaminerjik sistem; ve lateral hipotalamusta bulunan oreksinerjik sistem. Uyku için ventrolateral prepoptik bölgenin (vlPOB) gerekli olduğu düşünülmektedir; bu bölgedeki nöronlar sayesinde uyanıklıktan sorumlu beyin bölgeleri baskılanır.
6. vlPOB ile uyanıklıkla ilgili bölgelerden oluşan uyku/uyanıklık flip-flop devresi oreksinerjik nöronlar tarafından dengede tutulurlar (stabilize edilirler).
7. SLD (REM-AÇIK bölgesi) ile vlPAG (REM-KAPALI bölgesi) bölgeleriyle bunların karşılıklı baskılayıcı bağlantılarından oluşan REM uykusu flip-flop devresi tarafından REM uykusunun kontrolü sağlanır.

BİYOLOJİK SAATLER

8. Sirkadyen ritimlerin kontrolünü sağlayan mekanizmanın çoğu suprakiazmatik çekirdektedir. Retinada bulunan özel bir fotoreseptör grubu tarafından tespit edilen gece-gündüz ışık döngüsü sayesinde senkronize edilirler. Bu ritimlerden sorumlu olan biyolojik saatin çalışması için bazı proteinlerin üretilmeleri ve yıkılmaları gerekir.

Önerilen Kaynaklar

Hobson, J. A. *Dreaming: An Introduction to the Science of Sleep.* Oxford, England: Oxford University Press, 2004.

Jouvet, M. *The Paradox of Sleep: The Story of Dreaming.* Cambridge, MA: The MIT Press, 2001.

Kryger, M. H., Roth, T., and Dement, W. C. *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2000.

Luppi, P.-H. *Sleep: circuits and function.* Boca Raton, FL: CRC Press, 2005.

Pace-Schott, E. F., Solms, M., Blagrove, M., and Harnad, *Sleep and Dreaming: Scientific Advances and Reconsideration* Cambridge, England: Cambridge University Press, 2003.

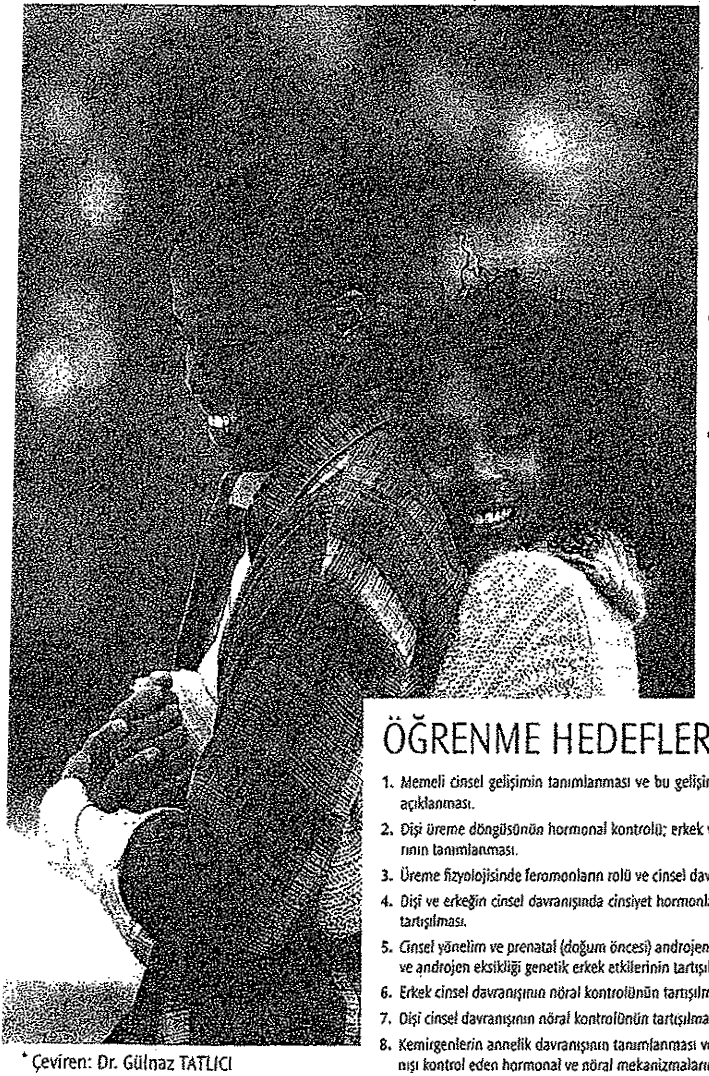
Vu, T. T., Desseilles, M., Petit, D., Mazza, S., Monrplaisir, J., an Maquet, P. Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Medicir* 2007, 8, 350–373.

Ek Kaynaklar

Bu bölümde yer alan materyal konusunda ek gözden geçirme ve pratik yapma açısından www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin. Mypsychkit ile birlikte test pratikleri yapabilir ve gözden geçirmenize yardımcı olacak ihtiyacınıza göre düzenlenmiş bir kişisel çalışma planı elde edebilirsiniz. Bunun yanı sıra düzinelerce animasyon, öğretici materyal ve internet adresi de me cuttur. Ayrıca isterseniz bu kitabın interaktif elektronik versiy nunu da gözden geçirebilirsiniz. Mypsychkit için kayıt olman gerekmektedir. Ayrıntılar için www.mpsychkit.com adresi ziyaret edin.

bölüm 9

Üreme Davranışı*



- **Cinsiyet Gelişimi**
  - Gametlerin Üretimi ve Fertilizasyon (Döllenme)
  - Cinsel Organların Gelişimi
  - Cinsel Olgunlaşma
- **Cinsel Davranışın Hormonal Kontrolü**
  - Dişi Üreme Döngüsünün Hormonal Kontrolü
  - Laboratuvar Hayvanlarında Cinsel Davranışın Hormonal Kontrolü
  - Androjenlerin Davranış Üzerine Organizasyonel Etkileri: Maskulizasyon ve Defeminizasyon
  - Feromonların Etkileri
  - İnsan Cinsel Davranışı
  - Cinsel Eğilim (Orientation)
- **Cinsel Davranışın Nöral Kontrolü**
  - Erkekler
  - Dişiler
  - Eş Bağlılığının Oluşumu
- **Parental Davranış**
  - Kemirgenlerde Annelik Davranış
  - Annelik Davranışın Hormonal Kontrolü
  - Annelik Davranışın Nöral Kontrolü
  - Babalık Davranışın Nöral Kontrolü

ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. *Memeli* cinsel gelişimin tanımlanması ve bu gelişimi kontrol eden faktörlerin açıklanması.
2. Dişi üreme döngüsünün hormonal kontrolü; erkek ve dişinin cinsel davranışlarının tanımlanması.
3. Üreme fizyolojisinde feromonların rolü ve cinsel davranışın tanımlanması.
4. Dişi ve erkeğin cinsel davranışında cinsiyet hormonların aktivasyonel etkilerinin tartışılması.
5. Cinsel yönelim ve prenatal (doğum öncesi) androjene maruz kalma genetik dişi ve androjen eksikliği genetik erkek etkilerinin tartışılması.
6. Erkek cinsel davranışının nöral kontrolünün tartışılması.
7. Dişi cinsel davranışının nöral kontrolünün tartışılması.
8. Kemirgenlerin annelik davranışının tanımlanması ve babalık ve annelik davranışı kontrol eden hormonal ve nöral mekanizmaların tartışılması.

* Çeviren: Dr. Gülnaz TATLICI

ÖN SÖZ Erkeklikten Kızlığa

rajik bir cerrahi kazanın kötü sonucu insanın cinsel kimlik ve cinsel eğilimlerinin, güçlü bir ikilde biyolojik faktörlerin etkisi altında olmadığını ve özelliklerin bir çocuğun büyümesi sırasında bir yolla şekil alaeceğini düşündürmüştür (Money and Ehrhardt, 1972). Yedi aya adar birlikte büyümüş olan tek yumurta ikizi erkek çocuklardan rinin sünnet işlemi sırasından penisi harap edilmişti. Dağlama hazı (elektrik akımı kullanarak dokuları kesen bir cihaz) çok *iksek bir değere ayarlanmıştı ve uygulanan akım sünnet deri*ni ortadan kaldırma yerine tüm penisi yakmıştı. Düşündürücü acı verici bir kararsızlık evresinden sonra ebeveynler; cinsellik nusunda uzmanların tavsiyesine uyarak; çocuğu bir kız olarak iyütmeye karar verdiler. Bruce, Brenda olmuştu.

Ebeveynleri Bruce'a kız kıyafetleri giydirmeye ve ona tıpkı küçük bir kızmış gibi davranmaya başladılar. Cerrahlar, çocuğun testislerini çıkarttı. Bu vakaya ait raporlar Brenda'nın normal, mutlu bir kız olduğunu göstermektedir. Bu örnek olay, Brenda'nın özdeş ikiz kardeşi ile bütün genetik değişkenlerinin eşit olduğu mükemmel bir kontrol sağlamıştı. Birçok yazar, bu vakayı sosyalizasyonun biyoloji üzerindeki bir zaferi olarak görmüştür. Birçok uzman, çocukların cinsel kimliklerinin kromozom ve cinsiyet hormonları yolu ile değil de, nasıl büyütüldükleri yoluyla belirlendiği sonucuna varmışlardır.

Bu bölümün son sözünde yeni bilgilerin ışığında olaya daha farklı bakacaksınız, bu yüzden buradaki bilgilere göre hemen bir sonuca varmayın.

Üreme özellikleri sosyal özelliklerin en önemli kategorisini oluşturur, çünkü üreme olmaksızın birçok tür sağ kalamayacaktır. Kur yapma, çiftleşme, ebeveyn özelliği ve agresif özelliklerin birçok formlarını içine alan bu özellikler, seksüel çift biçimlilik davranışlarının en çarpıcı ategorileridir; ki bu özellikler erkekleri ve kadınları birbirinden ayırmaktadır (di morphous, "iki biçim"). Göreceğiniz gibi doğumdan hem önce hem de sonra var lan hormonlar, seksüel çift biçimlilik özelliklerinin kontrol ve gelişiminde çok zel bir rol oynarlar.

Bu bölüm, erkek ve kadın cinsiyet gelişimini anlatmakta ve daha sonra üreme in çok önemli olan iki farklı seksüel çift biçimlilik özelliklerinin (cinsiyet özellikri ve ebeveyn özellikleri) nöral ve hormonal kontrolünü tartışmaktadır.

Cinsiyet Gelişimi

ir bireyin kromozomsal cinsiyeti döllenme sırasında belirlenir. Bununla birlikte, u olay, bir erkek ya da kadının gelişimi sırasında doruğa ulaşacak olan bir seri asamaklardan sadece ilkidir. Bu bölümde, cinsiyet gelişiminin temel özelliklerini zerinde durulacaktır.

ametlerin Üretimi ve Fertilizasyon (Döllenme)

Spermler ve yumurtalar dışında) insan vücudundaki tüm hücreler, 23 çift kroozom içerir. Bir insanın gelişimini programlayan genetik bilgi, bu kromozomla oluşturan DNA'da saklıdır. Bizler bilgisayar devrelerini silikon çiplerde (mikro evre) minyatürize edebilme yeteneğimizle övünürüz, fakat bu beceri, çıplak gözle örülemeyecek kadar küçük olan ve bir insan olmanın projesi ile karşılaştırıldığına, ilkel gözükmektedir.

Gametlerin üretilmesi (ovum ve spermler; *gamein* "birleşmek" anlamındadır), ücre bölünmesinin özel bir biçimini gerektirir. Diğer hücrelerin her biri 23 çift romozoma, gametler ise 23 tek kromozoma sahiptir. Bir insanın gelişimi için döllnme zamanında tek bir sperm ve ovum birleştiği anda ve 23 tek kromozomlarını 3 çift kromozoma dönüştürler.

Bir bireyin genetik cinsiyeti ovumun, babanın sperm tarafından döllenmesi esasında belli olur. Yirmi üç çift kromozomun 22'si organizmanın cinsiyetinden ağımsız olarak, fiziksel gelişimini belirler. Son çift, iki seks kromozomunu içerir dölün bir erkek ya da kız olup olmayacağını belirler.

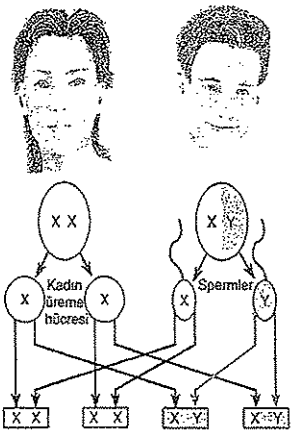
Seksüel çift biçimlilik davranışı: Farklı formlarda veya farklı olasılıklarla, erkek ve dişilerin farklı koşullar altında oluşturduğu davranış şekilleri.

Gamet: Olgun üreme hücresi; bir sperm veya bir yumurta.

Seks kromozomu: Organizmanın cinsiyeti tayin eden X ve Y kromozomlarıdır. Genellikle, XX bireyleri dişi, XY bireyleri ise erkektir.

ŞEKİL 9.1

Cinsiyet Tayini: Bir X veya bir Y kromozomu taşıyan yumurtanın döllerinde sperm hücresinde olup olmamasına bağlı olarak yavruların cinsiyeti belirlenir.



Seks kromozomlarının iki tipi vardır: X kromozomları ve Y kromozomları. Kadınlar iki X kromozomuna (XX) sahiptir; Bu yüzden bir kadının üreteceği tüm yumurtalar X kromozomu içerecektir. Erkekler bir X ve bir Y kromozomuna (XY) sahiptir. Bir erkeğin seks kromozomları bölündüğünde spermlerin yarısı bir X kromozomu ve diğer yarısı bir Y kromozomu içerir.

- Y kromozomu taşıyan bir spermle birleşen ovum, bu birleşme sonucunda XY özelliği taşıyan bir zigot oluşturacak; bu yüzden bebeğin cinsiyeti erkek olacaktır.
- X kromozomu taşıyan bir spermle birleşen ovum, bu birleşme sonucunda XX özelliği taşıyan bir zigot oluşturacak; bu yüzden bebeğin cinsiyeti kız olacaktır (Bkz. *Şekil 9.1.*).

Cinsiyet Organlarının Gelişimi

Erkek ve kadın birçok bakımdan farklıdır: Vücutları farklıdır, beyin kısımları farklıdır ve üreme özellikleri farklıdır. Bütün bu farklılıklar, erkekleri ve kadınları ayıran genetik materyalin yegâne parçası küçük Y kromozomunda mı şifrelenmiştir? Cevap hayır. X kromozomu ve hem erkek hem de kadın hücrelerinde bulunan 22 seks kromozomu olmayan kromozomlar, her iki cinsiyetin de vücutlarının gelişimi için gerekli olan bilgiyi içerirler. Doğumdan önce ve sonra cinsiyet hormonlarına maruz kalmak, bizim seksüel iki biçimliliğimizden sorumludur. Y kromozomunun kontrol ettiği şey, erkek seks hormonlarını üreten bezlerin gelişimidir.

Eşey Bezleri

Cinsiyet organlarının üç genel kategorisi vardır: Gonadlar, iç seks organları ve dış cinsel organlar. Gonadlar (eşey bezleri; testis ya da overler) gelişimde ilktirler. Gonadlar (Yunanca *gonos*, "doğurma") çift fonksiyona sahiptir: Ovum ya da spermleri üretirler ve hormon salarlar. Prenatal gelişimin *altıncı haftası boyunca erkek ve kadın fetüsleri eştir.* Her iki cinsiyet ya testis ya da overlere gelişme potansiyeline sahip olan, bir çift eş farklılaşmamış gonada sahiptirler. Gelişimlerini kontrol eden faktör, Y kromozomunda Sry (Seks-belirleyici bölge Y) adı verilen tek bir gene bağlı gibi görünmektedir. Bu gen, farklılaşmamış gonadların hücrelerindeki DNA'ya bağlanan bir protein üretir ve giderek testis olmalarına sebep olur (Testisler aynı zamanda *testikül* olarak da bilinir, Latince "küçük testisler"). İster inanın ister inanmayın, "testis" ve "testify; şahitlik etmek" kelimeleri aynı kökene sahip olup, "şahit olmak" anlamındadır. Hikâyeye göre, Antik Romalılar mahkeme de doğruyu söyleyecekleri üzerine yemin ederken sağ ellerini genitalleri üzerine koyarlardı (sadece erkekler şahitlik edebilirlerdi). SRY geni yoksa, farklılaşmamış gonadlar, overlere dönüşürler (Sinclair ve ark., 1990; Smith, 1994; Koopman, 2001). Aslında, XX erkeklere dair birkaç vaka bildirilmiştir. Bu anomali, babanın spermlerinin üretimi sırasında SRY geninin Y kromozomundan X kromozomuna yer değiştirmesi yolu ile meydana gelebilir (Warne ve Zajac, 1998). (Olimpiyat oyunlarında rakip kadınların kromozomlarında potansiyel bir SRY geni olmadığını göstermek üzere, SRY moleküler probuna bağlı bir test uygulanmaktadır).

Gonadlar bir kez geliştiğinde bir dizi olay olur. Bu olaylar belirli bir etki göstererek bireyin cinsiyetini belirler. Bu olaylar hormonlar tarafında yönetilir seksüel gelişimi iki yolla etkiler. Prenatal gelişim sırasında bu hormonlar, bir bireyin cinsiyet organları ve beyninin gelişimini etkileyen, organizasyonel etkilere sahiptir. Bu etkiler kalıcıdır; gelişim sırasında belli bir yol izlendiğinde, geriye dönüş yoktur. Seks hormonlarının ikinci rolü aktivasyonel etkileridir. Bu etkiler seks organları geliştikten sonra hayatın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Örneğin, hormonlar spermlerin üretimini, ereksiyon ve ejakülasyon (boşalma) oluşumunu aktive eder ve yumurtlamayı indüklerler. Erişkin erkek ve kadınların vücutları farklı biçimde organize olduğu için, seks hormonları bu iki cinsiyette farklı aktivasyonel etkilere sahiptirler.

Gonad : Ovaryum veya testis.

Sry: Y kromozomunda bulunan bu genin ürünü, testislerin içinde gelişen farklılaşmamış fetal gonadlar hakkında bilgi vermektedir.

Organizasyona (hormonun) etkisi: Doku farklılaşması ve gelişmesinde hormon etkisi

Aktivasyonel (hormonun) etkisi: Tam olarak gelişen organizmalarda meydana gelen hormon etkisidir. Hormonların organizasyonel etkileri organizmanın önceki maruz kalmalarına bağlı olabilir.

İç Seks Organları

Müllerian sistem: Dişi iç organların embriyonik öncülleri.

Wolffian sistem: Erkek iç organların embriyonik öncülleri.

Anti-Müllerian hormon: Müllerian sistemin gelişimini baskılayan, fetal testisler tarafından salgılanan bir peptittir. Dişi iç organların gelişimini engeller.

Defeminize etki: Dişilerin anatomik veya tipik davranışsal özelliklerini gelişimden sonrasını önleyen veya azaltan, gelişimin erken döneminde rol oynayan hormonun etkisi.

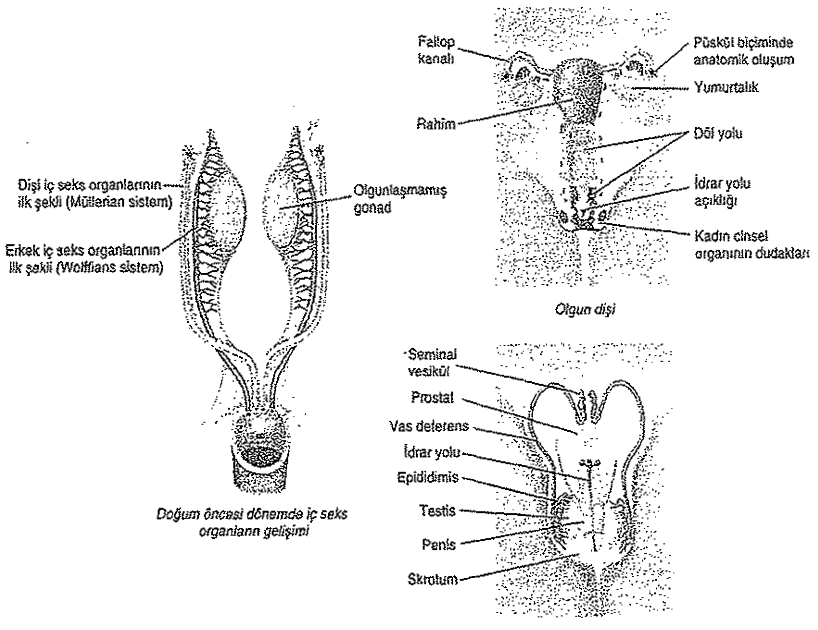
Androjen: Erkek cinsel steroid hormonu. Testosteron en önemli memeli androjenidir.

Erken embriyonik gelişimde, iç seks organları *biseksüeldir*. Yani tüm embriyolar hem erkek hem de kadın seks organlarının öncülerini içerirler. Bununla birlikte gebeliğin üçüncü ayı sırasında bu öncüllerden sadece biri gelişir; diğeri kaybolur. *Fimbriae* ve *Fallopian tüpleri, uterus ve vajinanın üçte ikisine* gelişecek olan iç kadın seks organlarının öncülü **Müllerian Sistem** olarak isimlendirilir. *Epididimis, vas deferens* ve *seminal vesiküllere* gelişecek olan iç erkek seks organlarının öncülü **Wolffian Sistem** olarak isimlendirilir (bu sistemler kâşiflerinin –Müller ve Wolff– adlarına göre isimlendirilmiştir (Bkz. *Şekil 9.2.*).

Bir fetüsün iç seks organlarının cinsiyeti, testisler tarafından salınan hormonların varlığı ya da yokluğu yoluyla belirlenir. Bu hormonlar mevcut ise, Wolffian sistem gelişir. Mevcut değillerse, Müllerian sistem gelişir. Müllerian (kadın) sistem, gelişmek için eşey bezlerinden hormonal uyarıya gereksinim duymaz; sadece normal olarak gelişir (Bir seksüel gelişim hastalığı olan Turner's sendromu bu iddiayı destekleyen önemli bir kanıttır, bu konu daha sonra tartışılacaktır). Buna karşılık, Wolffian (erkek) sisteminin hücreleri, bir hormon tarafından uyarılmadıkça gelişmezler. Bu yüzden, testisler 2 tip hormon salınımı yaparlar. İlki, **anti-Müllerian hormon** olarak adlandırılan bir peptid hormondur ve tıpkı adında söylendiği gibi davranır: Müllerian (kadın) sisteminin gelişimini engeller. Bu yüzden defeminize bir etkiye sahiptir. İkincisi, **androjenler** olarak adlandırılan bir seri steroid hormonlardır ve Wolffian sisteminin gelişimini uyarırlar. (Bu hormon sınıfı ayrıca yerinde adlandırılır: Andros "erkek" ve gennan "üremek" anlamında kullanılmaktadır).

ŞEKİL 9.2

İç Seks Organlarının Gelişimi



Androjenler maskülinizasyon etkiye sahiptir. İki farklı androjen maskülinizasyondan sorumludur. Bunlardan biri, testisler tarafından salgılanan ve bu bezlerden adını alan testosteron. Diğeri ise, bir enzim diğer androjenlerin içinde testosteronun bazı özelliklerini değiştürerek dihidrotestosteronu* oluşturur.

Bölüm 2'den hatırlayacağınız üzere, hormonlar uygun hormon reseptör uyarılması ile hedef hücrelerinde etkilerini ortaya koymaktadırlar. Böylece erkeğin öncü iç seks organları –Wolffian sistem-gelişme ve bölünmeyi destekleyerek, hücresel mekanizmalara bağlı androjen reseptörleri içerir. Androjenlerin molekülleri bu reseptörlerle bağlandığı zaman, epididimis, vas deferans ve seminal vesiküller gelişir ve büyür. Buna karşılık, Müllerian sistemin hücreleri gelişme ve büyümeyi önleyen anti-Müllerian hormon reseptörlerini içerir. Bu nedenle, anti-Müllerian hormonun varlığı, dişi iç seks organlarının gelişimini önler.

Aslında, insan embriyosunun iç seks organları biseksüeidir, ya erkek ya da dişide dramatik olarak iki genetik hastalık; *androjen duyarsızlığı sendromu* ve persisten Müllerian kanal sendromun gelişiminde tehlikeli olabilir. Bazı insanlar androjenlere karşı duyarsızdır, bu tip hastalar, tam adı ile isimlendirilen hastalıklardan biri olan androjen duyarsızlığı sendromuna sahiptir (Money ve Ehrhardt, 1972; MacLean, Warne ve Zajac, 1995). Androjen duyarsızlığı sendromunun nedeni, androjen reseptör fonksiyonunun oluşumunu önleyen bir mutasyondur (Androjen reseptör geni X kromozomunda saptanmıştır). Androjen duyarsızlığı sendromuna sahip genetik erkek fetüsün ilkel gonadları testislerde olur ve hem anti-Müllerian hormonu hem de androjenleri salgılar. Androjen reseptörlerin eksikliği, androjenlerin maskülinizasyon etkiye sahip olmasını engeller; böylece epididimis, vas deferens, seminal vesiküller ve prostat gelişimi başarısızlıkla sonuçlanır. Bununla birlikte, anti-Müllerian hormonu, defeminizasyon etkiye sahiptir ve gelişmekte olan dişi iç seks organlarının gelişimini önler. Uterus, fimbriae ve fallop kanallarının gelişimini engeller ve vajina sadece yüzeysel olarak oluşur. Dış üreme organları dişidir ve ergenlik döneminde kişinin vücudu bir kadın gibi gelişme gösterir. Tabii ki, uterus ve overlerin eksikliği yüzünden bu tip kişiler çocuk sahibi olamazlar.

İkinci genetik bir hastalık olan persistent Müllerian kanal sendromun iki sebebi vardır. Bunlardan biri anti-Müllerian hormon üretiminde yetersizlik, diğeri ise bu hormon reseptörünün yokluğudur (Warne ve Zajac, 1998). Genetik erkeklerde bu sendrom oluştuğu zaman, androjenler maskülinizasyon etkiye sahiptir fakat defeminizasyon oluşmaz. Bu yüzden, bu kişiler hem erkek hem de dişi iç seks organlarıyla doğarlar. İlave olarak dişi seks organlarının mevcudiyeti genellikle erkek seks organlarının normal fonksiyonlarını engeller.

Şimdiye kadar, sadece seks hormonları hakkında bilgi verdim. Peki ya, dişilerde prenatal seks gelişimi nasıldır? Kromozom salanomali, Müllerian sistemin gelişimi için dişi seks organları tarafından üretilen hormonlara, ihtiyaçları yoktur. Bu gerçek başka bir şekilde açıklanırsa, "Doğanın uyarıcı etkisi bir kadın yaratmaktır". Turner sendromlu hastalar sadece tek bir X kromozomuna sahiptir. Yani bir tane X kromozomuna sahiptirler (Bu yüzden, XX hücrelere sahip olacak iken, bu tip hastalar X0 hücrelerine sahiptir-0 kayıp seks kromozomunu göstermektedir). Vakaların çoğunda, anneden gelen mevcut X kromozomu ile bu hastalığın neden olan kusurlu bir sperm rol oynamaktadır (Knebelmann ve ark. 1991). Çünkü Y kromozomu mevcut değildir ve testisler de gelişmemiştir. Ek olarak, iki X kromozomun

Maskülinizasyon etki: Mevcut bir hormonun etkisi, daha sonra erkeklerin tipik davranışsal özelliklerini veya anatomik olarak gelişimlerini desteklemektedir.

Testosteron: Erkeklerde bulunan önemli bir androjen.

Dihidrotestosteron: Bir enzimin etkisi vasıtasıyla testosterondan üretilen bir androjen.

Androjen duyarsızlığı sendromu: XY kromozomlu bir kişinin, iç organlarının olmayıp, testislerinde dişi gelişmesine neden olan, androjen reseptör fonksiyonlarının doğuştan eksikliğinden kaynaklanan bir durum.

Persistent Müllerian kanal sendromu: Bir erkekte hem erkek hem de dişi iç seks organlarının gelişimine neden olan, doğuştan anti-Müllerian hormonun veya bu hormonun reseptörlerinin eksikliğinden kaynaklanan bir durum.

Turner sendromu: Normal dişi seks organları ve üreme organlarına sahip olmasına rağmen, overlerin eksikliği, seks kromozomundan sadece birinin varlığı (bir X kromozomu) ile karakterize olan bir sendromdur.

* Editörün notu: "Dihidrotestosteron: Erkek vücudunda bulunan testosteron hormonunun aktif versiyonu olan güçlü metabolitine verilen ad. Testosteron hormonunun aktif hale gelebilmesi ve dokular üstünde androjenik etki gösterebilmesi için 5 Alfa Redüktaz isimli enzimle DHT hormonuna dönüşmesi şartur. Testosteron, tip-1 5 Alfa Redüktaz ve tip-2 5 Alfa Redüktaz adı verilen iki enzimle DHT hormonuna dönüşür. Bu dönüşme olmadan testosteron birçok dokuda etkili olamaz. DHT hormonu, anne karnındaki fetus halinde bulunan çocuğun erkek cinsel özellikleri kazanmasını ve cinsel organlarının gelişmesini sağlar. DHT hormonu ayrıca anne karnındaki fetüsün beyni üstünde de çalışarak, henüz anne karnında cinsiyet kimliğinin oluşmasını sağlar. DHT Dihidrotestosteron hormonu, bunun dışında ergenlik döneminde sekonder seks karekterlerinin meydana gelmesini ve erkek tipi farklılaşmayı meydana getirir. Böylece kız çocuğundan kolay kolay ayırt edilemeyecek olan erkek çocuğu gittikçe farklılaşır ve çocukluktan erkekliğe adımını atar. Sakalları ve bıyıkları çıkmaya, sesi kalınlaşmaya, boyu uzamaya, kas kütlesi artmaya, penis büyümeye, testisler sperm üretmeye başlar. Tüm bu farklılaşmayı testosteron, DHT hormonuna dönüşerek meydana getirir. DHT hormonunun bir diğer görevi glandüler prostat dokusunun fonksiyonlarının devamlılığını sağlamaktır." (http://www.uludagsozluk.com/k/dihidrotestosteron/).

overlerde üretilmeye ihtiyacı vardır ancak bezleri bu işlemi gerçekleştiremezler. Fakat Turner sendromlu kişiler gonadları olmamasına rağmen normal dişi iç seks organları ve dış üreme organlarını geliştirebilirler- onların, dişi olarak gelişimini sağlamak için hormona veya overlere ihtiyaçları olmadığı kanıtlanmıştır. Tabii ki, onlara ergenlik dönemini ve seksüel olgunlaşmayı başlatmak için östrajen ilaçları verilmelidir ve ayrıca bu tip hastalar oversiz olup, yumurta üretemedikleri için çocuk da doğuramazlar.

Dış Cinsel Organlar

Dış cinsel organlar, erkeklerde penis ve skrotumu içeren, dişilerde ise dudaklar, klitoris ve vajinanın dış kısmını içeren gözle görülebilen organlardır (Bkz. *Şekil 9.3*). Dış seks organları: Dişileşmede bu organlar, dişi seks hormonlarının, herhangi bir uyarımına gereksinimi olmadan, doğal bir şekilde gelişirler. Dihidrotestosteronun mevcudiyetinde dış cinsel organlar, erkek organlarına dönüşür. Bu nedenle, bir kişinin dış cinsel organlarının cinsiyeti androjenin varlığı veya yokluğu ile belirlenir. Bu durum, Turner Sendromlu olan hastaların overleri olmamalarına rağmen neden dişi cinsel organına sahip olduklarını açıklar. Androjen duyarsızlık sendromlu hastalar dişi dış cinsel organlara sahiptir, onların hücrelerinde androjen reseptörleri olmadığı için testislerinde üretilmiş olan androjenlere cevap veremezler.

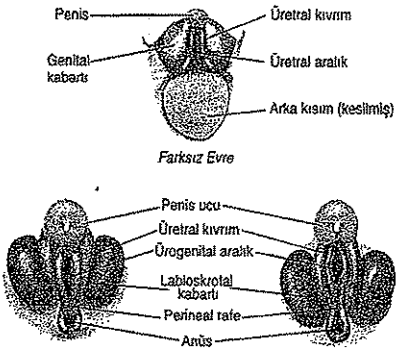
Şekil 9.4 gonadlar, iç seks organları ve cinsel organların gelişimini kontrol eden faktörler özetlenmektedir (Bkz. *Şekil 9.4*).

Cinsel Olgunlaşma

Birincil seks belirleyicileri gonadlar, iç seks organları ve dış cinsel organları kapsamaktadır. Bu organlar doğumda mevcuttur. İkincil seks belirleyicileri olan göğüs büyümesi, genişlemiş kalçalar veya sakal, kalın ses gibi özellikler ergenlik dönemine kadar görünmemektedir. Üreme organlarını görmeden, ergenlik öncesi bir çocuğun cinsiyetini kız veya erkek olduğunu saç kesiminden, elbiselerinden tahmin edebiliriz; genç erkek ve kızların vücutları az çok benzerdir.

ŞEKİL 9.3

Dış Cinsel Organların Gelişimi

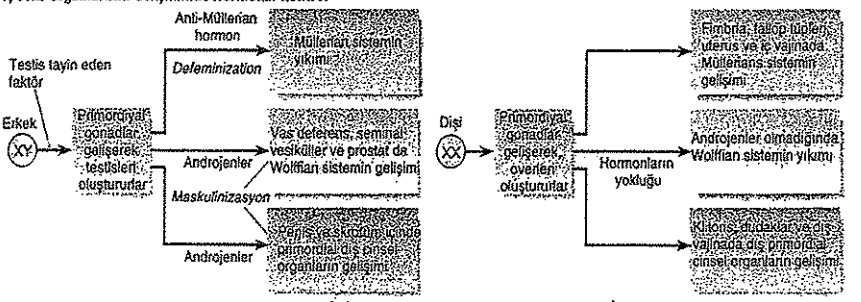


Uyarlanan kaynak; Spaulding, M.H. Contributions to Embryology, Vol. 13. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1921.

Bununla birlikte, gonadlar ergenlik döneminde üretilen hormonlarla uyarılır ve bu hormonlar kişiyi cinsel yönden olgunlaştırmaktadır. Ergenlik dönemin başlangıcında, hipotalamusta hücreler **gonadotropin salan hormonları** (GnRH) salgıladığı zaman, ön hipofiz bezi tarafından iki **gonadotropik hormonun**

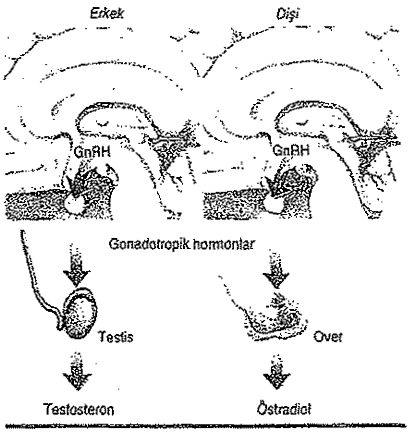
ŞEKİL 9.4

İç Seks Organlarının Gelişiminde Hormonal Kontrol



ŞEKİL 9.5

Seksüel Olgunlaşma: Hipotalamus, ön hipofiz bezinden gonadotropik hormonları salınmasını uyaran gonadotropin-salgılatıcı hormon yani GnRH'i salgılamaya başladığı zaman ergenlik dönemi başlamaktadır.



salınımını ve üretimini uyarır. Souç olarak gonadotropik hormonlar ("gonad-dönüşümü"), seksüel olgunlaşmada sorumlu olan hormonların üretimiyle gonadları uyarmaktadır (Bkz. *Şekil 9.5*).

İki gonadotropik hormon olan, folikül stimülan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) dişide oluşturdukları etkileri açısından bu şekilde adlandırılmıştır (folikülün üretimi ve bunu takiben luteinizasyon bu bölümün gelecek kısmında tanımlanacaktır). Bununla birlikte aynı hormonlar erkekte de üretilmektedir, buradaki görevleri ise testislerde sperm üretimini ve testosteronun salgılanmasını teşvik etmektir.

Gonadotropik hormonlara (genellikle gonadotropin olarak adlandırılır) karşılık olarak gonadlar steroid seks hormonları salgılarlar. Overler, östrojen olarak bilinen hormonların bir grubu olan östradiolü üretmektedir. Daha önce gördüğümüz gibi, testisler ise bir androjen grubu olan testosteronu üretmektedir. Bezlerin her iki tipi de ayrıca diğer seks hormonlarının çok az bir kısmının salınımından sorumludur. Gonad steroidler vücudun birçok kısmını etkilemektedir. Hem östradiol hem de androjenler kemik kısımlarının gelişiminde engelleyici bir rol oynar ve bu yüzden iskelet sisteminin gelişimini durdurur. Ayrıca dişilerde östradiol göğüs gelişimine, döl yatağının büyümesine, vücut yağ depolarındaki değişikliklere ve dişi üreme organlarının olgunlaşmasına neden olur. Erkeklerde ise androjenler yüzde, aksiller (koltukaltı) ve kasık kısımlarındaki tüylerin uzamasına; ses değişikliğine; kafa kısmında alnın saç hizasının değişmesine (çoğunlukla ileriki yaşlarda kelliğe neden olur); kas gelişiminin uyarılmasına ve cinsel organların gelişimine neden olur. Bu tanımlama dişi ikincil özelliklerinin ikisini hariç tutmaktadır, bunlar koltuk altı kılar ve kasık kısmına ait kıllardır. Bu özellikler östradiol tarafından üretilmezken, adrenal bezlerin korteksinde salınan androjenler tarafından gerçekleştirilir. Hatta bir erkek ergenlik döneminden önce kısır edilmiş olsa bile (testisleri çıkarılsa) koltuk altı ve kasıklara ait kılları uzayacak, adrenal androjenleri uyarılacaktır. Önemli seks hormonlarının listesi ve etkileri örnek verilerek Tablo 9.1'de sunulmuştur. Bu bölümden sonra, seks hormonlarının etkilerinin bazıları ayrıntılı olarak tartışılacaktır (Bkz. *Tablo 9.1.*).

Gonadotropin salgılatıcı hormon: Ön hipofiz bezinde gonadotropik hormon salınımı ile uyarılan hipotalamik bir hormondur.

Gonadotropik hormon: Gonad hücrelerinin etkisiyle uyarılan, ön hipofiz bezinin bir hormonudur.

Folikül uyarıcı hormon (FSH): Over folliküllerinin gelişiminde ve yumurtanın olgunlaşmasında rol oynayan, ön hipofiz bezinin bir hormonudur.

TABLO 9.1: Cinsel Steroid Hormonların Sınıflandırılması

Sınıf	İnsanlarda Ana Hormon (Üretildiği Yer)	Etkilerine Örnekler
Androjenler	Testosteron (testisler)	Wolffian sisteminin gelişimi; spermlerin üretimi; yüz, kasık ve koltuk altı tüylerin büyümesi; gırtlağın genişlemesi; kemik gelişimin baskılanması; erkekte cinsel dürtü (peki ya dişi?)
	Dihidrotestosteron (bir enzimin etkisi ile testosterondan üretilir)	Erkeğin dış üreme organlarının olgunlaşması
	Androstenedion (adrenal bezler)	Kadında kasık ve koltukaltı kıllarının uzamasında rol oynar; erkekte ise testosteron ve dihidrotestosteron'dan daha az bir öneme sahiptir.
Östrojenler	Östradiol (yumurtalıklar)	Dişi üreme organlarının olgunlaşması; göğüslerin gelişimi; yağ depolarında değişimler; döl yatağının gelişimi; kemik gelişiminin baskılanması; kadında cinsel dürtü (?)

TABLO 9-1: Cinsel Steroid Hormonların Sınıflandırılması (devamı)

Sınıf	İnsanlarda Ana Hormon (üretildiği yer)	Etkilerine Örnekler
Gestagenler	Progesteron (overler)	Dölyatağını korumak
Hipotalamik hormonlar	Gonadotropin salgılatıcı hormon, (hipotalamus)	Gonadotropinlerin salgılanması
Gonadotropinler	Folikül uyarıcı hormon (ön hipofiz)	Yumurtalık folikülünün gelişimi
	Luteinizan hormon (ön hipofiz)	Ovülasyon; korpus luteumun gelişimi
Diğer hormonlar	Prolaktin (ön hipofiz)	Süt üretimi; erkekte refrakter dönem(?)
	Oksitosin (arka hipofiz)	Süt atılım refleksi; orgazm; çiftleşme özellikle kadınlarda); anne-bebek arasında güçlü bağ
	Vazopresin (arka hipofiz)	Çiftleşme (özellikle erkeklerde)

İkincil seks özelliklerinin bazıları iki olasılıklı olarak ömür boyunca aynen kalmaktadır. Eğer bir erkek östrojen ile tedavi görmüşse (örneğin androjen bağımlı bir tümörü kontrol altında tutmak için), göğüsleri büyüyecek ve yüzündeki tüyler ince ve daha yumuşak hale gelecektir. Bununla birlikte, larinksin genişlemesi kalıcı olduğu için ses tonu değişmeden aynen kalacaktır. Diğer taraftan androjenin yüksek seviyeleri bir kadına uygulandığında (genellikle androjen salan bir tümörü etkisiz hale getirmek için) yüzünde tüyler uzayacak ve kadının sesinde kalınlaşma olacaktır.

Luteinizan hormon: Ovülasyon ve korpus luteumda yumurtalık folikülünün gelişimine neden olan ön hipofiz bezinden salınan bir hormon.

Östradiol: İnsanlar dâhil olmak üzere, memelilerin çoğunda en önemli östrojen.

Östrojen: Dişi üreme organlarının olgunlaşması, göğüs dokusunun büyümesi ve dişilerdeki diğer fiziksel karakteristik özelliklerin gelişiminde rol oynayan seks hormonlarının bir sınıfı.

Ara Özet

Cinsiyet Gelişimi

Cinsiyet seks kromozomları tarafından belirlenir: XX olduğunda dişi, XY olduğunda erkek. Erkekler, testislerde primitif gonad haline gelmesine neden olan bir proteinin üretimini kodlanmasından sorumlu olan Y kromozomunda Sry geninin etkisi ile meydana gelmektedir. Testislerden erkek gelişiminde rol oynayan iki tip hormon salınmaktadır. Testosteron ve dihidrotestosteron (androjenler) Wolffian sisteminin gelişimini uyarır (maskulinizasyon) ve anti-Müllerian hormon, Müllerian sistemin gelişimini baskı altında tutar (defeminizasyon). Androjen duyarlılık sendromu androjen reseptörlerinde kalıtımsal bir bozukluktan kaynaklanmakta ve devamlı Müllerian duct sendromu ise anti-Müllerian hormonu ve onun reseptörlerinden kaynaklanan kalıtsal bir hastalıkla sonuçlanır.

Varsayalım ki bir kadın vücudu ("Doğanın etkisi ile bir kadın olarak yaratılmış olsun"), sadece testiküler hormonların etkisi ile erkek haline dönüşebilir. Maskulinizasyon ve defeminizasyon hormonların organizasyonel etkileri olarak bahsedilmektedir; gelişme tamamlandıktan sonra aktivasyonel etkiler oluşmaktadır. Turner sendromlu hastaların (XO) gonad gelişimleri bozuktur bununla birlikte iç seks organları ve dış üreme organları gelişir. Dış üreme organları ortak öncü maddelerden meydana gelir. Gonad hormonların yokluğunda prekürsörler bir dişi olarak gelişirken; androjenlerin mevcudiyetinde (enzim aracılığı ile: testosterondan salınan hormonlar aracılığı ile öncelikli olarak dihidrotestosteron) bir erkek olarak gelişim gösterirler (maskulinizasyon).

Seksüel olgunlaşma, ön hipofiz bezi tarafından folikül stimülan hormon ve luteinizan hormonun stimülasyonu ile hipotalamusda gonadotropin salgılayıcı hormon salgılanmaya başladığı zaman meydana gelir. Bu hormonlar, ikincil seks özelliklerin vücutta gelişimine ve genitallerin olgunlaşmasına neden olan hormonların salgılanması ile gonadları uyarmaktadır.

Düşündüren Sorular

1. İnsanlar gebe kalmadan önce, çocuklarının cinsiyetini, ebeveynlerin tek bir hap alarak kolayca saptadığını düşünün. Bu durumun sonucu ne olabilir?
2. Uygun hormonal bir tedavi ile postmenapozlu bir kadının uterusuna başka bir kadının yumurtası implant edilerek, in vitro ortamda döllenerek anne olması sağlansın. Gerçekten 50'lerinde, 60'larında birçok kadın bu işlemi yaptırmaktadır. Bu işlem hakkında ne düşünüyorsunuz? Bu yöntemin kullanmasının kararı çiftlere ve onların doktorlarına mı ait olmalı ya da toplumun geri kalan kısmına (ya da kanunla) mı olmalıdır?

Cinsel Davranışın Hormonal Kontrolü

Gördüğünüz üzere, hormonlar vücut yapısının ve organların seksüel dimorfizminden (iki biçimlilik) sorumludur. Hormonlar, iç seks organları, üreme organları ve ikincil seks özelliklerinde organizasyonel ve aktivasyonel etkilere sahiptirler. Doğal olarak, bu etkilerin hepsi kişinin davranışını etkilemektedir. Açıkça, bir kadının veya bir erkeğin üreme organları ve vücut yapısına sahip olmak için kuvvetli bir etki oluşturmaktadır. Hormonlar bize daha fazla erkek veya dişi vücudu sağlamış olmalarına rağmen, sinir sistemini direkt olarak etkiledikleri için davranışlar üzerinde de etkili olurlar. Sinir sisteminin gelişiminin etkisiyle, androjenler prenatal gelişme esnasında oluşmaktadır. Ek olarak, hem erkek hem de dişi seks hormonları, erişkin sinir sisteminde aktivasyonel olarak hem fizyolojik süreci hem de davranışı etkilemektedir. Bu bölümde bu hormon etkilerinin birkaçı üzerinde duracağız.

Dişi Üreme Döngüsünün Hormonal Kontrolü

Menstrüal döngü: İnsanları da içeren birçok primatın dişisinde gözlenen üreme döngüsü olup, döl yatağı, ovulasyon, korpus luteumun gelişimi ve menstruasyon (hamilelikte oluşmaz) ile karakterize özellik gösterir.

Östroz döngü: Primatlar dışındaki memelilerin dişisinde gözlenen üreme döngüsü.

Yumurtalık folikülü: Yumurta içinde gelişen, bir oositin etrafını saran epitel hücre kümesi.

Dişi primatların üreme döngüsüne **menstrüal döngü** denilmektedir ("ağız" anlamına gelen mensis kelimesinden türemiştir). Diğer memeli türlerin dişilerin üreme döngüleri ise **östroz döngü** olarak adlandırılır. Estrus kelimesi "yapışkan tip (at sineği)" anlamındadır; bir dişi sıçan östroz döneminde ise, onun hormonal durumu onu rahatsız eder, dişi sıçan hormon salınımını etkisiyle diğer zamanlarından çok daha farklı davranışlar gösterir (hatta bu durum erkek sıçanlarda da farklılık gösterir). Östroz döngünün menstrual döngüden farkı; ilk olarak, aylık oluşur ve uterus duvarının kaybı söz konusudur. Buna karşılık diğer bir özellik olan süreleri yaklaşık olarak aynıdır. Sadece sıçanların östroz döngüleri 4 gün sürer. Östroz döngülü dişi memelilerin seksüel davranışı yumurtlama ile bağlantılıdır, oysa dişi primatların çoğu menstrüal döngüleri sırasında çifteşebilir.

Menstürel ve östroz döngüleri, hipofiz bezi ve overler tarafından hormonal salgılama ile kontrol edilen zincirleme gelişim sırasını etkilemektedir. Bu bezler, biri diğerini etkileyecek salgılarla karşılıklı olarak etkileşim içinde olurlar. Döngü ön hipofiz bezi tarafından üretilen gonadotropinlerin salgılanmasıyla başlar. Bu hormonlar (özellikle FSH) her bir yumurta çevresindeki epitelyum hücrelerinin küçük katmanları olan, yumurtalık foliküllerin gelişimini uyarır. Kadınlar genel olarak her ay bir yumurtalık folikülü üretir; eğer iki tane üretir ve bunlar döllenirse, farklı yumurta ikizleri oluşacaktır. Bir yumurtalık folikülü olgunlaştığında, östradiol salgılar, yumurtanın implantasyonu için hazırlıklar uterus duvarının gelişimine neden olarak, bir sperm ile döllenebilir. Ön hipofiz bezinden LH'in salınımındaki artış, östradiol seviyesinin artmasına neden olur (Bkz. *Şekil 9.5* ve *MyPsychKit 9.1, Menstrüal Döngü*).

mypsychkit

Animasyon 9.1
Menstrüal Döngü

LH artışı ovulasyona neden olur: Yumurtalık folikülü çadar, yumurta serbest kalır. LH'in devam eden etkisi altında, çatlayan yumurtalık folikülü bir korpus luteum ("sarı cisim") haline gelerek, östradiol ve Progesteron üretir (Bkz. *Şekil 9.6*). İkinci hormon olan progesteron, hamilelikte (gebelik) önemli bir rol oynar. Uterus duvarını korur ve başka bir folikülün overlerde oluşmasını engeller. Bu arada, bir yumurta fallop kanalının birine girdiğinde uterusa doğru ilerlemeye başlar. Eğer bu yumurta, fallop kanalından aşağıya doğru inerken bir sperm hücresi ile buluşursa döllenme oluşacak, bölünmeye başlayıp, birkaç gün sonra dölyatağının duvarına doğru bağlanacaktır.

Korpus luteum: Yumurtlamadan sonra yumurtalık foliküllerinden gelişen hücre kümesi.

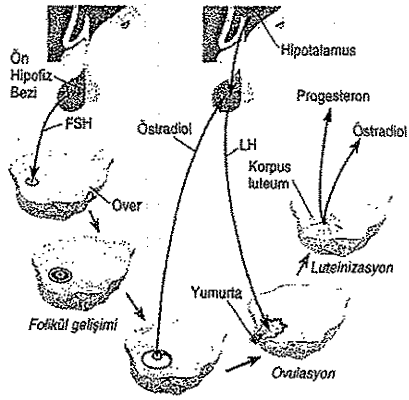
Progesteron: Hamilelik esnasında ve menstrüal döngünün bir kısmında uterusun endometrial hattının korunmasını sağlayan, over tarafından üretilen bir steroid hormondur.

Eğer yumurta fertilize (verimli) değilse veya yumurta çok geç döllenmiş ise, uterusa gelene kadar yeterince gelişmemişse, korpus luteum östradiol ve progesteron üretimini durduracak, bunu takiben uterusun (döl yatağının) duvarları deri değişürecektir. Bu noktada menstrüasyon başlayacaktır.

Laboratuvar Hayvanlarında Cinsel Davranışın Hormonal Kontrolü

Seks hormonları ile insan beyni arasındaki etkileşimleri açıklayıcı çalışmaların yapılması oldukça zordur. Mevcut bilgilerimiz, iki kaynaktan sağlanmaktadır; biri hayvanlarla laboratuvar ortamında yapılan deneylerden diğeri ise insanlarda çeşitli gelişmeye yönelik hastalıklar yani doğanlarla yapılan "deneyleri" den elde edilmektedir. İlk olarak laboratuvar hayvanları ile yapılmış araştırmalardan elde edilen kanıtları inceleyelim.

ŞEKİL 9.6
Menstrüal Döngünün Nöroendokrin Kontrolü



Erkekler

Erkek seksüel davranışı oldukça değişkendir, intromisyonun (penisin kadının vajinasına girişi), pelvik thrusting (bacakların ritmik hareketle üreme organına sürtünmeye neden olması) ve ejakülasyon (semeni boşaltma) temel bir özellik olmasına rağmen tüm memeli erkeklerin karakteristik özellikleridir. İnsanlarda, tabii ki, çiftleşme ve çiftleşme olmayan seksüel davranışların her türlüsü yaratılmıştır. Örneğin, pelvik hareketler, boşalmaya yol açan kadın tarafından gerçekleştirilebilir ve sekste intromisyon olmaksızın orgazma yol açabilir.

Laboratuvarda daha çok sıçanların seksüel davranışı üzerinde çalışılmıştır (Hull ve Dominguez, 2007). Bir erkek sıçan reseptif bir dişi ile karşılaştığında, zamanının bir kısmını burnunu sürerek, koklayarak ve onun genitalini yalayarak, üzerine çıkarak, pelvik itme ile içine girerek geçirecektir. Birçok kez partnerinin üzerine çıkacak, bu eylemin sonunda intromisyonu başaracaktır. 8-15 intromisyondan sonra yaklaşık 1 dakikalık zaman içinde (her biri intromisyon süresi yaklaşık saniyenin dörtte biri) erkek ejakülasyon olacaktır.

Ejakülasyondan sonra, erkek bir süre seksüel aktiviteden kaçınır (sıçanda dakikalar). Memelilerin çoğu, birçok kez çiftleşme gerçekleştirdikten sonra, öyle bir durma gelirler ki bu dönem refraktör dönem olarak adlandırılır (Bu kelime Latince'den gelir refringere "paydos etmek"). İlginç fenomen bazı memelilerde meydana gelmektedir. Eğer bir erkek, aynı dişi ile tekrarlayan kopulasyondan (çiftleşmeden) sonra tahrik olmayabilir, yeni bir dişi ile karşılaştığında ilk kez dişi ile temasa geçiyor gibi hızlıca cevap vermeye başlar. Yeni dişilerin başarılı girişimleri performansını uzunca bir süre aktif tutmaya neden olabilir. Bu fenomen şüphesiz, türler arasında tek bir erkek olarak haremindeki tüm dişileri dölleme açısından önemlidir. Türlerin daha azı bu yöntemi kullanmaktadır. Çoğunlukla, üreme açısından aktif erkek ve dişi türlerinin sayıları yaklaşık olarak eşit sayıda olmaktadır.

Olağan dışı olarak okuduğum birçok çalışmadan biri, Beamer, Bermant ve Clegg (1969)'da bir koçun, çiftleştiği eşleri tanıma yeteneğini test etmişlerdir. Koçu, yeni bir koyun ile buluşturmuşlar, her defasında çok hızlı çiftlemeye başladığı ve 2 dakika içerisinde boşaldığı gözlemlenmiştir (bir çalışmada bir koçun 12 koyun ile bu performansa sahip olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, sonuç olarak çevresindeki koyunların ayaklarını sürerek yorulduklarını, koçun hala çiftleşmeye hazır olduğu gözlemlemişlerdir). Beamer ve arkadaşları koçları kandırmak için çiftleştiği koyunların üzerine Hallowen maskeleri takarak dış görünüşlerini değiştirdiler (bunu ben kendi kafamdan ilave etmedim). Erkekler, aldanmadılar ve onlar çiftleştikleri koyunları kokularından tanıdılar ve onlara fazla ilgi göstermediler.

Yeni dişinin canlandırma etkisine genellikle Coolidge etkisi olarak adlandırılır, bu etki horozlarda da gözükmektedir. Eski Amerika başkanlarından biri olan Calvin Coolidge ve eşi bir çiftlikte gezerken, Bayan Coolidge bu tavuk sürüsünün devamlı ve dinamik seksüel aktivitesinin sadece bir horoz ile sağlanıp sağlanmadığını çiftçiye sormuş. Çiftçi evet diye cevap vermiş Bayan Coolidge gülümseyerek, eşini

Refraktör dönem: Özellikle bir eylem sonrası (örneğin erkeğin ejakülasyonu), eylemin tekrar oluşamadığı sırada geçen zaman süresi.

Coolidge etki: Bir erkekte mevcut seks partnerinden herhangi bir tahrik algılamadığında, yeni bir seks partneri ile oluşturulan canlandırıcı etki.

göstererek: "Bu durumu eşime açıklar mısınız" demiş. Başkan tavuklara bakarak: Çiftçiye horozun her defasında farklı bir tavuk ile birlikte olup olmadığını sormuş, çiftçinin cevabı yine evet olmuş. Bunun üzerine başkan: "Şimdi, bu konuyu eşime açıklayabilir misiniz" demiştir.

Erkek kemirgenlerin seksüel davranışı testosterona bağlıdır, bu gerçek uzun zamandan beri bilinmektedir (Bermant ve Davidson, 1974). Eğer erkek bir sıçan kısırlaştırılırsa (yani eğer testisleri çıkartılırsa), onun seksüel aktivitesi er geç sona ermektedir. Bununla birlikte, davranış testosteron enjeksiyonu ile yeniden eski haline getirilebilir. Bu aktivasyonel etkinin nöral temeli bu bölümde daha sonra detaylı olarak açıklanacaktır.

Dişiler

Çiftleşme (kopulasyon) işleminde memeli kadın pasif katılımcı olarak tanımlanmaktadır. Bazı türlerde dişinin çiftleşmedeki rolü pasiftir, yalnız kendi genitallerini, erkeğin genitallerine maruz bırakır. Bu davranışa lordoz tepkisi denilmektedir. (Bu kelime Yunanca lordos'dan gelir yani "geri bükülmek" kelimesinden gelir). Dişi (eğer bir kuyruğa sahipse), kendi kuyruğunu sallayarak, yeterince dik durarak erkeğinin ağırlığını destekleyecektir. Bununla birlikte dişi bir kemirgenin davranışı çiftleşmeyi başlatmada çok aktif bir rol oynar. Kesinlikle, erkek şayet östroz göstermeyen bir rodentle (kemirgenle) çiftleşmeye teşebbüs ederse, dişi aktif bir şekilde erkeği ya reddeder ya da kaçar. Ama dişi reseptif bir durumdaysa genelde erkeğe yaklaşır, onun genitallerini koklar, türünün karakteristik davranışlarını gösterir. Örneğin bir dişi sıçan hızlı, kısa, zıplama hareketleri yapar, yanındaki erkek sıçanı baştan çıkartmak için karşı konulmaz bir hareket olan hızlı kulak hareketleri sergiler (McClintock ve Adler, 1978).

Dişi kemirgenlerin seksüel davranışı östroz esnasında var olan gonadol hormonlara yani östradiol ve progesterona bağlıdır. Sıçanlarda östradiol dişinin reseptif olmasından 40 saat önce artar. Bu tam resept olmadan önce korpus luteum yüksek oranda progesteron salgılamaya başlar (Feder, 1981). Overektomize (yumurtalıkları çıkartılmış) olan sıçanlar seksüel olarak reseptif değillerdir. Seksüel duyarlılık, overektomize kemirgenlerde yüksek dozda tek başına östradiol yüklenerek üretilmesine rağmen, en etkin tedavi hormonların normal dizide küçük miktarlarda östradiol, Progesteron takip edilerek uygulandığında iki misli etki yapmaktadır. Progesteron tek başına etkisizdir; fakat östradiol onun etkisini artırır. Progesteronun reseptif bir davranışı 1 saat içinde üretmesi için yapılan enjeksiyondan sonra östradiol ile bunu karşılamak 16-24 saati bulmaktadır (Takahashi, 1990). Bu etkilerden sorumlu olan nöral mekanizmalar bu bölümde daha sonra açıklanacaktır.

Östradiol zinciri progesteronla takibinde dişi sıçanlar üzerinde üç etkisi vardır. Onların duyarlılığını, kur yapma davranışını ve çekiciliğini artırır. Duyarlılık çiftleşme yapmaktaki istekliği ve yeteneği ile ilgilidir. Erkek ona yöneldiğinde sabit durarak erkeğin ilerlemesini kabul eder ve lordoz pozisyonunu alır. Kur yapma davranışı, dişinin ilişkiye girmedeki istekliliğini gösterir. Örnekte gösterildiği gibi erkeğini arar ve onun seksüel ilgisini uyandıracak davranışlar sergiler. Çekicilikte erkeği etkileyecek fizyolojik olarak ve davranışsal değişikliklerle gönderme yaparlar. Erkek sıçan (diğer erkek memeliler gibi) çoğunlukla dişilere tepki verir. Bunlar östroz (kızışma) durumudur. Erkekler yumurtaları alınmış dişileri göz ardı eder. Östradiol ve progesteron enjeksiyonları yapılan kadın çekiciliğini korumaktadır (ve erkeğe doğru davranışını değiştirir). Uyarıcı olarak, erkek sıçanın seksüel isteğini uyandıran dişinin kokusu ve davranışıdır. Bazı türlerde gözle görünen değişiklikler vardır; örneğin dişi maymunun üreme organları bölgesindeki kabarık seks deri bölgesi seks girişimini etkiler.

Menstrüal dönemdeki fertil periyotlarında kadınların çok belirgin fiziksel değişimleri olmasa da bazı değişiklikler söz konusudur. Roberts ve ark. (2004) kadınların hem üreme dönemlerinde hem de menstrual döngünün üremeyle ilgili olmayan dönemlerinde hem kadın hem de erkeklerin üreme dönemlerindeki fotoğrafların daha çekici olduğunu göstermiştir. (Kadınların fotoğrafları çekilirken objektiviteyi etkilemesin diye çalışma hakkında onlara bilgi verilmemiştir).

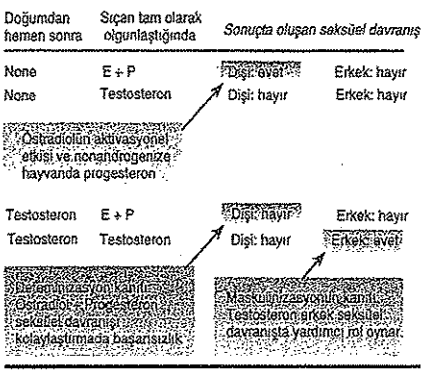
Lordoz: Dört bacaklı dişi memelilerin çoğunda görülen spinal seksüel refleks; sırtını bir yay şekline getirerek, bir erkeğin yaklaşması ile veya vücudunun yanına dokunmasıyla arka bacaklarını kaldırma eylemi.

Androjenlerin Davranış Üzerine Organizasyonel Etkileri: Maskulinizasyon ve Defeminizasyon

"Doğanın döngüsü kadını yaratmak üzerine kurgulanmıştır." Bu seks organları kadar seksüel davranışları da ilgilendirir. Eğer bir kemirgenin beyni gelişimin kritik döneminde androjenlere maruz kalmadıysa hayvan dişi seksüel davranışını bir yetişkin gibi sergileyebilir (eğer daha sonra östradiol ve progesteron verildiyse). Neyse ki araştırmacılar için bu kritik dönemde üzerlerinde çalışacakları yeterince denek vardır. Örneğin sıçanların doğumundan hemen sonra birçok rodent türü oldukça olgunlaşmamış pozisyonda doğarlar. Bu şekilde doğan erkek bir fare doğumdan hemen sonra kısırlaştırıldığında, yetişkinliğe doğru gelişirken, östradiol ve progesteron enjeksiyonları uygulanırsa, bir erkek sıçanla karşılaştıklarında sırtını veya arka bacaklarını göstererek tepki verecektir. Diğer bir deyişle dişi gibi davranacaktır (Blaustein ve Olster, 1989).

ŞEKİL 9.7

Testosteronun Organizasyonel Etkileri: Doğum sırasında, kemirgenlerin seksüel davranışında testosteron maskulinizasyonu ve defeminizasyonu.



Tam tersi olarak bir dişi kemirgenin beyni gelişim esnasında androjenlere maruz kalırsa iki olay vuku bulur. Biri davranışsal defeminizasyon diğeri ise davranışsal maskulinizasyondur. Androjenlerin etkisi ile davranışsal organizasyon üzerinde defeminizasyon etkisi ortaya çıkar. Bu da dişi rodenti, yetişkin dönemindeki dişi seksüel davranışları sergilemekten men eder (önler). İleride göreceğiniz gibi bu etki dişinin nöral devre gelişimindeki seksüel davranışını kontrol mekanizmasını baskılayacaktır. Örneğin, bir dişi rodent overektomize ise ve doğumdan hemen sonra testosteron enjeksiyonu verildiğinde erkek sıçana herhangi bir tepki vermeyecektir. Androjenler, davranışların maskulinizasyon bir şekilde organize edilmesine neden olur. Androjenin etkisi ile kemirgenler yetişkin olduklarına erkek seksüel davranışları gösterirler. Bu etki erkek seksüel davranışın kontrolünü sağlayarak, nöral devrelerin gelişiminin uyarılması ile sonuçlanmaktadır. Eğer bir dişi rodente önceki örnekte bahsedildiği gibi, yetişkinlik döneminde östradiol ve progesteron yerine testosteron verilirse o reseptif dişiyle çiftleşmeye çalışacaktır. (Bkz. Breedlove, 1992 ve Carter, 1992, spesifik çalışmalara referans olarak) (Bkz. *Şekil 9.7.*).

Feromenlerin Etkileri

Hormon salgılayıcı bir bez vücudun bir kısmından başka bir (hedef dokuya) mesajları iletmektedir. Kimyasalların başka bir sınıfı olan **feromenler** ise, mesajları bir hayvandan diğerine taşımada rol oynarlar. Bu kimyasalların bazıları, hormonlar gibi, üreme davranışını etkilemektedirler. Karlson ve Luscher (1959), Yunanca'da *pherein* "taşımak", *horman* ise "heyecanlandırmak" anlamına gelen bu terimlerden türemişlerdir. Feromenler bir hayvandan salınarak, direkt olarak fizyolojiyi ya da bir başkasının davranışını etkilemektedir. Memeli türlerinde feromenlerin çoğu, koku alma yoluyla uyarıyı gerçekleştirmektedirler.

Feromenler üreme fizyolojisini veya davranışını etkileyebilir. İlk olarak, üreme fizyolojisindeki etkileri inceleyelim. Dişi fare grupları birlikte yaşadıkları zaman, östroz dönemleri yavaşlayıp, aniden durmaktadır. Bu fenomen **Lee-Boot etkisi** olarak bilinmektedir (van der Lee ve Boot, 1955). Dişi grupları bir erkeğin kokusuna maruz kalırsa (ya da erkeğin idrarına), östroz dönemi yeniden başlamakta ve döngülerinin senkronize olmalarına neden olmaktadır. Bu fenomen **Whitten etkisi**

Feromen: Genellikle koku veya tat olarak, bir hayvanı fizyolojik veya davranış olarak etkilemek için bir başka hayvan tarafından salınan kimyasal.

Lee-Boot etkisi: İlk kez farelerde gözlenen hayvan idrarında bir feromen etkiye yol açan, birlikte yaşayan dişi hayvan gruplarında östroz döngüsünün zamanla durdurulması ve kesilmesi.

Whitten etkisi: Sadece bir erkeğin idrarında bir feromonun varlığında bir grup dişinin menstrüal veya östroz döngülerinin senkronize olması.

Vandenberg etkisi: İlk olarak farelerde gözlenen bu etki, erkeğin idrarındaki feromon tarafından erkekle birlikte yaşayan dişilerin normalden daha erken bir biçimde ergenlik dönemine girmesi.

Bruce etkisi: İlk kez farelerde tanımlanan, bir erkek tarafından döllenen dişinin bir başka erkeğin idrarındaki feromone maruz bırakılması sonucunda dişide hamileliğin sonlanması durumu.

Vomeronasal organ: Özellikle bir sıvıyı aktif olarak koklayabilen, bazı feromonların etkilerini aracılık eden, belirli kimyasalların varlığını saptayan algısal bir organ.

Aksesuar olfaktör bulb: Vomeronasal organdan bilgiyi alan, ana olfaktör bulb içinde yer alan nöral yapı.

(Whitten, 1959) olarak bilinmektedir. Vandenberg etkisi ise (Vandenberg, Whitsett ve Lombardi, 1975) bir erkeğin kokusuna maruz kalan dişi kemirgenin ergenlik dönemini başlamasını hızlandırmaktadır. Hem Whitten etkisi hem de Vandenberg etkisi tüm yetişkin erkeklerin sadece idrarlarında gösterilmiş bir grup bileşimden oluşmaktadır (Ma, Miao ve Novotny ve ark.1999); yavruların veya kısır erkeklerin koku salgılarında böyle bir etki bulunmamaktadır. Bu yüzden, feromon üretimi testosteron varlığına ihtiyaç göstermektedir.

Bruce etkisi (Bruce, 1960a, 1960b) özellikle ilginç bir fenomendir. Yeni hamile kalmış bir fare kendi eşinden farklı biri ile çiftleştiği zaman, hamileliği büyük olasılıkla sonlanacaktır. Bu etkiye, sağlam erkeklerin idrarında salgılanan bir madde neden olmaktadır. Kısır erkeklerde böyle bir etki olmamaktadır. Bu yüzden bir erkek fare bir hamile dişi ile karşılaştığında, bir başka erkeğin geni ve başka bir erkekle çiftleşmiş ve gebe bir dişinin, gebeliğini engelleyebilir. Bu fenomen, dişinin türünü devam ettirmesi açısından avantajlıdır. Gerçekten daha güçlü yeni bir erkek, eski erkeğin bölgesinin yönetimini devralır, o bölgeyi yönetir, büyük olasılıkla daha sağlıklı ve daha güçlüdür ve bu yüzden onun genleri daha sağlıklı ve dayanaklı yavruların oluşumunda katkıda bulunacaktır.

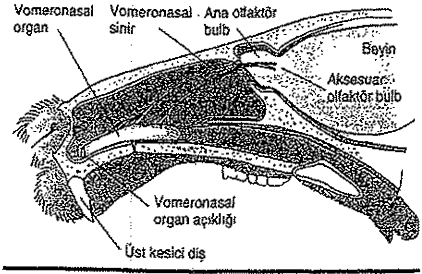
Bölüm 7'de öğrendiğimiz üzere, kokuların algılanması, ilk olarak olfaktör sistemini oluşturan olfaktör bulb tarafından gerçekleştirilir. Bununla birlikte, feromonların bazı etkilerine, bir diğer organ olan vomeronasal organ ile üreme döngülerine aracılık ettiği görülmektedir. Vomeronasal organ algısal reseptörlerinin içerdiği küçük bir grup ile çevresinde düzenlenmiş bir kese, geniz yoluna bir kanal ile bağlanır. Vomeronasal organ, su memelisi (balinalar ve yunuslar) hariç tüm memelilerde bulunmaktadır, olfaktör bulbun hemen arkasında yerleşmiş aksesuar olfaktör bulb bir çıkıntı oluşturmaktadır (Wysocki, 1979) (*Bkz. Şekil 9.8.*).

Vomeronasal organ bazı havada uçan moleküllere tepki vermesine rağmen, öncelikle idrarda bulunan uçucu olmayan maddelere duyarlıdır (Brennan ve Keverne, 2004). Gerçekten, hamster'ın nazal bölgesinde görev yapan bir sinirin uyarılması, bu reseptörlerde herhangi bir madde mevcudiyetinde vomeronasal organ içine sıvı pompalamasına neden olur (Meredith ve O'Connell, 1979). Bu pompa, hayvan kendine has bir uyarı ile karşılaştığı zaman aktif hale gelmektedir (Meredith, 1994). Aksesuar olfaktör bulb'ın çıkartılması Lee-Boot etkisine, Whitten etkisini ve Bruce etkisini bozmaktadır; bu yüzden vomeronasal sistem bu fenomenin temelidir (Halpern, 1987).

Bunun yanı sıra, üreme fizyolojisi etkisine sahip bazı *feromonlar* direkt olarak davranışı etkiler. Örneğin, dişi hamsterlerin mevcut vajinal salgılarından salınan *feromonlar*, erkeklerde seksüel davranışı uyarır. Erkekler dişilerin bu salgılarını çekici bulurlar ve çiftleşmeden önce onları koklayıp, yalarlar (Powers ve Winans, 1975; Winans ve Powers, 1977). Ek olarak, bazı türlerin erkekleri, dişi davranışını seksi yönden etkileyecek cezbedici feromonlar üretirler. Örneğin, yabani erkek domuzların salyasında bulunan bir feromon, dişi domuzların seksüel davranışını ortaya çıkarmasında rol oynar (Dorries, Adkins ve Halpern, 1997). Dişileri etkileyen bazı erkek feromonlar, esas olarak olfaktör sistem tarafından algılanmaktadır. Örneğin, Mak ve ark. (2007) erkek farenin kafesinden alınmış kirli yatağının kokusunun ana olfaktör sistem ve hipotalamustaki aktiveyi sağlayan nöronlar üzerinde etkili olduğun bulmuşlardır. Koku, nörogenezi aktive etmekte (yeni nöronların üretimi); Mak ve arkadaşları olfaktör bulb ve hipotalamusta yeni nöronlar bulmuşlardır. Diğer taraftan, dominant erkeklerin kafeslerinden alınmış yatakların kokusu, dominant olmayanlara göre nörogenezi daha çok uyarmaktadırlar.

ŞEKİL 9.8

Rodent Akseuar Olfaktör Sistemi



Uyarlanan kaynak: Wysocki, C.J. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1979, 3, 301–341.

Stowers ve ark. (2002) vomeronasal organ tarafından feromonların algılanmasında rol oynayan temel bir proteine karşı, hedefe yönelik mutasyon bir erkek farenin yeteneğini ortadan kaldırarak erkekler ve kadınlar arasında ayırım yapmaktadır. Sonuç olarak, mutasyonlu erkek fare, erkek ve kadın arasında çiftleşmek için teşebbüste bulunur (Bkz. *MyPsychKit 9.2, Erkekler Arasındaki Saldırganlıkta Feromenlerin Rolü*). Luo, Fee ve Katz (2003) farede aksesuar olfaktör bulb'da tek nöronlardan kaydedilmiş, erkeklerin ya da kadınların seçici olarak tepki verdikleri spesifik nöronlar bulmuşlardır (Bkz. *MyPsychKit 9.3, VNO Cevapları*).

mypsychkit

Animasyon 9.2
Erkekler Arasındaki Saldırganlıkta Feromonların Rolü

mypsychkit

Animasyon 9.3
VNO Cevapları

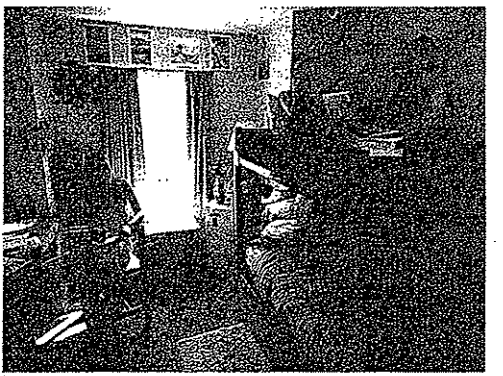
İnsanlarda en azından bazısında feromon ile ilişkili bir fenomen oluştuğu gözükmektedir. McClintock (1971) sadece kolejlerde okuyan bayan öğrencilerin katıldığı menstrüal döngüleri üzerinde bir çalışma yapmıştır. Birlikte zaman geçiren bayanların senkronize olmuş menstrüal döngüsüne sahip olduğunu bulmuştur. Menstrüal dönemleri birbirlerinden bir veya iki gün sonra başlamaktadır. Bu duruma ilaveten, bayanlar düzenli olarak erkeklerle zaman geçirdiklerinde nadiren erkeklerle zaman harcayanlara göre (koku faktörü?) çok daha kısa süren menstrüal döngüye sahip oldukları gösterilmiştir.

Russell, Switz ve Thompson (1980) feromonların, dişinin menstrüal döngülerinde senkronize olarak etki yarattığını doğrudan bir kanıt olduğunu elde etmişlerdir. Araştırmacılar, bayanların günlük koltukaltı ter örneklerini toplamışlar. Daha sonra bu örnekleri alkolde çözüp, örnekleri sırasıyla aldıkları bayanların üst dudaklarına her hafta 3 kez olmak şartıyla pamuklu çubukla uygulamışlar. Örneklerin uygulandığı bayanların döngüleri (ancak deney grubundan olmayanların dudaklarına saf alkol uygulanmıştır) koku veren bayanın menstrüal döngüsüyle senkronize olarak başladığı görülmüştür.

İnsan terinde bulunan iki bileşim kadın ve erkeklerde farklı etkilere neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Singh ve Bronstad (2001) birkaç gün, erkek kokulu tişörtlerin bayanlar tarafından giyilmesini sağlamışlar. Erkekler tişörtlerini giyen bayanların menstrüal döngülerin fertil fazında fertil olmayan döneme göre çok daha hoş koktuklarını söylemişlerdir. Jacob ve McClintock (2000) androjenik kimyasal olan androstadienon (AND)'in bayanlarda pozitif ruh hali ve uyarılmışlık halinde artış olduğunu, erkeklerde ise tersine bir durum görüldüğü, pozitif ruh halinin azaldığı bulunmuştur. Wyart ve ark. (2007) AND kokan bayanların çok yüksek kortizol seviyesine (adrenal hormonu duygusal davranış ile ilgilidir) sahip olduğu, pozitif ruh hali ve cinsel uyarılmalarında daha çok artış olduğunu saptamışlardır. Savic ve ark. (2001) tarafından yapılmış fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, AND'nin kadınlarda preoptik bölgeyi ve ventromedial hipotalamusu aktive ettiğini, ancak erkeklerde aktive etmediğini, bunun aksine östrajenik kimyasal olan östratetraen (EST) erkekte paraventrikular çekirdeği ve dorsomedial hipotalamusu aktive ederken bayanlarda bu bölgelerde herhangi bir aktivite gözlenmemiştir.

Feromonlar insanlarda seksüel çekicilik açısından bir rol oynasa da oynamasa da, seks partnerinin tanıdık kokusu, kızın/erkeğin ses tonu veya seks partnerinin görünümü gibi özellikler seksüel olarak partneri tahrik etmede pozitif bir etkiye sahip olmaktadır. Muhtemelen kadın ve erkek, partnerlerinin karakteristik kokularından, tıpkı ses tonlarında olduğu gibi hoşlanmayı öğrenebilir. Böyle bir durumda, kokular feromon olarak değil, tamamen algısal ipuçları olarak görev yapar.

İnsan feromonların varlığı hangi duyulara ait organlar ile algılanmaktadır? İnsanlar burun septumu (burun delikleri arasındaki köprü doku) boyunca yerleşmiş yaklaşık olarak burun deliğinin açıklığından 2 cm küçük bir vomeronasal organa sahip olmalarına rağmen, (Garcia- Velsaco ve Mondragon, 1991) insan VNO'su işlevini kaybetmiş, fonksiyonsuz bir organ olarak görünmektedir. VNO'daki



İnsanlarda feromon ilişkili fenomenin varlığı, birlikte zaman geçiren bayanların senkronize olmuş menstrüal döngülere sahip olduklarına dair bulgu doğrulanmıştır.

nöronların yoğunluğu oldukça seyrektir ve araştırmacılar bu organdan beyine doğru herhangi bir nöral bağlantı bulamamışlardır (Doty, 2001). Bulgular açıkça göstermektedir ki, insan üreme fizyolojisi feromonların etkisi altındadır, ancak bu kimyasal sinyaller "standart" olfaktör sistemi–olfaktör epitelium'undaki reseptör hücreleri- tarafından algılandığı gözükmektedir. Bu işlem VNO'daki hücreler tarafından gerçekleştirilmemektedir.

İnsan Cinsel Davranışı

İnsan cinsel davranışı diğer memelilerde olduğu gibi, gonad hormonlarının aktivasyonel etkileri tarafından etkilenmektedir ve kuşkusuz organizasyonel etkilerin de rolü vardır. Hormonlar seksüel davranışta organizasyonel etkilere sahip oldukları düşünülmektedir, bu etkiyi, beynin gelişmesini değiştirerek gerçekleştirirler. Prenatal androjenlere maruz kaldığında, insan beyninin görülen gelişim etkileri iyi bir kanıt olmasına karşın, bu maruz kalmanın kalıcı davranışsal etkilerine sahip olup olmadığını henüz kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuya ilişkin kanıtları bir sonraki kısım olan seksüel eğilim konusunda tartışacağız.

Kadınlarda Seks Hormonlarının Aktivasyonel Etkileri

Görüldüğü gibi, yüksek primatlardan çok daha fazla dişi memelilerin çoğunda seksüel davranış yumurtalığa ait hormonlar östradiol ve progesteron tarafından kontrol edilmektedir (kedi, tavşan gibi bazı türlerde sadece östradiol gereklidir). Wallen (1990)'da gösterdiği gibi, yumurtalığa ait hormonlar sadece çiftleşmek için östroz dişide isteklilik (veya şevk) yaratmakta aynı zamanda dişinin yeteneğini de kontrol etmektedir. Yani, erkek bir sıçan, eğer dişi sıçanla östroz değilse çiftleşemez. Ondan daha güçlü olup, üzerine çıkmış olsa bile, lordoz cevabı oluşamayabilir ve erkek intromisyonu başarısız olabilir. Bu yüzden, evrimsel süreç, kadının hamile olması mümkün olduğu zaman, çiftleşmenin sadece seçilmiş hayvanlarla mümkün olduğu gözükmektedir (lordoz cevabın nöral kontrolü ve yumurtalığa ait hormonların etkileri bu bölümden sonra anlatılacaktır.).

Yüksek primatlarda (kendi türümüz dâhil) çiftleşme yeteneği yumurtalığa ait hormonlar tarafından kontrol edilmemektedir. Menstrüal döngünün herhangi bir döneminde cinsel birleşme açısından herhangi bir fiziksel bariyer yoktur. Eğer bir dişi veya bir başka dişi primat herhangi bir zamanda seksüel aktiviteye sahip ise (yâda bir erkek tarafından zorla olursa), cinsel ilişki kesinlikle gerçekleşebilir.

Yumurtalığa ait hormonların, dişinin seksüel aktivitesini kontrol etmemesine rağmen cinsel ilgiye bir etkisi olabilir. İlk çalışmalar, yumurtalığa ait hormonların seviyesinde dalgalanmaların, kadının cinsel ilgisini oldukça az etkilediğini göstermişlerdir (Adams, Gold ve Burt, 1978; Morris ve ark., 1987). Bununla birlikte, Wallen (1990), bu çalışmalarda hemen hemen hepsinin evli kadınlar olduğunu ve eşleriyle birlikte yaşadıklarını fark etmişlerdir. İstikrarlı olarak, tek eşli ilişkilerdeki partnerler günlük olarak birlikte oldukları, seksüel aktivite açısından birbirlerini tahrik etmektedirler. Genel olarak, o anda karısı (eşi) seksüel açıdan ilgisiz olsa bile, kocası (eş) hiçbir zorlama olmadan eşiyle cinsel ilişkiye girebilir. Bu yüzden cinsel ilgi ve uyarılabilmedeki değişiklikler, daime seksüel davranıştaki değişimleri yansıtmış olabilmektedir.

Van Goozen ve arkadaşları (1997) tarafından yapılan bir çalışmada, araştırmacılar erkek ve kadında görülen seksüel aktivitede, kadının menstrüal döngüsüyle (dolaysıyla yumurtalığa ait hormonlarının seviyesinde) çok farklı bir ilişkinin olduğunu bulmuşlardır. Erkekler kadının döngüsü boyunca aynı oranda seksüel aktivite göstermiştir, oysa kadınların seksüel aktivitelerinde, östradiol seviyeleri çok yüksek olduğu zaman, ovülasyon sırasında seksüel aktivitelerinde artış görülmüştür (Bkz. *Şekil 9.9.*). Bullivant ve ark. (2004), kadınlarda büyük bir olasılıkla seksüel fantezilerle ilişkili olmasına bağlı olarak, yumurtlama sırasında luteinizan hormonun artışı sırasında ve hemen öncesinde seksüel aktivitenin başladığı gösterilmiştir.

Erkeklerde Cinsiyet Hormonlarının Aktivasyonel Etkileri

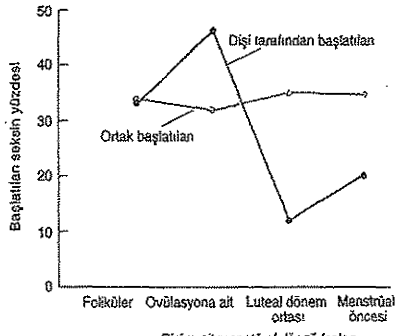
Kadınların östroz döngüye giren diğer memelilere göre, cinsiyet hormonlarına karşı gösterdikleri davranışsal cevaplar farklı olsa da, erkeklerin testosterona verdiği davranışsal cevap diğer memelilerinkine benzerdir. Normal seviyelerde, cinsel iktidara sahip ve üretken olabilirler; testosteron olmaksızın sperm üretimi ve eninde sonunda cinsel iktidar da sona erer. Bagatell ve ark. (1994), çift-kör bir çalışmada, testiküler androjenlerin salınımını geçici olarak baskılamak üzere genç erkek gönüllülere, bir plasebo ya da gonadotropin-salıcı hormon (gonadotropin-releasing hormone; GnRH) antagonisti verdiler. İki hafta içinde, GnRH antagonisti alan bireylerde cinsel ilgide, cinsel fanzatide ve ilişkide bir azalma raporlanmıştır. Antagonistlerle birlikte, testosteronu yerine koyma tedavisi alan erkelerde bu değişiklikler görülmemiştir.

Hadım edilme sonrası cinsel aktivitedeki azalma oldukça değişkendir. Money ve Ehrhardt (1972) tarafından raporlandığı gibi, bazı erkekler, hızlı biçimde cinsel güçlerini kaybederlerken diğerlerinde daha yavaş ve yıllar içinde dereceli biçimde bir azalma görülür. Belki de değişkenliğin en azından bir kısmı, daha önceki deneyimin bir fonksiyonudur; alışkanlık sadece "mükemmeli yapmak" anlamında değil, aynı zamanda fonksiyondaki azalmayı önceden davranıp önlemek şeklinde de olabilir. İnsanlarda bu olasılığa uygun doğrudan bir kanıt olmasa da Wallen ve meslektaşları (Wallen ve ark., 1991; Wallen, 2001), büyük bir grubun üyesi olan yedi adet erkek rhesus maymununa GnRH antagonisti enjekte ettiler. Bu enjeksiyon testosteron salınımını baskıladı ve bir hafta sonra cinsel davranış azaldı. Bununla birlikte, bu azalma hayvanın sosyal derecesi ve cinsel deneyimi ile ilgiliydi: Daha fazla yüksek derecede cinsel deneyime sahip ve olan erkekler çiftleşmeye devam ettiler. Gerçekte, en yüksek dereceli erkek, testosteron salınımı sekiz hafta boyunca baskılanmış olsa bile, daha önceki gibi çiftleşme ve ejakülasyona devam etti. En düşük seviyedeki maymunun, dişisine binme ve çiftleşme davranışı tamamen soña erdi ve anti-GnRH tedavisi ile yeniden testosteron salınımı sağlanana dek tekrar başlamadı.

Testosteron sadece cinsel aktiviteyi etkilemekle kalmaz aynı zamanda cinsel aktiviteden ya da hatta onu düşünmekten de etkilenir. Uzak bir adada yaşayan bir bilim adamı (Anonim, 1970), her gün elektrikli bir traş cihazı ile sakallarını keserek kestiği sakalları tartmıştır. Anakarayı (arkadaşlık ettiği bayan arkadaşını) ziyaretinden hemen önce, sakalları daha hızlı büyümeye başlamıştır. Sakal uzama oranı androjen seviyeleri ile ilişkili olduğu için, bu etki kişinin cinsel aktivite beklentisinin testosteron üretimini uyardığına işaret eder. Bu çalışmayı doğrular biçimde, Hellhammer, Hubert ve Schurmeyer (1985), erotik film seyretmenin erkeklerde testosteron seviyesini arturdığını bulmuşlardır.

ŞEKİL 9.9

Heteroseksüel Çiftlerin Seksüel Aktiviteleri: Bu grafik erkek ve kadındaki başlatılmış seksüel aktivitenin dağılımını göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Wallen, K. *Hormones and Behavior*, 2001, 40, 339-357. After data from Van Goozen ve ark., 1997.

Cinsel Eğilim (Orientation)

Bir bireyin cinsel eğilimini; yani, tercih edilen partnerin cinsiyetini ne kontrol eder? Bazı araştırmacılar, cinsel eğilimin ergenlik dönemi deneyimleri, özellikle çocuk ile ebeveynleri arasındaki etkileşimler yoluyla belirlendiğine inanmaktadırlar. Bell, Weinberg ve Hammersmith (1981) tarafından raporlanan ve yüzlerce erkek ve bayan homoseksüel üzerinde yapılan geniş çaplı bir çalışmada, bu faktörlerin etkilerini değerlendirilmeye çalışılmıştır. Araştırmacılar, bazı klinisyenlerin ileri sürdüğü gibi, homoseksüellerin baskın anneler ya da uysal babalar tarafından yetiştirildiğini gösteren herhangi bir kanıt bulamamışlardır. Erişkin homoseksüellere dair en iyi tahmin, homoseksüel aktiviteden üç yıl önce öngörüde bulunan ve homoseksüel hissetmek üzere kendini kodlayan bir durumdur. Araştırmacılar, homoseksüellik için elde ettikleri verilerin sosyal açıklamalarla desteklenmediği fakat homoseksüelliğin kısmen de olsa biyolojik olarak belirlenme olasılığı olduğu sonuca varmışlardır.

Kongenital adrenal hiperplazi: Adrenal korteks tarafından androjenlerin aşırı salgılanması ile karakterize bir durum olup, dişilerde dış üreme organlarının maskulinizasyonuna neden olur.

Homoseksüellikte her ne kadar fizyolojik bir durum olduğu düşünülse de, kesinlikle ergenlik dönemindeki cinsiyet hormonlarının seviyelerinde farklılık yoktur. Birçok çalışmada, erkek homoseksüellerin seks steroid seviyeleri üzerinde çahşılmış (Meyer-Bahlburg, 1984) ve büyük çoğunluğunun streoid seviyelerinin heteroseksüllerdeki ile benzer seviyede olduğunu saptamışlardır. Birkaç çalışma, bayan homoseksüellerin % 30'unda testosteron seviyelerinde artış olduğun fakat hala erkeklerinkinden daha düşük olduğunu ileri sürmektedir. Bu farklılıkların, bayan homoseksüelliği ile ilişkili biyolojik bir durum olup olmadığı ya da yaşam biçimlerindeki farklılıkların testosteron seviyelerini artırıp artıramayacağı henüz bilinmemektedir.

Çok benzer bir biçimde, homoseksüelliğinin biyolojik nedeni belki de prenatal olarak androjenlere maruz kalma miktarındaki farklılıklardan kaynaklanan ve beyin yapısındaki çok ince bir farklılıktır. Sonuç olarak, homoseksüel erkeklerin beyinleri ne erkek ne de defeminize; homoseksüel bayanların beyinler erkeksi ve defeminize ve biseksüellerin (erdişi/çift cinsiyetli) beyinleri erkeksi fakat defeminize de değildir. Elbette ki, bunlar *hipotezler* olup kesin *sonuçlar* değildir. Gelecek araştırmalara rehber olmak üzere ele alınmalıdır.

Genetik Dişilerin Prenatal Androjenizasyonu

Kanıtlar, prenatal androjenlerin anatominin yanı sıra sosyal davranış ve cinsel eğilimleri etkileyebileceğini düşündürmektedir. Kongenital adrenal hiperplazi (congenital adrenal hyperplasia; CAH) olarak bilinen bir hastalıkta, adrenal bezler anormal seviyede androjen salarlar (*hyperplasia*, "fazla miktarda oluşum" anlamındadır). Androjenlerin salınımı prenatal olarak başlar; bu yüzden CAH, prenatal erkeksiliğe neden olur. CAH ile doğan erkek çocuklar normal biçimde büyürler; fazla androjenler önemli bir etkiye sahip gibi görünmemektedir. Bununla birlikte, CAH taşıyan bir kız çocuğu, büyümüş bir klitoris ile doğacaktır ve cinsel organ dudakları (labia) kısmen birleşmiş olabilir (Şekil 9.3'ün gösterdiği gibi, skrotum ve labiafetüsta aynı dokudan gelişir). Genitallerin erkeksileşmesi belirgin olsa da; bu erkeksileşmeyi düzeltmek üzere bazen cerrahi uygulama yapılır. Ne olursa olsun, sendrom bir kez teşhis edildiğinde, kişi anormal androjen salınımını baskılayacak olan bir sentetik hormon alacaktır.

Grup olarak, CAH taşıyan dişiler, daha yüksek bir ihtimalle diğer kadınlara seksüel olarak ilgi duyma ihtimaline sahiptirler. Bunların yaklaşık olarak üçte biri kendilerini biseksüel ya da homoseksüel olarak tanımlarlar (Cohen-Bendahan, van de Beek, ve Berenbaum, 2005). Büyük ihtimalle, prenatal androjenizasyon, bu artmış orandaki erkeksi seksüel eğilimden sorumludur. Cinsel eğilimde görülen farklılıklar, beyin gelişimindeki prenatal androjenlerin etkileri üzerinden meydana geliyorsa, erkek beyninin prenatal androjenlere maruz kalmasının dişilere karşı bir cinsel eğilim yaratacağı gibi makul bir sonuca da varabiliriz. Yani, erkeklerdeki cinsel eğilim, muhtemelen beyindeki androjenlerin erkeksileştirici (defeminizen) etkisinden etkilenmektedir.

Çocuklar tipik olarak cinsiyet farklılıklarını oyuncak seçimi gibi davranışlarla gösterirler (Alexander, 2003). Erkek çocuklar genellikle hareket edebilen ya da çocuk tarafından itilebilecek tarzda, aktif olarak kullanılabilecek oyuncakları tercih ederler. Kız çocuklar genel olarak bakım, büyüme fırsatı sağlayan oyuncakları seçerler. Elbette ki, hem çocukların bakımını yapan ve onlara eğitim veren kişilerin hem de yaşıt çocukların "cinsiyet-tipi" oyuncak seçimlerinde özendirici oldukları inkâr edilemez. Bununla birlikte, bu seçimlerin doğasında biyolojinin bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar ileri sürülmektedir. Örneğin, erkek bebekler, daha bir günlükken bile, hareket eden bir nesneyi seyretmeyi; kız bebekler bir kadın yüzüne bakmayı tercih ederler (Connellan ve ark., 2000). Alexander ve Hines (2002), genç vervet maymunları, çocukların oyuncak seçimindeki cinsel iki biçimli farklılıkların aynısını gösterdiğini bulmuşlardır: Erkekler bir araba ya da topla oynamayı seçerken, dişiler oyuncak bebek ya da kaplarla oynamayı tercih etmişlerdir (Bkz. *Şekil 9.10*).

Pasterski ve ark. (2005), CAH hastalığı olan kızların, CAH taşımayan kız kardeşleri ya da dişi kuzenlerine göre daha fazla erkek oyuncaklarını tercih ettiklerini bulmuşlardır. Kızların aileleri tarafından, CAH taşımayan kız kardeşler ya da dişi kuzenler tarafından yapılan "kız oyuncakları" ile oynama teşviğinin pek de başarılı olmadığı raporlanmıştır. Böylece, erkek oyuncak seçimleri yapan kızların eğilimlerinin, ebeveyn baskısının bir sonucu olmadığı görülmektedir.

ŞEKİL 9.10

Tipik Olarak Cinsiyete Bağlı Oyuncak Seçimi: İnfant vervet maymunların cinsiyete bağlı olarak oyuncak seçimleri gösterilmektedir. a) Dişi vervet maymun bir oyuncak bebek ile oynar iken b) Erkek vervet maymun ise oyuncak bir araba ile oynamaktadır.



(a)



(b)

Gerianne M. Alexander'in izni ile, Texas A&M Üniversitesi

Genetik Erkeklerde Androjenizasyon Yetersizliği

Daha önce gördüğümüz gibi, androjen duyarsızlığı sendromu olan genetik erkekler, dişi dış üreme organları ile bir kadın gibi gelişmektedir (ama aynı zamanda testisleri var ve uterusları veya fallop kanalları yok). Eğer bir kişi bu sendroma sahip ise, bir kız olarak büyütülmektedir. Genellikle, kanser olunduğunda sıklıkla testisler çıkartılır, ancak onlar kanser değilse, vücut testisler tarafından üretilen östradiolün küçük miktarlarının etkileri yüzünden ergenlik döneminde kadınsı özellikleri oluşturacaktır. (Eğer testisler çıkartılırsa, kişiye östradiol verilerek aynı sonuç sağlanabilir). Bireysel olarak ergenlik döneminde ise, vajinanın uzatılması cerrahi açıdan gerekli olmasına rağmen, vajinaları bir kadınınki gibi seksüel açıdan işlev görecektir. Bu sendroma sahip kadınların, çiftleşmede normal orgazm sıklığını içeren ortalamaya ve cinsel dürtüye sahip oldukları rapor edilmiştir. Çoğu evlenebilir ve normal cinsel yaşam sürdürebilirler.

Androjen duyarsızlığı sendromu olan XY kadınların homoseksüellikte (seksüel eğilimin kadına doğru olması) veya biseksüellik hakkında herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Bu yüzden, androjen reseptörlerin eksikliği kişinin cinsel isteğinde androjenlerin etkileri, hem maskulinazyona hem de defeminizasyona engel olduğu görülmektedir. Tabii ki, bir kız olarak androjen duyarsızlık sendromlu XY çocuğun büyümesinde muhtemelen kişinin seksüel eğiliminde önemli bir rol oynamaktadır.

Seksüel Eğilim ve Beyin

İnsan beyni seksüel açıdan iki biçimli bir organdır. Bu durum, fonksiyonel MRI ve PET kullanılarak bölgesel serebral metabolizma çalışmaları ve anatomik çalışmalardan önce, var olup olmadığı belirsizdi. Örneğin, nörologlar görünüşte dişiye ait beynin iki hemisferinin (yarım küresi) erkeklere kıyasla, birbiri ile daha çok fonksiyon paylaştığını göstermişlerdir. Eğer bir erkeğin beyninin sol kısmı zarar görmüş yani felce (inme) maruz kalmışsa, büyük ihtimalle bu kişi, aynı durumu yaşayan kadınla karşılaştırıldığında konuşmada daha fazla zorluk yaşayacaktır. Muhtemelen bir kadının sağ yarım küresi konuşma fonksiyonlarını sol ile paylaşmadığından, bir yarım küre zarar gördüğünde erkeğe göre çok daha az zarar görecektir. Ayrıca, erkeğin beyini ortalama olarak biraz daha büyüktür (görünüşte erkeğin vücudu genellikle kadınlarınkinden daha büyük olduğu için). Ek olarak, telensefalon ve diensefalonun bazı özel bölgelerinin boyutları erkek ve dişide farklıdır ve korpuskallosumun biçimi de cinsel olarak iki biçimli olabilir. (Bkz. Breedlove, 1994; Swaab, Gooren ve Hofman, 1995; ve Goldstein ve ark. 2001, belirli referanslar için).

Araştırmacıların çoğu, insan beyninin seksüel iki biçimliliğin, prenatal ve erken postnatal yaşamda androjenlere maruz kalıp farklılaşmanın sonucu oluştuğunu düşünmektedir. Tabii ki, ek değişiklikler, androjenlerin seviyesi arttığı zaman, ergenlik döneminde görülebilir. İnsan beyninde seksüel iki biçimlilik, erkekler ve kadınların sosyal çevresinde farklı bir sonuç oluşturabilir. Biz, laboratuvar hayvanlarında yaptığımız gibi insanların doğum öncesi ve sonrası hormon seviyelerini değiştiremeyiz, bu yüzden kesin sonuçları elde etmek, yeterince veri toplamak için daha çok zamana ihtiyacımız vardır.

Çeşitli çalışmalarda ölmüş heteroseksüel ve homoseksüel erkeklerin ve heteroseksüel kadınların beyinleri incelenmiştir. Şu ana kadar bu çalışmalarda beynin üç farklı alt bölgesinin farklı boyutlara sahip olduğu bulunmuştur (Swaab ve Hofman, 1990; LeVay, 1991; Allen ve Gorski, 1992). Bu çalışmayı izleyen başka bir çalışmada, hipotalamusta seksüel iki biçimli çekirdeğin varlığı doğrulanmış ancak erkekteki cinsel eğilim ve boyutu arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Byne ve ark. 2001). Bu noktada seksüel eğilimde var olan farklılıkların açıklanması açısından, beyin yapısındaki farklılıklarla ilgili bir kanıt bulunamamıştır.

Daha önce gördüğümüz gibi, Savic ve ark. tarafından yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, heteroseksüel erkekler ve kadınların beyinlerinde, insan feromenleri olarak görev yapan EST ve AND'in kokulara karşı farklı olarak tepki verdiklerini bulmuşlardır. Savic, Berglund ve Lindström (2005), heteroseksüel kadınlarda,

homoseksüel ve heteroseksüel erkeklerde bu kimyasalların kokuya karşı cevabında beyin aktivasyon şekillerini araştırmışlardır. Daha önce yapılmış çalışmalarda görülen heteroseksüel erkek ve kadının verdiği cevaplar ile aynı cinsel farklılıkların söz konusu olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, kişinin seksüel eğilimi tarafından etkilenmiş cevap şekillerinde öne sürülen fikirlerle, heteroseksüel kadın ile erkeğin verdikleri cevabın birbirine benzediğine karar vermişlerdir. Kadınlığa eğilim gösteren kişilerin (heteroseksüel erkeklerin), *EST* koklatıkları zaman, *hipotalamusun dorsomedyal çekirdeği* ve paraventrikülerde beyin aktivasyonu saptanmıştır; oysa erkekliğe eğilim gösteren kişilerin (heteroseksüel kadın ve homoseksüel erkek), AND koklatıkları zaman, preoptik bölge ve ventromedyal hipotalamusta beyin aktivitesinin söz konusu olduğunu savunmuşlardır.

Blanchard ve ark. (Blanchard, 2001) ve Bogaert (2006) tarafından yapılan çalışmalarda beynin cinsel farklılaşmasını bir başka faktörün etkiliyor olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmalarda, homoseksüel erkekler, kendilerinden daha büyük erkek kardeşlerinden (daha büyük kız kardeşler veya küçük erkek yâda kız kardeşleri hariç) homeseksüel olmaya daha fazla eğilimlidir. Buna karşılık, homoseksüel erkek ve kız kardeşlerin (küçük veya daha büyük) ve heteroseksüel kadınların sayısı açısından anne veya babanın yaşı veya doğumları arasındaki süre açısından hiçbir fark bulunamamıştır. Büyük kardeş ve kız kardeşlerin varlığının, kadınların seksüel eğiliminde hiç bir etkisi yoktur. Blanchard ve ark. tarafından gözlemlenmiş verilerde, bir erkek çocuğunun homoseksüel olma ihtimali, her bir büyük kardeş açısından yaklaşık olarak % 3,3 artış gösterdiği savunulmuştur. Büyük kardeşleri (ağabeyleri) olmayan erkek çocukları için bu oranın % 2,0, iki büyük kardeşi olan için tahmin edilen oran her biri için % 3,6 ve dört büyük kardeşi olan için ise % 6,3 olduğu sanılmaktadır. Bu yüzden, çok erkek çocuklu ailerlerde homoseksüelliğin görülme oranı daha fazladır.

Erkek çocukların homoseksüel olma olasılığı, büyük kardeşlerin (ağabeylerin) mevcudiyetinde neden artış göstermektedir? Yazarlar, anneleri birkaç erkek fetüse maruz kaldıkları zaman, sadece erkek çocuğa sahip olduklarında immün sistemlerinin proteinlere karşı duyarlı hale geldiğini öne sürmektedirler. Sonuç olarak, annenin immün sistem cevabı daha sonraki erkek fetüslerin prenatal beyin gelişimini etkiliyor olabilir. Tabii ki, birkaç büyük kardeşe sahip erkeklerin çoğu heteroseksüeldir; bu hipotez doğru olsa bile, erkek fetüsler tarafından üretilen bir proteine karşı duyarlı olma sadece bazı kadınlarda görülmektedir. Bu duruma ilaveten, birçok homoseksüel erkeğin ağabeyleri yoktur, bu yüzden Blanchard ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş bu fenomen, erkek homoseksüelliğin sadece tek bir nedeni olmayabilir.

Kalıtım ve Cinsel Eğilim

Cinsel eğilimde rol oynayan bir diğer faktör kalıtımdır (soyaçekim). Birbiriyle aynı genlere sahip olduğu için, tek yumurta ikizlerinden yararlanılarak ikiz çalışmaları yapılmıştır. Bunun yanı sıra, genetik benzerlik fraternal ikizler arasında ortalama % 50'dir. Bailey ve Pillard (1991) erkek ikiz çiftlerin üzerinde yaptıkları çalışmada, en az birinin homoseksüel olduğunu tespit etmişlerdir. Eğer ikizlerin ikisi de homoseksüelse, bu kişisel özellik için konkordant (uyumlu) olduğunu söylemişler. Eğer sadece biri homoseksüel ise, ikizlere diskordan (uyumsuz) olarak adlandırmışlardır. Bu nedenle, eğer homoseksüellikte genetik bir kural ise, özdeş ikizler, farklı yumurta ikizlerinden çok daha fazla homoseksüellikte açısından uyumludur. Bu durum tam olarak Bailey ve Pillard tarafından açıklanmıştır. Uyumluluk oranı tek yumurta ikizlerinde % 52 iken, fraternal ikizler de bu oran sadece % 22'dir. Aradaki fark ise % 30'dur. Diğer çalışmalarda ise % 60 üzerinde farklılık gösterilmiştir (Cooren, 2006).

Genetik faktörlerin dişi homoseksüelliğini etkilediği bilinmektedir. Bailey ve ark. (1993) dişi özdeş ikizlerin homoseksüellikte açısından uyumluluk oranının %48 olduğunu, bu oranın farklı yumurta açısından % 16 olduğunu bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise Pattatucci ve Hamer (1995), homoseksüellikte sıklığının arttığını ve homoseksüel kadınların kız kardeşlerinde, kızlarında, kız yeğenlerinde ve dişi kuzenlerinde (bir amca ile) biseksüellik olduğunu göstermişlerdir.

Birkaç yıldan beri araştırmacılar, gözle görünen bir çelişki yüzünden kafaları karışmış durumdadırlar. Ortalama erkek homoseksüeller yaklaşık % 80, erkek hetoreseksüllere göre çok daha az çocuğa sahiptir (Bell ve Weinberg, 1981). Bu düşük çocuk sayısına sahip olmanın nedeni, homoseksüelliğe önceden hazırlayan durumun, erkeğin herhangi bir genine karşı güçlü seçici bir baskı

oluşturması söz konusu olabilir. Camperio-Ciani, Corna ve Capiluppi (2004) tarafından yapılan bir çalışmada muhtemel bir açıklama öne sürmüşlerdir. Onlar, homoseksüel erkeğin dişi annelik akrabalarının (örneğin; teyzeler ve büyük anneler), heteroseksüel erkeğin dişi olan anne tarafından akrabalarından çok daha yüksek doğurganlık (verimlilik) oranına sahip olduğunu bulmuşlardır. Homoseksüel ve heteroseksüel dişi babalık akrabalar açısından hiçbir fark bulunamamıştır. Çünkü erkekler dişi annelik akrabaları ile muhtemelen X kromozomunu paylaştığı için bu durum söz konusu olabilir. Bu durumun yanı sıra, araştırmacılar, dişinin doğurganlığını artıran, erkeğin homoseksüel olma ihtimalini artıran X kromozomundaki genler veya bir genin olabileceğini öne sürmektedirler.

Özet olarak, önerilen iki biyolojik faktör olan –prenatal hormona maruz kalma ve kalıtım-kişinin seksüel eğilimini etkiliyor olabilir. Yapılan araştırma bulgularının kesinlikle çelişki olarak, kişinin seksüel eğiliminde ahlaki bir sorun söz konusudur. Homoseksüellerde onların seksüel eğilimleri açısından sorumlulukları heteroseksüellerden daha azdır. Morris ve ark. (2004) kişinin cinsel eğilimi seçiminde basit bir mesele olarak görülemeyeceğine işaret etmişlerdir. Herhangi bir kişiye kendi hakkında bir şeyler demenin ne kadar zor olduğunu bir düşünün. "Bakalım! Bugün spor salonuna gideceğim, bu yüzden beyaz çoraplarımı ve tenis ayakkabılarımı giyeceğim. Hay Allah! Sanırım ben hayatımın geri kalanı boyunca kızların dikkatini çekecek kararlar vereceğim" (Morris ve ark., 2004 s. 475). Soru "Niçin herhangi biri homoseksüel olur?" muhtemelen bu sorunun cevabı, ancak bir kişi neden heteroseksüel olur sorusuna cevap bulunduğunda cevaplanmış olacak.

Ara Özet

Cinsel Davranışın Hormonal Kontrolü

Cinsel davranışlar hormonların organizasyonel ve aktivasyonel etkileri tarafından kontrol edilmektedir. Dişi üreme döngüsü (menstrüal döngü veya östroz döngü), ön hipofiz bezi tarafından FSH'ın salgılanmasına cevap olarak oluşan, bir veya birçok yumurta folikülünün olgunlaşmasıyla başlar. Bir yumurtalık folikülü olgunlaştığı zaman, uterus duvarının gelişmesini sağlamak için, östradiol salgılanır. Östradiol kritik bir seviyeye ulaştığı zaman, ön hipofizde LH salınımı artmasına ve bunu takiben ovülasyona olur. Boş yumurtalık folikülü, LH'ın devam eden etkisi altında, östradiol ve progesteronun salgılanması ile korpus luteum haline gelir. Eğer hamilelik oluşmamışsa, korpus luteum ölür ve hormon üretimi durarak, menstrüasyon başlar.

Bütün memeli türlerinin erkeklerinin seksüel davranışı, androjenlerin mevcudiyetine bağlı olduğu bilinmektedir. Primatların dışında dişi memelilerin kur yapma (proceptivity), duyarlılık ve çekicilik öncelikli olarak östradiol ve progesterona bağlıdır. Özellikle, östradiol progesteronun daha sonra görünmesinde önemli bir etkiye sahiptir.

Memelilerin çoğunda dişi cinsel davranışı, tıpkı dişi vücudu ve dişi cinsel organlarında olduğu gibi bir normdur. Yani, prenatal androjenler hayvan beyninde maskülinize ve defeminize olmadıkça, seksüel davranışlar kadınsı olacaktır. Davranışsal maskülinizasyon, erkek seksüel davranışın oluşumunda, ergenlik döneminde testosteron cevabında rol alan nöral devrenin gelişimi sırasında androjen uyarılması ile ilgili olmaktadır. Davranışsal defeminizasyonda ise, dişi seksüel davranışının oluşumunda, ergenlik döneminde östradiol ve progesteron cevabında rol alan nöral devrenin gelişimi sırasında androjenin baskılayıcı etkileri kastedilmektedir.

Feromonlar seksüel fizyolojisini ve davranışını etkileyebilir. Dişi farelerin idrarında mevcut kokulu maddeler onların östroz döngülerine, süresine ve sonuçta onları durduran bir etkiye sahiptir (Lee-Boot etkisi). Erkek farenin idrarında mevcut kokulu maddeler ise bu etkileri ortadan kaldırır ve dişilerin döngülerinin senkronize olmasını sağlarlar (Whitten etkisi). Bu kokular ayrıca dişide ergenlik dönemin başlamasını hızlandırmaktadır (Vandenbergh etkisi). Bunlara ilaveten, birbirinden farklı bir erkeğin idrar kokusu, hamile olan bir farenin bebeğini düşürmesine neden olur (Bruce etkisi). Sıklıkla ama tamamen değil, üreme fizyolojisi ve davranışında feromonların etkilerine vomeronasal organ /aksesuar olfaktör sistem aracılık etmektedir.

Feromonlar hem erkeklerin hem de kadınların koltukaltı terleri mevcudiyetinde, kadınların menstrüal döngülerini etkilemekte, erkek terindeki mevcut maddeler ise kadının ruh halini pozitif yönde artırmaktadır. İnsan vomeronasal organının duyarlı bir fonksiyona sahip olmadığı gözükmektedir. Bu yükseltici etkilere, ana olfaktör bulb aracılık yapmaktadır. İnsanlarda seksi açıdan çekicilik sağlayan feromonlar hakkında yapılan araştırmalarda, seks partnerlerimizi kokularının iyi tanınmasına karşın şimdiye kadar bu durumun, yararlı bir etkisinin olduğu bulgulanmamıştır.

Testosteron diğer erkek memelilerin davranışlarında olduğu gibi, erkeklerin seksüel davranışında aktivasyonel bir etkiye sahiptir. Kadınlar cinsel davranışlarında, cinselliğe ilgisini çekmek veya kendi cinsel deneyimleri ile ilgili olarak östradiol veya progesterona ihtiyaç duymamasına rağmen, östrajenin kadınların cinsel dürtülerinin yoğunluğunu ve kalitesini etkilemede rol oynadığı ortaya çıkmaktadır.

Cinsel eğilim (heteroseksüalite, homoseksüellikte), androjenlere prenatal olarak maruz kalma ile etkilenebilir. Prenatal olarak androjene maruz edilmiş kızlarla yapılan çalışmalar, androjenlerin organizasyonel etkilerinin cinsel eğilimin gelişimini etkilediğini akla getirmektedir; androjene maruz kalma, genellikle erkekler tarafından tercih edilen oyuncaklara ve aktivitelere olan ilgiyi ve cinsel eğilimin ihtimalini, bir kadına doğru yönelimini artırır gibi görünmektedir. Eğer androjenler görevini yerine getirmezse (androjen duyarsızlık sendromunda olabileceği gibi), kişinin anatomisi ve davranışı kadını olacaktır. Günümüze dek sunulan ve spesifik beyin yapıları ve cinsel eğilim ilişkisine dair kanıtlar inandırıcı olmamıştır. Bir erkeğin, heteroseksüel olan büyük erkek kardeşlerine göre homoseksüelliğe daha yatkın oluşu, bir kadının immün sisteminin sadece erkek fetüslerinde sunulan, bir proteine giderek daha duyarlı hale gelebileceği fikrine rehberlik etmektedir. Sonuç olarak, ikizlerle yapılan çalışmalar, kalıtımın, hem erkek hem de kadınlardaki cinsel eğilimde bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedir.

Düşündüren Sorular

Biyolojik ve çevresel faktörlerin oynayabileceği göreceli roller ne olursa olsun, birçok araştırmacı, bir bireyin cinsel eğiliminin bir seçim meselesi olmadığına inanmaktadırlar. Birçok insanın düşündüğü gibi, cinsel eğilimin ahlaki bir olay olması konusunda ne düşünüyorsunuz?

Cinsel Davranışın Nöral Kontrolü

Seksüel davranışın kontrolü (en azından laboratuvar hayvanlarında), erkek ve dişilerde farklı beyin mekanizmalarını içine alır. Bu bölüm, bu mekanizmaları açıklamaktadır.

Erkekler

Ereksiyon ve ejakülasyon, omurilikte bulunan nöron dolaşımı tarafından kontrol edilmektedir. Bununla birlikte, beyin mekanizmaları, bu dolaşımı hem uyarma hem de baskılama gücüne sahiptir. Hipotalamusun hemen kıvrımında konumlanmış olan, medyal preoptik bölge (MPA), erkek cinsiyet davranışının en kritik ön-beyin bölgesidir (daha sonra bu bölümde göreceğimiz üzere, burası aynı zamanda annelik özelliği de içeren, diğer cinsel çift-biçimli davranışlar için de kritiktir). Bu bölgenin elektriksel uyarımı, erkek çiftleşme davranışını ortaya çıkarmakta (Malsbury, 1971) ve seksüel aktivite MPA'daki nöronların tek tek uyarılma oranını artırmaktadır (Shimura, Yamamoto ve Shimokochi, 1994; Mas, 1995). Buna ilaveten, cinsel birleşmenin meydana gelişi, MPA'nın aktivitesini arttırır (Oaknin ve ark., 1989; Robertson ve ark., 1991; Wood ve Newman, 1993). Sonuç olarak, MPA'nın yıkımı/bozulması, erkek seksüel davranışını ortadan kaldırır (Heimer ve Larsson, 1966/1967).

Androjenlerin organizasyonel etkileri, beyin yapısındaki cinsel çift-biçimlilikten sorumludur. Gorski ve ark. (1978), sıçan MPA'sında bulunan bir çekirdeği keşfetmişlerdir ki dişilere oranla erkeklerde bu oran "7" kez daha büyüktür. Bu bölge, preoptik alanın seksüel iki biçimli çekirdeği (SDN) olarak adlandırılmıştır. Bu çekirdeğin büyüklüğü, fetal gelişim sırasında bulunan androjenlerin miktarı tarafından kontrol edilir. Rhees, Shryne ve Gorski'ye göre (1990a, 1990b), SDN'nin sıçanların erkekleşmesindeki kritik dönem, gebeliğin 18. gününde başlıyor ve hayvanlar 5 günlük olduğunda bitiyor gibi görünmektedir. (Normalde sıçanlar gebeliğin 22. gününde doğarlar). SDN'deki lezyonlar erkeksi seksüel davranışı azaltmaktadır (De Jonge ve ark., 1989).

Elbette ki, MPA tek belirleyici değildir. MPA, kemosensör girdiyi, medyal amigdala ile stria terminalisin temel çekirdeği arasındaki iletişimler üzerinden, vomeronazal organdan alır. MPA, somatosensör girdiyi de genitallerden, orta beynin merkezi tegmental alanı ve medyal amigdaladan alır (Bkz. *Şekil 9.11*.).

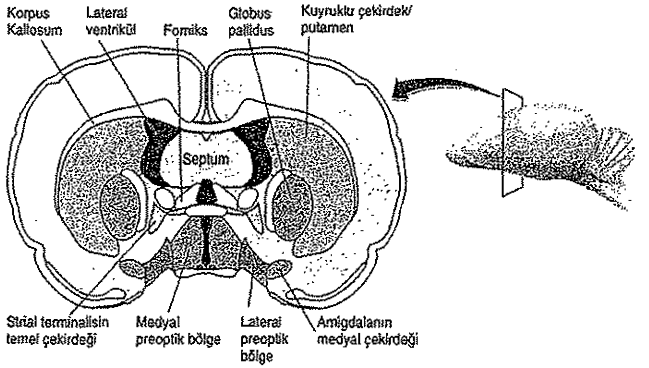
Androjenler, aktivasyonel etkilerini MPA'daki nöronlarda ve ilgili beyin bölgelerinde ortaya koyarlar. Erkek bir kemirgen erişkinlik döneminde kısırlaştırılırsa, seksüel davranışı sonlanır. Bununla beraber, doğrudan MPA içine, ya da aksonların MPA'ya uzandığı iki bölgeye (merkezi tegmental alan ve medyal amigdala) az miktarda testosteron verilmesi ile bu davranış eski durumuna gelir (Sipos ve Nyby, 1996; Coolen ve Wood, 1999). Bu bölgelerin her ikisi de erkek sıçan beyninde, yüksek konsantrasyonda androjen reseptörleri içermektedir (Cottingham ve Pfaff, 1986).

Medya preoptik bölge (MPA): Erkeğin cinsel davranışında çok kritik bir rol oynayan,hipotalamusun hemen kıvrımında hücre üretimi olarak konumlanmış bölge.

Seksüel çift biçimli çekirdek (SDN): İlk olarak sıçanlarda bulunmuş, erkeğin seksüel davranışında rol oynayan, dişilere oranla erkeklerde daha büyük olan, preoptik bölgedeki çekirdek.

ŞEKİL 9.11

Seksüel Davranışta Rol Oynayan Beyin Bölgeleri: Bu şemada sıçan beyninden enine alınmış kesitte medyal preoptik bölge, medyal amigdala ve stria terminalisin temel çekirdek lokasyonları gösterilmektedir.



Uyarlanan kaynak: Swanson, L.W. Brain Maps. *Structure of the Rol Brain*: New York: Elsevier, 1992.

Çiftleşmeye katılan pelvik organları donatan motor nöronlar, omuriliğin bel bölgesinde lokalize olmuşlardır (Coolen ve ark., 2004). Anatomik izleme çalışmalarından elde edilen verilere göre, omuriliğin motor nöronları ile MPA arasındaki en önemli etkileşimler, orta beynin **periakuaduktal gri madde (PAG)**ve medullanın **çekirdek paragigantocellularis (nPGi)**üzerinden meydana geldiği ileri sürülmektedir. (Marson ve McKenna, 1992; Normandin ve Murphy, 2008). nPGi, omurilik seksüel refleksleri üzerinde baskılayıcı etkilere sahiptir, bu nedenle MPA'dan kökenlenen olayların görevlerinden birisi de bu inhibisyonu baskılamaktır. MPA, nPGi'yi doğrudan bir baskılayıcı yol üzerinden baskılar ve aynı zamanda da normalde nPGi'yi uyaran PAG'nin aktivitesini dolaylı yolla baskılar.

nPGi nöronları ile omuriliğin motor nöronları arasındaki baskılayıcı etkileşimler, serotonerjiktir. Marson ve McKenna'nın gösterdikleri gibi (1992), serotoninin (5-HT) omuriliğe uygulanması ejakülasyonu baskılar. Bu bağlantı, selektif serotonin yeniden alım (re-uptake) baskılayıcılarının (SSRI) iyi bilinen bir yan etkisini açıklayabilir. Depresyon tedavisi olarak, SSRI'lar alan erkeklerde, genellikle ereksiyona ulaşmakta bir sorun olmaksızın ejakülasyonu başarma zorluğu raporlanmaktadır. Büyük ihtimalle, ilacın etkileri omurilikteki serotonerjik sinapslarda agonist olarak, ejakülasyondan sorumlu spinal nöronlardaki nPGi nöronların baskılayıcı etkisini artırır.

Şekil 9.12, bu bölümde şimdiye dek sunulan ifadeyi özetlemektedir (Bkz. *Şekil 9.12.*).

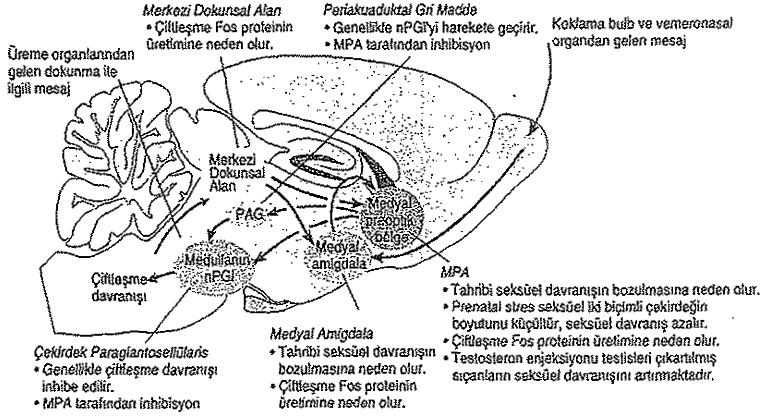
Holstege ve ark. (2003b), bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, erkeğin bayan partneri tarafından manual uyarılmasını kullanarak, erkekte ejakülasyon sırasındaki beyin aktivasyonunun özelliklerini aydınlatmışlardır. Ejakülasyona, beynin birçok bölgesindeki (muhtemelen ve orgazmı sağlamlaştırıcı etkilere katılan) ventral tegmental alanı da içeren diensefalon ve orta beyin arasındaki köprüler, diğer orta beyin bölgeleri, çeşitli talamik çekirdekler, lateral putamen – bazal gangliyonun kısmı- ve serebellum) nöral aktivitelere eşlik etmiştir; Amigdala ve entorhinal korteks yakınında azalmış aktivite gözlenmiştir. Bölüm 10'da göreceğimiz gibi, amigdala, savunma davranışına ve korku ve anksiyete gibi negatif duygulara katılmaktadır. Bu yapıdaki aktivasyon azalması: İnsanlar âşık olduklarında sevdikleri kişinin resimlerini gördüklerinde de görülmektedir (Bartels ve Zeki, 2000, 2004).

Periakuaduktal gri madde (PAG): Dişide seksüel davranışı içeren, çeşitli türlere ait özel davranışlarda önemli bir rol oynayan; serebral aqueduct çevresinde yer alan orta beyin bölgesi.

Çekirdek paragigantocellularis (nPGi): Erkeklerde medullanın çekirdeği medyal preoptik bölgeden aldığı sinyalleri ve içerdiği nöronların aksonları, spinal kordun motor nöronları ile sinaps kurarak seksüel reflekslere katılırlar.

ŞEKİL 9.12

Erkekte Seksüel Davranış: Bu şematik diagramda feromenlerin eksitatör etkileri, genital uyarım ve testosteronun bir erkeğin seksüel davranışında rol oynadığı düşünülen olası açıklamaları göstermektedir.



Dişiler

Tıpkı MPA'nın erkek cinsel davranışında önemli bir rol oynaması gibi, ventral ön beynin bir başka bölgesi dişi cinsel davranışında benzer bir rol oynar: **Hipotalamusun ventromedyal çekirdeği** (ventromedial nucleus of hypothalamus; VMH). Ventromedyal çekirdeğinde bilateral lezyonları olan dişi bir sıçan, östradiyol ve progesterona maruz kalmış olsa bile, "lordoz" göstermez. Bunun aksine, ventromedyal çekirdeğin elektriksel uyarımı dişi cinsel davranışını kolaylaştırır (Pfaff ve Sakuma, 1979) (*Bkz. Şekil 9.13.*).

Erkeklerde medyal amigdala; *kemosensör* bilgiyi vomeronazal sistemden ve *somatosensör* bilgiyi genitallerden alır, efferent (motor/ merkezden dışarı götüren) aksonları medyal preoptik alana gönderir. Bu bağlantılar dişilerde de bulunur. Ayrıca, birleşme ya da genital ya da yan tarafların mekanik uyarımı, hem medyal amigdala hem de VMH'de bulunan Fos proteininin üretimini artırır (Pfaus ve ark., 1993; Tetel, Getzinger ve Blaustein, 1993).

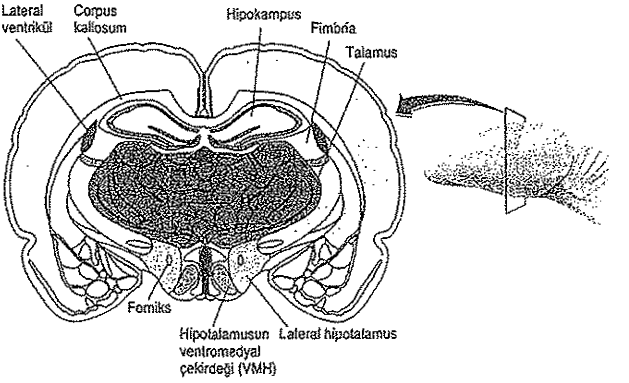
Daha önce gördüğümüz gibi, dişi farelerin cinsel davranışı, östradiyolun ateşleme dozu ve ardından progestoeron uygulanması yoluyla uyarılmaktadır. Tabiri caizse, östrojen zemini hazırlar ve progesteron cinsel davranışı uyarır. Bu hormonların doğrudan VMH içine enjeksiyonları, overleri alınmış dişilerde dahi cinsel davranışı uyaracaktır (Rubin ve Barfield, 1980; Pleim ve Barfield, 1988) ve VMH'ye progesteron reseptörlerinin üretimini bloklayan bir kimyasal enjekte edilecek olursa, hayvanın cinsel davranışı ortadan kalkacaktır (Ogawa ve ark., 1994). Böylece, östrodiyol ve progesteron, dişi cinsel davranışı üzerindeki etkilerini bu çekirdekteki nöronları aktive ederek gösterirler.

Ventromedyal çekirdeğin nöronları aksonlarını periakuaduktal gri maddeye gönderirler. Bu bölge de, dişi cinsel davranışına katılmaktadır (Sakuma ve Pfaff, 1979a, 1979b, 1980a, 1980b).

Hipotalamusun ventromedyal çekirdeği (VMH): Dişilerin seksüel davranışlarında önemli rol oynayan, 3. ventrikül duvarının yanında yer alan hipotalamusun geniş çekirdeği.

ŞEKİL 9.13

Hipotalamusun Ventromedyal Çekirdeği: Bu şemada sıçan beyninden alınmış enine kesitte hipotalamusun ventromedyal çekirdek lokasyonu gösterilmektedir.



Uyarlanan kaynak; Swanson, L.W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*: New York: Elsevier, 1992.

Daniels, Miselis ve Flanagan-Cato (1999), dişi farelerde lordozdan sorumlu kasların içine bir transnöronal retrograde izleyici (pseudorabies virus) enjekte ettiler. Bu kasları donatan yolların, daha önce ileri sürüldüğü gibi olduğunu buldular: VMH—PAG—nPGi—omurilik bel bölgesindeki ventral boynuzdaki motor nöronlar.

Şekil 9.14 bu bölümde şimdiye dek sunulan ifadeyi özetlemektedir (Bkz. *Şekil 9.14.*).

Holstege ve ark. (2003a), bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, bayanın erkek partneri tarafından manual klitoral uyarılmasını kullanarak, bayanda orgazm sırasındaki nöral aktivasyonu araştırmışlardır. Aktivasyonu, tıpkı erkeklerde olduğu gibi, diensefalon ve orta beyin arasındaki köprülerde, lateral putamende ve serebellumda gözlemişlerdir (Holstege ve ark., 2003b). Aynı zamanda, dişi laboratuvar hayvanlarının çiftleşme davranışı için kritik bir bölge olan, PAG'daki aktivasyonunu da gözlemişlerdir.

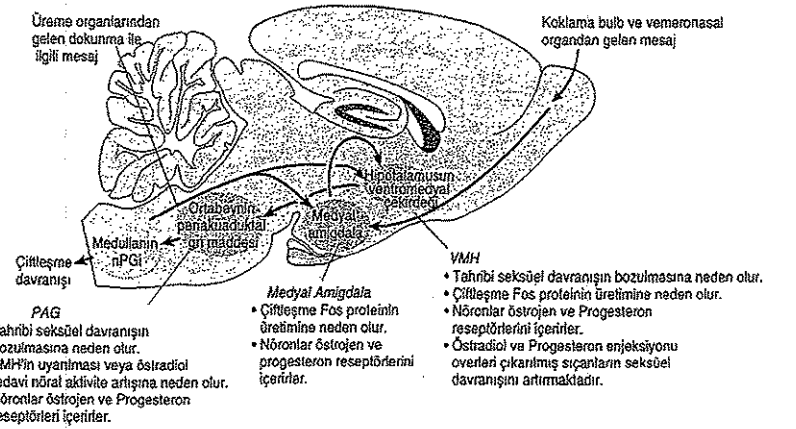
Eş Bağlılığının Oluşumu

Memeli türlerinin yaklaşık yüzde 5'inde, heteroseksüel eşler tek-eşli, uzun süren ilişkiler kurarlar. İnsanlarda, bu tür bağlar homoseksüel eşlerin bireyleri arasında da oluşabilir. Doğa bilimci ve antropologların gösterdiği kadarıyla, tek-eşlilik eşsiz, ayrıcalıklı bir durum değildir. İnsanları da içine alan birçok hayvan türünde, bireyler bazen eşlerini aldatırlar. Ayrıca, bazı insanlar seri tek-eşlilik gösterirler: Uzun süreli yoğun ilişkiler, yeni bir partnerle, sadece aynı yoğunlukta yaşanacaksa eş değiştirir. Bununla birlikte, eş bağlılığının, bizimki de dâhil olmak üzere, bazı türlerde ortaya konduğuna şüphe yoktur.

Bazı laboratuvarlar tarla faresinin yakın türleri arasında eş bağlılığını araştırmışlardır (tarla fareleri genellikle fareler ile karışırılan küçük kemiricilerdir). Ova fareleri (*Microtus ochrogaster*) tek-eşlidirler; birleşmeden sonra erkek ve dişiler eş bağı oluştururlar ve babalar yavruların bakımına yardımcı olurlar. Vahşi yaşamda, eşleşen birçok ova faresi, eşi herhangi bir nedenle ölse bile başka bir partneri olmadan ölürler (Getz ve Carter, 1996). Çayır fareleri (*Microtus pennsylvanicus*), seçici değildir; birleşmeden sonra erkek ayrılır ve dişi, yavrularına kendi başına bakar.

ŞEKİL 9.14

Dişide Seksüel Davranış: Bu şematik diagramda feromenlerin eksitatör etkileri, genital uyarım ve testosteronun bir dişinin seksüel davranışında rol oynadığı düşünülen olası açıklamaları göstermektedir.



Çeşitli çalışmalar, tek-eşlilik ve beyindeki iki peptidin seviyeleri arasındaki bir ilişkiyi ortaya çıkarmıştır: Vazopressin ve oksitosin. Bu maddelerin her ikisi de, posteriyor hipofiz bezinden hormonlar olarak ve beyindeki nöronlar tarafından nörotransmitterler olarak salınırlar. Erkeklerde, vazopressin daha önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Tek eşli tarla fareleri, çok eşli farelere nazaran, ventral ön beyinlerinde daha çok sayıda vazopressin reseptörlerine sahiptir (Insel, Wang ve Ferris, 1994). Bu farklılık, tek eşliliğin varlığı ya da yokluğundan sorumlu gibi görünmektedir. Lim ve Young (2004), eşleşmenin, erkek ova farelerin ventral ön beyinlerinde bulunan Fos proteininin üretimini uyardığını ve vazopressin reseptörlerini bloklayan bir ilacın bu bölgeye enjeksiyonunun, eş bağlılığının oluşumu ortadan kaldırdığını bulmuşlardır. Dişi tarla farelerinde, oksitosin, eş bağlılığının oluşumunda temel role sahip gibi görünmektedir. Eşleşme oksitosin salınımını uyarır ve serebral ventriküllere oksitosin enjeksiyonu, dişi ova farelerinde eş bağlılığını kolaylaştırır (Williams ve ark., 1994). Buna karşılık, oksitosin reseptörlerini bloklayan bir ilaç, eş bağlılığı oluşumunu ortadan kaldırır (Cho ve ark., 1999).

Birçok araştırıcı, oksitosin ve vazopresinin insanlarda eş bağlılığı oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğine inanmaktadırlar. Örneğin, ilişkiden sonra kanda, oksitosin seviyelerinin arttığı bir zamanda, insanlar iyi ve durgun/sakin duygular bildirmişlerdir ki bu kesinlikle bir kişinin partneri ile bağ oluşturmasıyla uyumludur. Bununla birlikte, bu konuda kesin bir araştırma düzeni oluşturmak zordur. Araştırmacılar, laboratuvar hayvanlarında eş oluşumunda, bu hormonların etkilerini antagonistleri üzerinden çalışabilmektedirler. Fakat bu insanlarda kesin olarak uygulanamaz. Çalışmalar, oksitosinin insan sosyal davranışlarını, eş bağlılığı oluşturmaktan daha önemli biçimde etkilediğini bulmuşlardır. Örneğin, Rimmele ve ark. (2009), yüz fotoğraflarına bakmadan önce oksitosinin intranazal spreyini kullanan bireyde, bu yüzleri daha sonra daha fazla hatırladığını bulmuşlardır. Hormon, evler, heykeller ve manzaralar gibi anti-sosyal uyaranlarla ilgili olarak hafıza üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir.

Ara Özet

Seksüel Davranışın Nöral Kontrolü

Erkek ve dişi laboratuvar hayvanların seksüel davranışları farklı beyin mekanizmaları tarafından kontrol edilmektedir. Beynin ön bölgesinde bulunan medyal preoptik bölge erkeğin seksüel davranışı için çok önemli bir role sahiptir. Bu bölgenin uyarılması çiftleşme hareketine sağlarken, tahribi ise kalıcı olarak seksüel davranışın bozulmasına neden olur. Seksüel çift biçimli çekirdek, medyal preoptik bölgede yer alır, sadece erken dönemde androjene maruz kalmış canlıda gelişme gösterir. Seksüel iki biçimli çekirdek aynı zamanda insanda da bulunur. Laboratuvar hayvanlarında SDN'nin (MPA'nin bir kısmı) tahribi çiftleşme davranışına zarar vermektedir.

MPA'deki nöronlar androjen reseptörlerini içerirler. Çiftleşme hareketi bu bölgedeki nöronların aktivitesinin artmasına neden olur. MPA içine direkt olarak testosteronun implantasyonu, ergenlik döneminde hadımlaştırma ile daha önceden bozulmuş çiftleşme davranışını yeniden sağlamaktadır. MPA'de nöronlar periakuaduktal gri madde, medullanın paragigantoselllularisin çekirdeği ve spinal kortta genital refleksleri kontrol eden motor nöronları içeren devrenin bir parçasıdır. Spinal kort ile nPGi'nin bağlantısı baskılayıcı etkisi yaratmaktadır. Erkek cinsel olarak boşaldığı zaman beynin destek mekanizmalarında artan davranışa, çeşitli talamik çekirdekler, lateral putamen ve serebellum eşlik etmektedir. Amigdalanın aktivitesi ise azalmaktadır.

Dişilerin seksüel davranışında çok önemli ön beyin bölgesi, hipotalamusun ventromedyal çekirdeğidir (VMH). VMH'in tahribi çiftleşme hareketine zarar verirken, stimulasyonu (uyarılması) bu harekete kolaylık sağlar. Hem östradiol hem de progesteron bu bölgede dişi seksüel davranışı kolaylaştıran etkilere yol açar. Östradiolün en önemli etkisi VMH'de progesteron reseptörlerin artışına neden olur. Bu reseptörleri içeren nöronlar orta beynin periakuaduktal gri maddesine aksonlarını iletirler; bu nöronların medullar retikular formasyonla ilişkileri olduğu için özellikle oluşmuş dişi seksüel davranış cevaplarını kontrol etmektedir. Dişinin cinsel olarak boşalması sırasında, bir erkeğin boşalması anındaki gibi benzer bölgelerde aktivite artışına periakuaduktal gri maddesi de eşlik etmektedir.

Vazopressin ve oksitosin, beyinde hormon ve sinir taşıyıcısı olarak rol oynayan peptidler olup, çiftleşmeyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Vazopressin erkeklerde çok önemli role sahip iken, oksitosin ise dişilerde önemli bir rol oynar.

Parental Davranış

Memeli türlerinin çoğunda annelik davranışı, hem yavrular doğduktan hem de gebe kaldıktan sonra başlamaktadır. Bu bölümde annelik davranışın başlangıcı ve devam ettirilmesindeki hormonların rolü ve nöral devrenin bu davranışlardaki ekspresyonunda rol olan görevlerini inceleyeceğiz. Çalışmaların çoğunu kemirgenler üzerinde yapılmıştır. Primatlardaki annelik davranışın nöral ve endokrin kaideleri hakkındaki bilgiler oldukça azdır.

Ebeveyn davranışın fizyolojik araştırmaların çoğu annelik davranış üzerine odaklanmış olmasına rağmen, bazı araştırmacılar şimdilerde babalık davranışını, aynı kemirgenlerin bazı türlerinin erkeklerinde de araştırmaktadırlar. Hiç şüphesiz ki (söylemesine gerek yoktur ki) insanın babalık davranışı türümüzün yavruları açısından çok önemli olsa da; bu davranışın fizyolojik ilkeleri henüz araştırılmamıştır.

Kemirgenlerde Annelik Davranış

Üreme çağına kadar canlı kalan yavru sayısı, bu hayvanların genlerinin formda olmasının çok iyi bir göstergesidir. Nasıl doğal seçim işlemi sırasında, çoğalma açısından yetenekli hayvanlar seçiliyorsa, eğer türün devamı açısından yavrularının bakıma ihtiyacı varsa onlara bakan hayvanlar, doğal seleksiyondan geçer. Sıçan ve fare yavrularının kesinlikle annelik bakımına ihtiyaçları vardır. Onlar anneleri olmadan ihtiyaçlarını karşılayamazlar.

Doğum sırasında (yavrunun doğumu), dişi, vajina çevresindeki bölgeyi yalayarak temizlemeye başlar. Yavrusu doğmaya başladığı zaman, dişi ile yavrusunu dışarı çekerek dölyatağı kasılmalarına yardımcı olur. Sonra plasentayı ve göbek bağını yiyerek cenine ait zarları temizler, bu oldukça hassas bir operasyondur. (Yeni doğmuş

Doğum: Doğurma eylemi.



Anne fare yeni doğmuş yavrularını emzirmektedir.

yavrular sanki çok ince plastik bir ambalaj kâğıdına sarılı gibi gözükmektedirler). Tüm yavrular doğduktan ve temizlendikten sonra, anneleri büyük olasılıkla onları besleyecektir. Süt genellikle doğuma çok yakın dönemde meme bezlerinde bulunmaktadır.

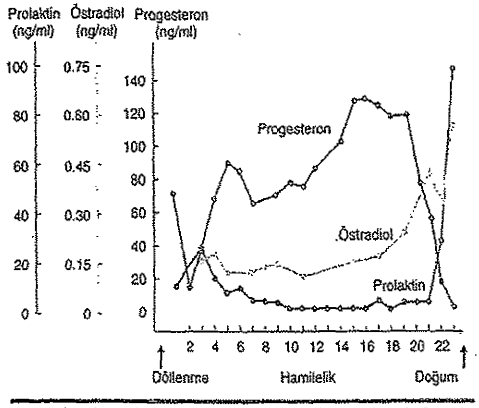
Periyodik olarak, anne yavrularının idrar yapma ve dışkının atılması için refleks olarak uyarılmasını sağlamak için anogenital bölgelerini yalamaktadır. Friedman ve Bruno (1976) bu mekanizmanın faydalı olduğunu göstermiştir. Emziren anne sıçan yaklaşık olarak laktasyonun 10. gününde 48 gr süt üretmektedir. Bu sütün yaklaşık 35 ml.'si su içermektedir. Araştırmacılar, trityumlu (radyoaktifli) suyu yavruların bazılarına enjekte edildiğinde, bu suyun, anneden ve yavrularından birbirine geçtiği bulunmuştur. Emziren bir sıçanın yavrusunun idrarının, 21 ml su içerdiği hesaplanmıştır, bu durum suyun yaklaşık olarak 2/3'ünün geri dönüşerek, annelerinin yavrularına sütten verdiğini göstermektedir. Su, anne ve yavru arasında bir alışveriş olarak, yavruların beslenmeleri için sütün içinde yer alan yağlar, protein ve şeker olarak bir araç gibi görev yapar. Emziren bir sıçanın günlük süt üretimi yaklaşık vücut ağırlığının % 14'ü olup (insan ağırlığını 120 pound kabul edersek bu miktar yaklaşık olarak 2 galona denk gelir), özellikle suyun bulunabilmesinde bir sorun olduğunda bu geri dönüşüm son derece faydalıdır.

Annelik Davranışın Hormonal Kontrolü

Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, seksüel iki biçimli davranışların çoğu seks hormonlarının organizasyonel ve aktivasyonel etkileri ile kontrol edilmektedir. Annelik davranış bu bakımdan biraz farklıdır. İlk olarak, hormonların organizasyonel etkilerde rol oynadığına dair herhangi bir kanıt yoktur; ileride göreceğimiz gibi, erkekler bile uygun şartlar altında, yavrularıyla ilgilenirler (Açıkçası erkekler yavrularına süt veremezler). İkinci olarak, annelik davranış hormonlar tarafından etkilenmesine rağmen, onlar tarafından kontrol edilemez. Bakire dişi sıçanların çoğu onlarla aynı ortama yerleştirilmiş yavrularının bakımları ile ilgileneceklerdir (Wiesner ve Sheard, 1933). Ve bir kez sıçanlar duyarlı hale geldiklerinde daha sonra yavrularıyla karşılaşır karşılaşmaz onların bakımıyla ilgilenecekler, bu duyarlılıkları yaşam boyu devam edecektir.

ŞEKİL 9.15

Hamile Sıçanlarda Hormonlar: Grafikte hamile sıçanların kanlarında Progesteron, östradiol ve prolaktin seviyeleri gösterilmektedir.



Uyarlanan kaynak: Rosenblatt, J.S., Siegel, H.I ve Mayer A.D. *Advances in the Study of Behavior*, 1979, 10, 225-310.

Hamile dişi sıçanlar, hamilelik sırasında kendisine ait olmayan üvey sıçanlar verildiğinde onların bakımları ile ilgilenmezken onların, kendilerine ait yavruları doğduğunda hemen bakımları ile ilgilenmektedir. Hormonların dişi kemirgenin yavrusuna bakımı ile ilgili cevap oluşması, yavrunun doğumundan hemen önce başlamaktadır. Şekil 9.15'de annelik davranışı kapsayan üç hormon olan progesteron, östradiol ve prolaktin seviyeleri gösterilmektedir. Doğumdan hemen önce östradiol seviyesinde yükselmenin başladığı, daha sonra progesteron seviyesinin önemli ölçüde düştüğü, bunu takiben prolaktinde ise keskin bir artışın olduğu, süt üretiminden sorumlu olan ön hipofiz bezinden üretilen hormonun artışının da süt üretiminde önemli bir rolü bulunmaktadır (Bkz. *Şekil 9.15.*). Eğer overleri çıkarılmış bakire dişi farelere progesteron, östradiol ve prolaktin hormonlar sırası ile verilirse, annelik davranışlarındaki duyarlılık zamanın hızlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir.

Daha önceki kısımda gördüğümüz gibi, çiftleşme vazopresin ve oksitosini içermektedir. En azından bazı türlerde, oksitosin ayrıca anne ve yavru arasında bir bağ oluşturmada da rol oynamaktadır. Sıçanlarda, oksitosin uygulaması, annelik davranışın bir düzen içinde işlemesine yardımcı olur (Insel, 1997). Van Leengoed, Kerker ve Swanson (1987) doğum başlar başlamaz sıçanların serebral ventriküllerine *oksitosin antagonisti* enjekte etmişlerdir. Araştırmacılar, yavrular doğar doğmaz kafesten uzaklaştırılmıştır. Yavrular 40 dakika sonra annelerine kavuştukları zaman, anne yavrularını önemsememiştir. Kontrol sıçanlara plasebo verildiğinde, yavrular annelerine kavuşur kavuşmaz hemen anne yavrularıyla ilgilenmiştir.

Annelik Davranışın Nöral Kontrolü

Medyal preoptik bölge, ön beyinin bu bölgesi erkek seksüel davranışında çok kritik bir rol oynar. Bu bölge annelik davranışında da benzer bir rol oynar. Numan (1974) MPA lezyonlarının hem yuva oluşturma hem de yavruların bakımını bozduğunu bulmuştur. Anneler yavrularını ilgilenmez hale gelmişlerdir. Bununla birlikte, dişi seksüel davranış da bu lezyonlardan etkilenmiştir. Del Cerro ve ark. (1995) MPA'nin metabolik aktivitesini bulmuşlardır, doğumdan hemen sonra 2-DG otoradyograf ile ölçümlerde MPA'de artış saptanmıştır. Ayrıca, bakire dişilerde annelik davranışı, yavrulara maruz bırakılarak hassaslaştırıldıklarında MPA aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda MPA aktivasyonun yavru bakımında yardımcı bir uyaran olarak rol oynadığı saptanmıştır.

Numan ve Numan (1997) annelik davranışın (Fos proteinin üretimi ile gösterilen) performansı ile aktive olan MPA nöronları ön beynin iki bölgesine akson yollamaktadır. Bunlardan biri ventral tegmental bölge, diğeri ise retrorubral alandır. Ortabeynin retrorubral alanı beyin kök retiküler biçimlenme bölgelerine akson gönderirler. Kök beyin ile MPA'in iletişimleri kesildiği zaman annelik davranışın bozulması söz konusudur (Numan ve Smith, 1984).

Sıçanlarla yapılan fMRI çalışmasında (evet, gerçekten özel fMRI tarayıcıları onların küçük kafalarına yerleştirilmiştir) anneleri ile yavruların aynı ortamda bulundukları zaman, bazı beyin bölgelerinin güçlendiği bulunmuştur (Ferris ve ark., 2005). Aynı bölgelerin kokain gibi maddelerle yapay olarak güçlendirdiklerinde aktive olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, kokain sadece bakire dişilerin bu bölgelerini aktive eder; emziren dişiler gerçekte bu ilacı enjekte yoluyla aldıkları zaman, bir redüksiyon göstermişlerdir. Emziren annelerin çocuklarının çevresinde olması güçlü bir uyarıcıdır ve başka uyarıcıların, annenin çocuklarına emzirme işlemindeki dikkatlerini dağıtmadığı görülmektedir. Muhtemelen, bazı yazarlar bu fenomen de oksitosinin rol oynadığına inanmaktadırlar.

İnsanlarla yapılan fMRI çalışmasında, anneler yavrularının resimlerine bakıkları zaman, beyin bölgelerinde aktivite ve oksitosin ve vazopresin içeren reseptörlerin aktivitesinde artış gösterdiği bulunmuştur. Olumsuz duygular içeren bölgeler, amigdala gibi aktivite de azalma göstermiştir (Bartels ve Zeki, 2004). Annelerin yavrularına yoğun bir bağ ile bağlandıklarını biliyoruz (bu konuda babaların da), bu yüzden, bu bölgelerin yavrularının yüzlerini gördükleri zaman aktive olma durumu bir sürpriz değildir.

Babalık Davranışın Nöral Kontrolü

Memelilerin birçok türlerinin yeni doğanlarına anneleri tarafından bakılmaktadır ve ayrıca anneleri tarafından da beslenmeleri sağlanmaktadır. Bununla birlikte, kemirgenlerin birkaç türünün erkekleri, annelerle inanlara bakma görevini paylaşmaktadırlar ve diğer türlerin babalık yapmayan babaları ile karşılaştırıldıklarında, bu bakıcılık yapan babaların beyinlerinde bazı ilginç farklılıklar göze çarpmaktadır.

Hatırlayacaksınız, tek eşli kır sıçanı birlikte olduğu sıçanla bir bağ oluşturup, çocukların büyümesine yardım ederler, ama çok eşli kır sıçanları çiftleştikten sonra, çiftleştiği eşi bırakıp oradan uzaklaşırlar. Görüldüğü gibi, vazopresin salınımı çiftleşmeye neden

olmaktadır. MPA'in boyutu annelik davranışında da çok önemli bir rol oynar; tek eşlilerden, çok eşlilere nazaran daha az seksüel iki biçimlilik gösterirler (Sapır ve ark., 1991).

Kirkpatrick, Kim ve Insel (1994) erkek kır sıçanlarının yavrusu korunmasız kaldığı zaman, Fos üretimi MPA'de arttığı gösterilmiştir (ön beyinin diğer bölgelerinde de). Ek olarak, MPA'in lezyonları erkek sıçanların ve diğer tek eşli türlerin babalık davranışında ciddi eksikliğe yol açmaktadır (Rosenblatt, Hazelwood ve Poole, 1996; Sturgis ve Bridges, 1997; Lee ve Brown, 2007). Bu nedenle, hem erkek hem de dişide, MPA'nın yavrularına bakım davranışında benzer bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Ara Özet

Parental Davranış

Çoğu türlerin yavruları bakıma ihtiyaç duyarlar. Çoğu kemirgenler arasında, yuvayı kurmak, kendi yavrularını doğurmak, onları temizlemek, sıcak tutmak, emzirmek ve eğer yuvadan uzaklaştırlarsa onları toparlamak gibi bu görevler anneye düşmektedir. Annenin, yavrularının idrar yapma ve dışkılama işlemlerini teşvik etmiş olması, idrar geri dönüşüm suyunu annenin emmesi genellikle çok nadir işlemlerdir.

Bakire dişilerin yeni doğmuş yavrular ile birlikte, bırakılması birkaç gün içerisinde annelik davranışını uyarmaktadır. Bu uyarı genellikle doğum eylemi tarafından üretilen ve hamileliğin sonunda ortaya çıkan hormonlar tarafından annelik davranışını başlatmaktadır. Progesteron, östradiol ve prolaktin hormonları sırasıyla ikişer kez enjekte edildiğinde annelik davranışının kolaylaştığı ortaya çıkmıştır. Hormonların, medyal preoptik bölgede (MPA) rol oynadığı görülmektedir. Oksitosin dişi kemirgenlerde çiftleşmenin oluşumuna yardım etmektedir, ayrıca anne ve yavruları arasında güçlü bir bağ oluşumunda rol oynamaktadır.

Sıçanlarla yapılmış fMRI çalışmalarında, annelerin yavrularının mevcudiyetinde, destek beyin mekanizmalarının aktive olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda yavrularının resimlerine baktıkları zaman benzer beyin bölgelerinde aktivite artışı gözlemlenmiştir.

Babalık davranışı memeli türlerinde nispeten az bulunur, fakat çalışmalar MPA'in seksüel iki biçimliliğin göstergesi olan tek eşli kemirgenlerde çok eşlilere göre daha az göze çarpmaktadır. MPA'nin lezyonları erkek sıçanların babalık davranışı ortadan kalkmaktadır.

Düşündüren Soruları

Gördüğünüz üzere, erkekte hem seksüel hem de bakım davranışı medyal preoptik bölgenin lezyonları ile bozulmaktadır, bu yüzden MPA bazı fonksiyonlar açısından her iki davranış için gereklidir. Sizce bu fonksiyonların her iki davranış kategorisine ait olduğunu düşünüyor musunuz ya da değişik fonksiyonlar bu işlemi gerçekleştirebilir mi? Eğer ilk olasılığın doğru olduğuna inanıyorsanız onların fonksiyonları ne olabilir? Hem erkek cinsel davranışı, hem de bakım davranışına ait olan müşterek bir özellik var mıdır bu konuda ne düşünüyorsunuz?

SON SÖZ Erkeklikten Kızlığa ve Tekrar

Ne yazık ki, Bruce/Brenda durumu (Diamond ve Sigmudson, 1997)'de göründüğü gibi değildi. Brenda bir erkek olarak doğduğunu bilmemesine rağmen, bir kız olarak çok mutsuzdu. Brenda'nın ikiz erkek kardeşi dahi "Ben Brenda'yı kız kardeşim olarak tanıdım, fakat 'O' hiçbir zaman kız kardeşim gibi davranmadı... Brenda'ya kadınsı bazı sözler söylediğim zaman...Yani, kadınlıkla ilgili hiç bir ilişkisi yoktu. O, erkek gibi yürürdü. Ayakları birbirinden ayrık olarak otururdu. Erkek şeyleri hakkında konuşur; ev temizliği yapmaya, evlenmeye, makyaj yapmaya hiç ilgi göstermezdi...Benim oyuncaklarımla oynardı: Lego oyuncakları, damperli kamyon. Dikiş makinesi oyuncağı ile bile hiçbir zaman ilgilenmedi (Colapinto, 2000, s.57).

Brenda'nın çocukluğu yapayalnız ve çok kötüydü. Gerçek arkadaşı hiç olmadı. Brenda'da farklı bazı şeylerin olduğunu düşünen ve onu tanıyan sınıf arkadaşları, Brenda ile devamlı alay ederlerdi. Brenda sınıfında olan kızların erkek oyunları oynamaları için çaba gösterdi, ama başarılı olamazdı. Sınıf arkadaşlarından biri öğretmene "Tuvalete gittiği zaman, Brenda'nın ayakta idrarını nasıl yaptığını?" sordu (Colapinto, 2000, s.61). Brenda 7 yaşında iken, spor bir araba süren, bıyıklı bir adam olarak kendisini hayal ediyordu. Brenda vakasını tanımlayan raporların birinde "identik ikiz erkek çocuk doğum sırasında penisini kaybetmiş ve ailesi onu ameliyat ile kız çocuğu yapmaya karar vermiştir" bilgisi bulunmaktaydı. Çocukluğunu sorunsuz olarak gerçek bir kız olarak geçirmiştir. (Wolfe, 1975, Colapinto tarafından alınmıştır, 2000, s.107).

1977'nin yazında Brenda genel olarak ergenlik sırasında vücudunda meydana gelecek değişiklikleri uyarmak için östrojen hapları almaya başladı. Östrojen hormonu göğüslerinin büyümesine ve Brenda'nın utangaç olmasına neden olmuştur. Brenda fazla kilo ile göğüslerini saklamak için çok yemek yemeye başladı, gerçekten bel kısmı 40 inç kadar büyüdü. Kendisi östrojen

tabletlerini yutmadan tuvalete atmaya başladı fakat ebeveynleri bu durumu anlayıp, bu tabletleri yuttuğuna emin olmak için onu takip ediyorlardı.

14 yaşında, Brenda kız elbiseleri giymekten vazgeçti. Kendisi yıpranmış kot ceket, kadife pantolon ve ağır işçilerin botlarından giymeye başladı. Sınıf arkadaşları alay etmeye devam ettiler. Arkadaşlarından biri "Sen tam bir gorilsin" bile demişti (Colaptino, 2000, s.165).

Brenda'nın, ailesinde farkettiği bir giz perdesi vardı. Sonunda Brenda'nın babası "ona" ne olduğunu açıkladı. Brenda: "Sen bir erkek çocuk olarak doğdun ve sünnet olurken bir kaza geçirdin, penisin yandı. Ne yapacağımıza karar veremedik. Bu konu ile ilgili olarak değişik uzmanların görüşlerini aldık. Onlara göre en doğru seçimin senin cinsiyetini değiştirmek olduğu söylendi. Onların önerilerine uyduk. Ben bir baba olarak bu duruma çok üzüldüm." (Colaptino, 2000, s.180).

Brenda bu durumu kolayca kabul etti. O (artık bir erkek olduğunu söyleyebilirdi) östrojen ilaçlarını almayı kesti ve mastektomi (göğsünü aldırma ameliyatı) yaptırarak, testosteron tabletleri almaya başladı. Daha sonra, tam bir erkek görüntüsüne sahip olabilmek için, penis ve plastik testiküler protez implantın yapılmasını da kapsayan birkaç operasyon geçirdi. İsmini David olarak değiştirdi. Evlendi ve eşinin çocuklarını evlatlık edindi. David birkaç yıl cinsel kimliği ile ilgili bilgileri kimse ile paylaşmadı. Sonra kendi yaşadıklarını açıklamaya karar verdi. Hikayesini bir kitapta anlattı (Colaptino, 2000), 2002 yılında David, annesi ve bu durumu bilmeyen diğer kişileri içeren bir röportaj yapılarak bir televizyon belgeselinde sunuldu (Nova'nın "Bilinmeyen Cinsiyeti). Bu açıklamalardan sonra acı verici olaylar olmaya başladı. David, önce işini kaybetti, sonra eşinden ayrıldı. Mayıs 2004'te, 38 yaşında iken intihar etti.

Bu vaka insanların seksüel kimliğini ve yöneliminin biyolojik faktörler tarafından çok güçlü bir şekilde etkilendiğini ve kolayca bir çocuğun yetiştirilme tarzıyla değişemeyeceğini akla getirmektedir. Büyük ihtimalle, Bruce'un beyni doğum öncesi testosteronun etkisi altında kalarak, yaşamının ilk birkaç ayında nöral gelişmeyi etkilemiş, erkek seksüel kimliği ortaya çıkmasını ve romantik olarak kadına ve seksüel partnerlerine doğru eğilimini desteklemiştir. Neyse ki, bu gibi vakalar oldukça nadir gözükmektedir. Bununla birlikte, normal testlerle bir erkek çoğunun doğumunda gelişime yönelik anormallik kloakal ekstrofi ile sonuçlanırken, ürogenital anormallikler sıklıkla penis eksikliği ile sonlanır. Geçmişte, bu şartlar altında doğan erkek çocuklar çoğunlukla kadın olarak yaşarlardı, çünkü vajina dizayn etmek daha kolay ve cinsel ilişkide kullanışlı olabilir ama kullanışlı ve uygun yapılı bir penis dizayn etmek çok daha zordur. Bunun yanı sıra bu tip insanların yaklaşık % 50'si bu cinsel değişiklikten dolayı rahatsız olup, çoğunlukla cinsiyet değiştirme ameliyatı ile erkek olarak yaşamayı tercih ettikleri görülmektedir (Meyer-Bahlburg, 2005; Reiner, 2005; Gooren, 2006). Bu gibi insanlar eğer herhangi bir tedavi almazlarsa hemen hemen daima seksüel olarak kadınlığa doğru gelişim eğilim gösterirler. Meyer-Bahlburg (2005) 52 yaşında cinsiyet değiştirme ameliyatı altında, bir kadın gibi büyüyen ekstrofi hastasının durumunu rapor etmiştir daha sonra her iki ebeveyni ölmüştür. Görünüşe göre, ebeveyn korkusu bu kişinin daha öncede cinsiyet değiştirmesine engel olmuştur. Buna karşılık, kloakal ekstrofili olan erkek çocukları, bir erkek olarak büyütülen ve bu yaşamdan memnun kalmadıklarını belirten herhangi bir rapor bulunamamıştır. Reiner (2005), "Genetik erkekler ki: Doğum öncesi androjenle etkilenmiş tipik bir erkek olarak yetiştirilmelidirler" sonucuna varmıştır (s. 549).

Anahtar Kavramlar

CİNSEL GELİŞİM

1. Cinsiyet gonadların gelişimini kontrol eden, seks kromozomları tarafından belirlenir. Testislerden salınan testosteron ve anti-Müllerian hormon sırasıyla maskulinizasyona ve defeminizasyona neden olur; aksi takdirde organizma dişi olacaktır.
2. Cinsel olgunlaşma ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonların etkisi ile, gonadlardan seks steroid hormonlarının salgılanmasına neden olur.

CİNSEL DAVRANIŞIN HORMONAL KONTROLÜ

3. Dişi üreme döngüleri, overler ile ön hipofiz bezi arasındaki etkileşim sonucu meydana gelir.
4. Androjenler beyin gelişiminin etkisiyle, davranışsal maskulinizasyona ve defeminizasyona neden olur.
5. Primatlardan başka memelilerde, östradiol ve progesteron dişi cinsel davranışını aktive eder. Testosteron ise tüm memeli türlerinde erkek cinsel davranışı harekete geçirir.
6. Olfaktör reseptörleri ya da vomeronasal organ tarafından algılanan feromonlar, üreme durumunu veya sadece onların varlığı ile türlerin diğer üyeleriyle seksüel ilgisine izin verir.
7. İnsanlarda androjenlerin organizasyonel etkileri seksüel tercihlerini açıkça ortaya koymaktadır. Androjenlerin erkekler için çok önemli aktivasyonel etkiye sahip olduğu gözlenirken, östradiol ise dişiler için önemli bir aktivasyonel etkiye sahiptir.

SEKSÜEL DAVRANIŞIN NÖRAL KONTROLÜ

8. Laboratuvar hayvanlarında, cinsel bakımdan medyal preoptik bölgenin iki biçimli çekirdeği erkek cinsel davranışında çok önemli iken, hipotalamusun ventromedikal çekirdeği dişi cinsel davranışında önemlidir. Ek olarak, seks hormonları bu beyin bölgelerindeki nöronların davranışsal etkilerinde ve medyal amigdala ise feromonal ilişkili bilginin algılanmasında rol oynarlar.

PARENTAL DAVRANIŞ

9. Annelik davranışı da öncelikle östradiol ve prolaktin hormonlarının rol oynamasına rağmen, dişinin yavruları aracılığı ile sağlanan uyarıcılarına da bağlıdır. Davranışları kontrol eden nöral devrelerin bazısı medyal preoptik bölgeden ventral tegmental alana giden yolu ve retrorubral alanı içerir. Medyal preoptik bölge babalık davranış ile de ilişkilidir.

Önerilen Kaynaklar

Becker, J.B., S.M., ve Crews, D. *Behavioral Endocrinology*, 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press, 2002.

Brennan, P.A. ve Keverne, E.B. Something in the air? New insights into mammalian pheremones. *Current Biology*, 2004, 14, R81-R89.

Brunton, P.J., and Russell, J.A. The expectant brain: Adapting to motherhood. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2008, 9, 11–25.

Gooren, L. The biology of human psychosexual differentiation. *Hormones and Behavior*, 2006, 50, 589–601.

Hull, E.M., Meisel, R.L., and Sachs, B.D. Male sexual behavior. In *Hormones, Brain and Behavior*, Vol. 1, edited by D.W. Pfaff, A.P. Arnold, A.M. Etgen, S.E. Fahrbach, and R.T.Rubin. San Diego: Academic Press, 2002.

Kandeel, F.R., Koussa, V.K.T., and Swerdloff, R.S. Male sexual function and its disorders: Physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocrine Reviews*, 2001, 22, 342–388.

Nelson, R.J. An *Introduction to Behavioral Endocrinology*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2005.

Numan, M. Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Developmental Psychobiology*, 2007, 49, 12–21.

Vallender, E.J., and Lahn, B.T. How mammalian sex chromosomes acquired their peculiar gene content. *BioEssays*, 2004, 26, 159–169.

Ek Kaynaklar

Ek olarak bu bölümle ilgili materyali gözden geçirmek ve pratik yapmak için www.mypsychkit.com ziyaret ediniz. MyPsychKit'in içerisinde uygulama testleri ve özelleştirilmiş çalışma planı size konuları tekrarlamada yardımcı olacaktır. Çok sayıda animasyonlar, özel dersler ve web bağlantıları da mevcuttur. Bu ders kitabının interaktif elektronik modelini kullanarak konuları yeniden inceleyebilirsiniz. MyPsycKit için kayıt olmanız gerekir. Detayları öğrenmek için www.mypsychkit.com bakınız.

10 Duygu*

- Tepki Örüntüleri Olarak Duygular
  - Korku
  - Öfke, Saldırganlık ve Dürtü Kontrolü
- Duyguların İletilmesi
  - Duygulara İlişkin Yüz İfadeleri: Doğuştan Gelen Tepkiler
  - Duyguların İletilmesinin Nöral Temelleri: Tanıma
  - Duyguların İletilmesinin Nöral Temelleri: İfade Et
- Duyguların Hissedilmesi
  - James-Lange Teorisi
  - Taklit Edilen Duygularda Gelen Geri Bildirimler



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Duygusal tepkinin davranışsal, otonom ve hormonal bileşenleri ve bunların kontrolü de amigdalanın rolünün tartışılması,
2. Saldırgan davranışın doğasının, işlevlerinin ve nöral kontrolünün tartışılması,
3. Ventromedial prefrontal korteks'in öfke, saldırganlık ve dürtü kontrolündeki rolünün tartışılması,
4. Duygusal ifadelerin ifade edilmesi ve kavranmasına ilişkin kültürler arası çalışmaların tartışılması,
5. Duygusal ifadelerin tanınmasında nöral kontrolün tartışılması,
6. Duyguların ifade edilmesinde nöral kontrolün tartışılması,
7. Duyguların hissedilmesine ilişkin James-Lange teorisinin tartışılması ve ilgili araştırmaların değerlendirilmesi.

* Çeviren: Dr. Ferzan ÇURUN

ÖN SÖZ Akıl ve Duygu

Yıllar önce, öğretim üyeleri için verilen maaşlı izin dönemindeyken bir meslektaşım ofisinde beni durdurarak ilginç bir hastayı görmek isteyip istemediğimi sordu. Hasta, sağ yarım küresindeki masif inme nedeniyle vücudunun sol yanı felçli olan 72 yaşında yaşlı bir adamdı.

Bay V. Sağ kolunun dinlendiği geniş bir tepsi ile donatılmış bir tekerlekli sandalyeye oturtulmuştu: Sol kolu ise uzak tutulmak amacıyla bir askıyla devinimsiz bir duruma getirilmişti. Bizi belli belirsiz bir Orta Avrupa aksanı ile kelimeleri dikkatli bir biçimde vurgulayarak nazik ve neredeyse resmi bir biçimde selamladı.

Bay V. Zeki görünüyordu ve bu izlenimi Wechsler Yetişkin zekâ testlerinin bazı alt testlerinin kendisine uygulandıktan sonra doğrulandı. Sözel zekâsı normal popülâsyonun yüzde 5 üzerinde görünüyordu. İngilizcenin ana dili olmayışı da bu durumu daha dikkat çekici kılıyordu.

Bay V.'nin davranışlarındaki en ilginç yön felçten sonraki belirtilerine ilişkin tepkiden yoksun oluşuydu. Testi bitirdikten sonra ondan kendisi ve yaşam tarzı hakkında bir şeyler anlatmasını istedik. Örneğin geçmişte en sevdiği şey neydi?

"Yürümeyi severim" dedi. "Şehrin etrafında her gün en az iki saat yürürdüm, ama özellikle ormanda yürümeyi çok severdim. Benim çalışma duvarımda eyaletteki ulusal ormanlarının çoğunun haritaları var ve gezdiğim patikaları işaretlerdim. Altı ay içinde bir gün içinde yürünebilecek kadar kısa olan tüm patikaları yürümüş olacağımı düşünüyorum."

Doktor W. "Altı ay içinde tüm bu patikaları yürüyeceksiniz?" diye sordu.

Onun cevabı ise "evet ve sonra yeniden başlayacağım" oldu.

Doktor W. "Herhangi bir aksaklığınız var mı?" diye sordu.

"Aksaklık? Ne demek istiyorsunuz?"

"Fiziksel zorluk demek istedim"

"Hayır" Bay V. Ona biraz şaşkın baktı.

"Peki, neyin içinde oturuyorsun?"

Bay V. Ona tekrar sorunun aptalca ya da aşağılayıcı olduğunu belirten bir biçimde baktı. Ve tabii ki bir tekerlekli sandalyede diye cevapladı.

"Neden tekerlekli sandalyedesin?"

Artık Bay V. açıkça bıkkın bir biçimde baktı. Açık bir biçimde saçma sorulara cevap vermekten hoşlanmıyordu. "Çünkü sol bacağım felçli" diye tersledi. Bay V. Problemini net bir biçimde biliyordu ancak etkilerini anlama konusunda başarısız oluyordu. Sakatlığını sözel olarak anlatabiliyor ancak önemini kavrayamıyordu. Yani yumuşak bir biçimde tekerlekli sandalye ile sınırlandığını kabul ediyordu. Ancak, bu sakatlığın sonuçları onu duygusal olarak etkilemiyor ya da planlarına dâhil olmuyordu.

Duygu sözcüğü pek çok şey ifade edebilir. O, çoğu zaman belirli durumlar sonucunda oluşan olumlu ya da olumsuz hislere ilişkindir. Örneğin adil olmayan bir biçimde davranılması bizi öfkelendirir, birinin başına kötü bir şey geldiğini görmek bizi üzer, Sevdiğimiz biri ile yakın olmak bizi mutlu eder. Duygular fizyolojik tepkileri ve türe özgü tipik davranış örüntülerini içerirler. İnsanlarda bu tepkilere hisler eşlik eder. Aslında pek çoğumuz duygu terimini davranışlara ilişkin değil hislere ilişkin kullanırız. Ancak yaşamda kalma ve üreme konusunda belirleyici olan öznel deneyimler değil, davranışlardır. Bunun için, duygulara ilişkin davranışlar tarafından sunulan yararlı işlevler beynin evrimi tarafından yönlendirilir. Bu davranışlara eşlik eden hisler ise oyuna daha geç girer.

Bu ünite üç temel bölüme ayrılmıştır. Birincisi korku ve öfke gibi olumsuz duyguları oluşturan davranışsal ve fiziksel tepki örüntülerini içerir. Bu tepki örüntülerinin doğasını, nöral ve hormonsal kontrolünü ve ahlaki değerlendirmelerde ve sosyal davranışta duyguların rolünü tanımlamaktadır. İkinci bölümde duyguların iletilmesi tanımlanmaktadır. Üçüncü bölümde duygulara eşlik eden hislerin doğası incelenmektedir

Tepki Örüntüleri Olarak Duygular

Duygusal bir tepki üç tip bileşen içerir: davranışsal, otonom ve hormonal. Davranışsal bileşen duruma uygun olarak ortaya çıkan kas hareketlerini içerir. Örneğin,

davetsiz bir misafire karşı kendi bölgesini savunan köpek öncelikle ona saldırgan bir duruşla hırlayarak ve dişlerini göstererek gözdağı verir. Eğer davetsiz misafir ayrılmazsa, gelen kişinin peşinden koşar ve ona hücum eder. Otonom tepkiler davranışları kolaylaştırır ve çevik hareket etmek için hızlı bir biçimde enerji hareketini sağlar. Bu örnekte otonom sinir sisteminin sempatik bölümündeki aktivitede artış olurken parasempatik bölümünde azalma olur. Sonuç olarak, köpeğin kalp atım hızı artar ve kan damarlarındaki dolaşım sindirim organlarından kaslara doğru ilerler. Hormonal tepkiler otonom tepkileri pekiştirir. Adrenal medullada saklanmış olan hormonlar-epinefrin ve norepinefrin-kan akışını kaslara doğru arttırır ve kaslarda birikmiş olan gıdanın glikoza dönüşmesine neden olur. Ayrıca, adrenal korteks kaslar için kullanılabilecek glikozun yapımına yardımcı olan stereoid hormonlarını depolar.

Bu bölümde duyguya ilişkin açık davranışların ve onlara eşlik eden otonom ve hormonal tepkilerin kontrolüne ilişkin araştırmalar tartışılmaktadır. Gerçek bir saldırıya öncülük eden jestler gibi diğer hayvanlarla duygusal durumların iletilmesine hizmet eden özellikli davranışlar ve insanlar tarafından kullanılan gülümseme ve kaş çatma gibi hareketler ünitenin ikinci bölümünde tartışılmaktadır. Göreceğiniz gibi, olumsuz duygular olumlulara göre daha fazla ilgi uyandırmaktadır. Duyguların fizyolojisine ilişkin araştırmaların çoğu kendimizi ya da sevdiklerimizi savunmayla ilişkili olan durumlarla ilgili duygular olan korku ve öfke ile sınırlanmıştır. Olumlu duygularla ilişkili davranışların fizyolojisi-sevişme, yavruya bakım verme, iyi bir yemeğin tadını çıkarma ya da soğuk su içme (ya da diğer başka bir içecek) gibi-diğer bölümlerde tanımlanmışsur ancak duygulara ilişkin özellikli bir bağlamda ele alınmamışsır. 16. Bölümde olumsuz duyguları uyandıran durumların sonuçları-stres- tartışılmaktadır.

Korku

Biraz önce gördüğümüz gibi, duygusal tepkiler davranışsal, otonom ve hormonal bileşenleri içerirler. Bu bileşenler ayrı nöral sitemler tarafından kontrol edilir. Korkuya ilişkin bu bileşenlerin bütünleşmesinin amigdala tarafından kontrol edildiği görülmektedir.

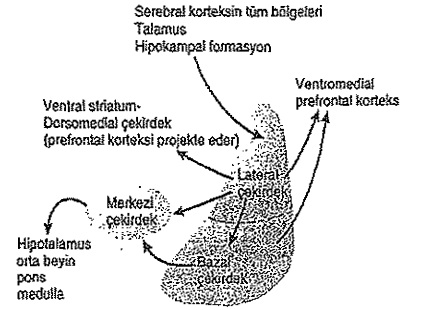
Laboratuvar Hayvanları ile Yapılan Araştırmalar

Amigdala biyolojik önemi olan nesne ve durumlara ilişkin acı ya da diğer istenmeyen sonuçları içeren fizyolojik ve davranışsal tepkilerde belirgin bir rol oynar. Çeşitli farklı laboratuvarlardaki araştırmacılar amigdalanın farklı çekirdeklerinde bulunan tekli nöronların duygusal olarak uygun uyarıcı sunulduğunda aktif hale geçtiklerini göstermişlerdir. Örneğin, bu nöronlar bir aletle nişan alınarak hayvanın ağzına kötü tadı olan çözelti ya da şekerli tadı olan çözelti fışkırtılma ile, başka bir hayvanın sesi ile, laboratuvar kapısının açılma sesi ile, duman kokusu ile ya da başka bir hayvanın görünüşü ile uyandırılır (O'Keefe ve Bouma, 1969; Jacobs ve McGinty, 1972; Rolls, 1982; Leonard et al. 1985). Ünite 9'da görmüş olduğumuz gibi amigdala, koku uyaranlarının üremenin fizyolojisi ve davranış üzerindeki etkileri ile ilgilidir. Bu bölümde amigdalanın olumsuz uyaranlar tarafından oluşturulan duygusal tepkileri organize etmekteki rolü konusundaki araştırmalar ele alınmaktadır.

Amigdala (ya da tam olarak amigdala kompleks) temporal loblar içine yerleşmiştir. Her biri farklı girdileri ve çıktıları olan ve farklı işlevleri olan birkaç grup çekirdek içerir (Amaral ve ark., 1992; Pitkänen, Savander ve LeDoux, 1997; Stefanacci ve Amaral, 2000). Amigdala, her biri çeşitli alt bölümler içeren yaklaşık on iki bölgeye ayrılmıştır. Ancak biz sadece üç büyük bölge ile ilgilenmeye gereksinim duyuyoruz: *Lateral çekirdek, bazal çekirdek* ve *merkezi çekirdek.*

ŞEKİL 10.1

Amigdala: Duygularda rol oynayan amigdalanın ana bölüm ve bağlantılarına ilişkin basitleştirilmiş diyagram.



Lateral çekirdek (LA) ventromedikal prefrontal korteks, talamus ve hipokampal formasyonu içeren neokorteksin tüm bölgelerinden bilgi alır. Lateral çekirdekler bilgiyi bazal çekirdeğe (B) ve beynin diğer bölgelerine gönderir. Bu bölgeler: Ventral striatum (uyaranı pekiştirmenin öğrenme üzerindeki etkileri ile ilgili bölge) ve prefrontal korteks'in yansıtma bölgesi olan talamus'un dorsemedikal çekirdektir. LA ve B çekirdekleri bilgiyi ventromedikal prefrontal korteks'e ve merkezi çekirdeğe (CE) iletir ve o da bunları; duygusal tepkilerin çeşitli bileşenlerinin ifade edilmesinden sorumlu olan hipotalamusu'un bölgeleri olan ortabeyin, pons ve medullaya aktarır. Görüldüğü gibi merkezi çekirdeğin aktivasyonu çeşitli duygusal tepkilere yol açar: Davranışsal, otonom ve hormonal (Bkz. *Şekil 10.1.*).

Amigdalanın merkezi çekirdeği, olumsuz uyaranlar tarafından provoke edilen duygusal tepkilerin açıklanmasında tek ve en önemli bölümüdür. Tehdit edici uyaran algılandığında, merkezi çekirdekteki nöronal aktivitede artış oluğu ve oradaki Fos proteinin üretildiği görülür (Pascoe ve Kapp, 1985; Campeau ve ark, 1991). Merkezi çekirdekteki (ya da bunu duyusal bilgi ile sağlayan çekirdek) hasar geniş ranjdaki duygusal davranışları ve fizyolojik tepkileri azaltır ya da iptal eder. Merkezi çekirdek tahrip olduktan sonra, hayvanlar olumsuz olaylarla eşlemiş olan uyaranlarla karşı karşıya gelmiş olsalar bile korku belirtileri göstermezler. Ayrıca, insanlar onlara dokunduklarında çok daha ehlileşmiş biçimde davranırlar, kanlarındaki stres hormonlar azalır ve ülser ya da stresin başlattığı diğer hastalıkları daha düşük olasılıkla geliştirirler (Coover, Murison, ve Jellestad, 1992; Davis, 1992; LeDoux, 1992). Normal maymunlar yılan gördüklerinde korkuya ilişkin belirtiler gösterirken, amigdala lezyonu olanlarda bu tür tepkiler görülmez (Amaral, 2003). Tam tersine, merkezi amigdala elektik ile ya da uyarıcı bir amino asit enjeksiyonu aracılığı ile uyarıldığında hayvan korku ya da ajitasyona ilişkin fizyolojik ve davranışsal belirtiler gösterir (Davis, 1992), merkezi çekirdeğin uzun süre uyarılması gastrit, ülser gibi strese bağlı hastalıklar üretir (Henke, 1982). Bu gözlemler Ünite 16'da tartışıldığı gibi merkezi çekirdek tarafından kontrol edilen otonom ve endokrin tepkilerin uzun süreli stresin zararlı etkilerinin sorumlulukları arasında olduğunu göstermektedir (Bkz. *Şekil 10.2.*).

Çok az uyaran amigdalanın merkezi çekirdeğini otomatik olarak aktive eder ve korku tepkileri oluşturur- örneğin beklenmeyen yüksek ses, büyük hayvanların yaklaşması ya da (bazı türler için) belirli sesler ya da kokular. Ancak daha önemlisi, belirli uyarıcıların ya da durumların tehlikeli ya da tehdit edici olduğunu öğrenme yeteneğidir. Bir kez öğrenme gerçekleştikten sonra, uyarıcı ya da durum korku uyandıracak; kalp atımı ve kan basıncı artacak, kaslar gerginleşecek, adrenal bezler epinefrin salgılayacak ve hayvan dikkatli davranacak, uyarılmış ve tepki vermeye hazır bir halde olacaktır.

Duygusal öğrenmenin en temel formu, nötr bir uyarıcının duygu uyandıran uyarıcı ile eşleşmesi sonucunda oluşan koşullanmış duygusal tepkidir. Koşullanmış sözcüğü ünite 12'de detaylı bir biçimde anlatıldığı gibi klasik koşullanma sürecine işaret eder. Kısaca, klasik koşullanma nötr uyarıcının düzenli bir biçimde otomatik biçimde tepki oluşturan uyarıcı tarafından takip edilmesi sonucunda oluşur. Örneğin, eğer bir köpek düzenli olarak salya salgılamasına yol açan yiyeceği almadan önce zil sesini duyuyorsa, köpek zil sesini duyar duymaz salya salgılamaya başlayacaktır (büyük bir olasılıkla Ivan Pavlov tarafından bulunmuş olan bu olguyu zaten biliyorsunuzdur).

Lateral çekirdek (LA): Duyusal bilgiyi neokorteks, talamus ve hipokampustan alan ve iletileri bazal, yardımcı bazal ve merkezi çekirdeğe ileten amigdalanın çekirdeği.

Merkezi çekirdek (CE): Bilgiyi bazal, lateral ve yardımcı bazal çekirdekten alan ve iletileri duygusal tepkilerle ilgili beynin geniş çeşitlilikte bölgelerine gönderen amigdala bölgesi.

Koşullanmış duygusal tepki: Nötr bir uyarıcı itici bir uyarıcı tarafından takip edildiğinde oluşan klasik koşullanmış tepki. Genellikle otonom, davranışsal ve kalp atışı, üşüme, stresle ilgili hormonların salgılanması gibi endokrin bileşenleri içerir.

Çeşitli laboratuvarlar amigdalanın klasik koşullanmış duygusal tepkiler üzerindeki rolünü araştırmıştır. Örneğin, LeDoux ve meslektaşları bu tepkileri sıçanlarda işitsel bir uyaranı ayaklara verilen kısa elektrik şoku ile eşleştirerek çalışmışlardır (LeDoux 2000 tarafından gözden geçirilmiştir). Çalışmalarında önce 10 saniye için 800-Hz ton sunmuşlar ve sonra hayvanların durduğu yere kısa (0.5 saniye) şok vermişlerdir (Bkz. *Şekil 10.3.*). Şokun kendisi *koşulsuz* duygusal tepki oluşturur: Hayvan havaya doğru sıçrar, kalp atış hızı ve kan basıncı artar, nefes alması hızlanır ve adrenal bezler katekolaminleri ve steroid stres hormonlarını salgılar. Deneyciler iki uyaranın çeşitli eşleşmelerinin klasik koşullama oluşturduğunu ortaya koymuşlardır.

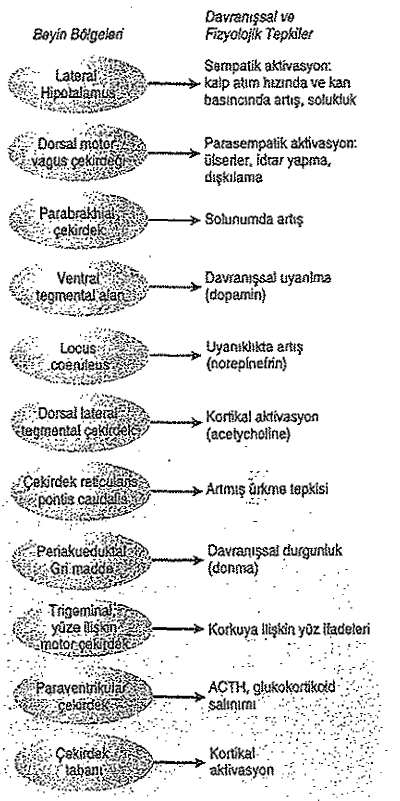
Araştırmacılar bir sonraki gün koşullu duygusal tepkiyi 800 Hz ton'u defalarca vererek ve hayvanın kan basıncını ve kalp atışını ölçerek ve davranışını gözlemleyerek test etmişlerdir (Bu kez şoku vermemişlerdir). Sesi duymaları üzerine sıçanlar bir önceki gün şok verildiğinde olduğu gibi benzer tipte fizyolojik tepkiler göstermişlerdir. Ayrıca, davranışsal kesinti yaşamışlardır- donma/ katatoni adı verilen özel bir tip savunma tepkisi. Yani, hayvanlar sanki şok almayı bekliyor gibi davranmışlardır.

Araştırmalar klasik koşullanma için sorumlu olan fiziksel değişikliklerin amigdalanın lateral çekirdeğinde yer aldığını göstermektedir (Paré, Quirk, ve LeDoux, 2004). Lateral çekirdekteki nöronlar, merkezi çekirdekteki nöronlarla iletişime geçerek koşullanmış duygusal tepkinin davranışsal, otonom ve hormonal bileşenlerinden sorumlu olan hipotalamus, ortabeyin, pons ve medulla ile iletişim kurarlar. Klasik koşullanma nedeniyle ortaya çıkan fiziksel değişikliklerin detayları üzerine çalışmalar öğrenme ve belleğin fizyolojisi üzerine ilginç bilgiler sağlamıştır. Bu araştırmalar ünite 12'de daha detaylı olarak tartışılmıştır.

Amigdala, beyinin evriminin erken dönemlerinde ortaya çıkmıştır ve yaşamda kalmak için hayati tepkileri içerir. Ancak bazı koşullar altında duygusal tepkiler uygunsuzdur. Bu ünitede ileride göreceğimiz gibi, ventromedikal prefrontal korteks (vmPFC) duygusal tepkilerin açıklanmasının kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar. Örneğin, vmPFC sönme süreci ile ilgilidir. Gördüğümüz gibi, nötr bir uyarıcı örneğin ses acı verici elektrik şoku gibi itici bir uyarıcı ile eşleştirildiğinde ses duygusal tepki uyandırmaya başlar. Yani ses, koşullu tepkiyi ortaya çıkaran (CR) koşullu uyarıcı (CS) ye dönüşür. Ancak CS (ses) kendi başına düzenli olarak sunulursa CR (duygusal tepki) sonunda kaybolur-tepki söner. Sonuç olarak koşullu duygusal tepkinin değeri hayvanı itici bir uyarıyla karşı karşıya kalma (ya da bazen kaçınmak) için hazırlamasından gelir. Eğer koşullu uyarıcı tekrarlarsa ancak itici uyarıcı onu takip etmezse, bu durumda yıkıcı ve hoş olmayan duygusal tepkinin yok olması daha iyi olur.

ŞEKİL 10.2

Amigdala Bağlantıları: Bu şematik diyagram amigdalanın merkezi çekirdeğinden veri alan önemli beyin bölgelerini ve bu bölgeler tarafından kontrol edilen duygusal tepkileri göstermektedir.

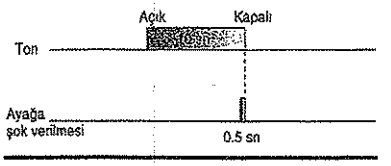


Uyarlanan kaynak: Davis, M., *Trends in Pharmacological Sciences*. 1992, 13, 35–41.

Ventromedikal prefrontal korteks (VmPFC): Prefrontal korteksin bölgesi ön frontal lobun tabanında, orta çizgiye bitişiktir duyguların ifade edilmesinde baskılayıcı rol oynar.

ŞEKİL 10.3

Koşullanmış Duygusal Tepkiler: Diagram koşullanmış duygusal tepki oluşturmak için kullanılan prosedürü göstermektedir.



Davranış çalışmaları sönmenin unutma ile aynı olmadığını göstermişlerdir. Onun yerine, hayvan koşullu uyarıcının (KU)'daha fazla itici uyarıcı tarafından takip edilmediğini öğrenir ve bu öğrenmenin sonucunda koşullu tepki (KT)'nin ifade edilmesi ketlenir; KS ve itici uyarıcı arasındaki ilişkiye ilişkin bellek silinmez (Pavlov, 1927; Bouton ve King, 1983; Quirk, 2002). Bu ketleme ventromedikal prefrontal korteks tarafından sağlanır. Bu sonuca ilişkin kanıtlar çeşitli çalışmalardan kaynaklanmaktadır (Quirk, Garcia ve Gonz´alez-Lima, 2006). Örneğin, ventromedial prefrontal korteks lezyonları sönmeye zarar verir ve bu bölgenin uyarılması koşullanmış duygusal tepkileri ketler ve sönme eğitimi oradaki nöronları aktive eder.

İnsanlarla Yapılan Araştırmalar

Biz insanlar da koşullanmış duygusal tepkiler kazanırız. Belirgin bir örneği (biraz zoraki de olsa) inceleyelim. Düşünün ki bir arkadaşınıza yemek hazırlamasında yardımcı oluyorsunuz. Pasta yapmak amacıyla hamur karıştırmak için elektrikli karıştırıcıyı alıyorsunuz. Karıştırıcıyı açmadan önce alet bir püskürtme sesi çıkarıyor ve size acı verici elektrik şoku veriyor. İlk tepkiniz savunmacı bir refleks olacaktır: Şoku sona erdirmek için karıştırıcıyı bırakacaksınız. Bu tepki acı verici uyaranı sonlandırmayı amaçlayan belirgin bir tepkidir. Ayrıca, acı verici uyarıcı otonom sinir sisteminiz tarafından kontrol edilen belirgin olmayan tepkileri de ortaya çıkaracaktır: Gözleriniz büyüyecek, kalp atım hızı ve kan basıncı artacak, daha hızlı soluk alıp vereceksiniz vs. Acı verici uyarıcı aynı zamanda strese ilişkin hormonların ve diğer belirgin olmayan tepkilerin salınımını da tetikleyecektir.

Arkadaşınızı daha ileri bir tarihte yine ziyaret ettiğinizi ve bir kere daha pasta yapmaya konusunda hemfikir olduğunuzu düşünün. Arkadaşınız elektrikli karıştırıcının mükemmel biçimde güvenli olduğunu ve yeni sabitlendiğini anlatıyor. Karıştırıcıyı bir daha görmek ve onu tekrar tutmak sizi biraz huzursuz etse de arkadaşınızın verdiği güvenceyi kabul ediyor ve tutuyorsunuz. Hemen sonra alet sizi şok ettiğinde çıkardığı püskürtme sesini çıkarıyor. Tepkiniz ne olurdu? Neredeyse kesin olarak şok vermemiş olmasına karşın karıştırıcıyı tekrar bırakırdınız. Aynı zamanda göz bebeklerinizi büyür, kalp atım hızınız ve kan basıncınız artar ve endokrin bezleri bir miktar stres hormonu salgılardı. Diğer bir ifadeyle, püskürtme sesi koşullanmış duygusal bir tepkiyi tetiklerdi.

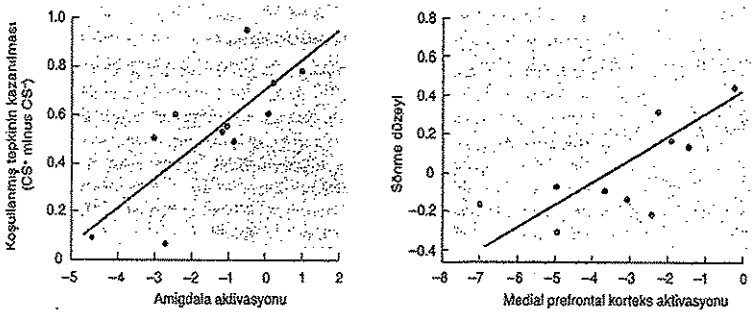
Kanıtlar amigdalanın insanlardaki duygusal tepkilerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu konudaki en eski çalışmalardan bir tanesinde ciddi felç rahatsızlığının tedavisi için beyninin bazı parçaları cerrahi operasyonla çıkartılan hastalarda, gözlenen tepkileri gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar beynin çeşitli bölgelerinin uyarılmasının (örneğin hipotalamus) korku ve kaygı ile ilişkili otonom tepkileri oluşturduğu göstermiştir, ancak sadece amigdala uyarıldığında ise bu çalışmalarda insanların sadece korku bildirdikleri bulunmuştur (White, 1940; Halgren ve ark., 1978; Gloor ve ark., 1982).

Pek çok çalışma amigdaladaki lezyonların insanların duygusal tepkilerini azalttığını göstermektedir. Örneğin, Bechara ve arkadaşları (1995) ve LaBar ve arkadaşları (1995) amigdala lezyonu olan insanların aynı sıçanlarda olduğu gibi bozulmuş koşullanmış duygusal tepkiler kazandıklarını ortaya koymuşlardır.

Pek çok insan korkusu yüksek olasılıkla ilk elden acı verici uyarıcı tarafından değil sosyal olarak kazanılmıştır. Örneğin, bir çocuğun köpeklerden korkması için mutlaka bir köpeğin saldırısına uğraması gerekmez: Başka bir insanın saldırıya uğramasını izleyerek ya da (daha sıklıkla) başka bir kişinin köpekle karşılaştığında gösterdiği korku işaretlerini görerek bu korkuyu kazanabilir. İnsanlar koşullanmış korku tepkilerini aynı zamanda yönergeler yolu ile kazanabilirler. Phelsy ve ark. (2001) tarafından yapılan bir işlevsel görüntüleme çalışmasında katılımcıların bileklerine elektrotlar yerleştirilmiş ve onlara bilgisayar ekranında her seferinde bir tane olmak üzere görünecek olan mavi ve sarı kareleri izleyecekleri söylenmiştir.

ŞEKİL 10.4

Sönmenin Kontrol Edilmesi: Grafik amigdaladaki aktivasyonun koşullanmış duygusal tepkinin kazanılması ile ilişkili olduğunu ve medial prefrontal korteksteki aktivasyonun bu tepkinin sönmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.



Kaynak: Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. U. ve LeDoux, J. E. Bir Fonksiyonel-Görüntüleme Çalışması. *Neuron*, 2004, 43, 897–905.

Renklerden bir tanesi tehlikeye işaret ederken, onları şok alacakları konusunda uyarmaktadır, diğeri ise güvenliğe işaret etmektedir (katılımcılar gerçekte şok almamışlardır). Deneyciler tarafından verilen yönergeler tehlike sinyali görüldüğünde korku tepkisi uyandırma konusunda yeterli olmuştur, amigdalanın aktivasyonunu arturmıştır.

Laboratuvar hayvanları ile yapılan çalışmaların medial prefrontal korteksin koşullanmış duygusal tepkilerin bastırılmasında kritik rol oynadığını ortaya koyduğunu gördük. Aynısı insanlar için de doğrudur. Phels ve ark. (2004), insan katılımcılar üzerinde direk olarak koşullanmış duygusal tepkileri bileklere gerçek şok vererek oluşturdular (mavi/sarı kare prosedürü) ve daha sonra tepkiyi kareler şok olmazsınızın yalnız başına vererek tepkiyi söndürdüler. Şekil 10.4'de görüldüğü gibi, amigdala aktivitesindeki artış koşullanmış duygusal tepkinin kazanımı ile korelasyon göstermektedir ve medial prefrontal korteksteki aktivitenin artması koşullanmış tepkinin sönmesi ile korelasyon göstermiştir (Bkz. *Şekil 10.4.*).

Ünite 7'de gördüğümüz gibi Hasta I.R., işitsel ilişki korteksi hasara uğramış bir kadın, müziğin melodik ya da ritmik özelliklerini algılayamıyor ya da üretemiyordu (Peretz ve ark., 2001). Hoş olan ve olmayan müzik arasındaki farkı bile söyleyemiyordu. Ancak, müziğin ifade ettiği duygu durumunu hatırlayabiliyordu (*MyPsychLab 7.4* duygusal bağlam açısından çeşitlilik gösteren-mutlu, üzüntülü, huzurlu ve ürkütücü akortlu ve akortsuz müzik kayıtlarını içerir). Gosselin ve ark. (2007), amigdalada hasar olmuş olan hastaların tam ters belirtiler gösterdiklerini bulmuştur: Müziği algılamalarında herhangi bir problem olmamasına karşın korkutucu müziği hatırlayamamışlardır. Mutlu ve üzüntülü müziği ise hala hatırlayabiliyorlardı. Yani, amigdala lezyonları korku ile ilişkilenmiş müzik stilinin hatırlanmasına zarar vermektedir.

Öfke, Saldırganlık ve Dürtü Kontrolü

Neredeyse tüm hayvan türleri tehdit edici jestleri ya da diğer hayvana gerçek bir saldırıyı içeren saldırgan davranışlar içerisine girerler. Agresif davranışlar türe özgüdür; yani hareket örüntüleri (örneğin vücut duruşu, ısırma, çarpma, tıslama) gelişimleri hayvanın genleri tarafından programlanmış olan nöral devreler tarafından organize edilirler. Pek çok saldırgan davranış ise üreme ile ilgilidir. Örneğin, eşi kazanmaya yönelik saldırgan davranışlar eşi çekmek için gerekli olan

bölgeyi savunmak ya da yuva yapmak için bölge bulmak, ya da yavruyu davetsiz misafirlere karşı savunmak gibi davranışların tamamı üreme davranışları olarak ele alınabilir. Diğer saldırgan davranışlar ise yırtıcı bir hayvanın tehdidi ya da aynı türden davetsiz bir misafire ilişkin kendini savunmaya yönelik davranışlardır.

Laboratuvar Hayvanları ile Yapılan Araştırmalar

Saldırgan Davranışların Nöral Kontrolü: Saldırgan davranışın nöral kontrolü hiyerarşiktir. Yani, hayvanın saldırıya geçmesi ya da kendini koruması için gerekli olan belirli kas hareketleri beyin sapındaki nöral devreler tarafından programlanır. Bir hayvanın saldırıya geçmesi uyarımın yapısı ve hayvanın önceki deneyimi gibi pek çok faktöre dayanır. Beyin sapındaki devrelerin aktivitesi diğer türe özgü tipik davranışları da etkileyen hipotalamus ve amigdala tarafından kontrol ediliyor görünmektedir ve elbette hipotalamus ve amigdalanın aktivitesi diğer hayvanın da varlığını içeren çevresel olayları meydana çıkaran algısal sistemler tarafından kontrol edilmektedir.

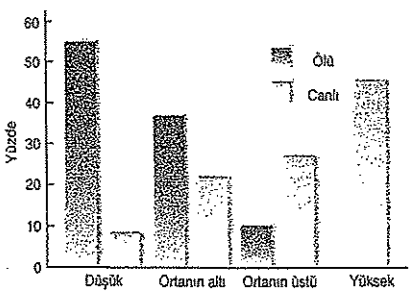
Serotonin Rolü: Seratonerjik sinapslardaki aktivitenin saldırganlığı ketlediği konusunda çok kuvvetli kanıtlar vardır. Tam tersine, önbeyindeki seratonerjik aksonlardaki yıkım muhtemelen ketleyici etkiyi ortadan kaldırarak saldırgan davranışı kolaylaştırır (Vergnes ve ark., 1988).

Bir grup araştırmacı serbest değişen rhesus maymun kolonilerinde seratonerjik aktivite ile saldırganlık arasındaki ilişkiyi çalışmışlardır. (Howell ve ark., 2007 tarafından derlenmiştir). Araştırmacılar seratonerjik aktiviteyi araştırmak için maymunları yakalayarak omurilik sıvısına ilişkin örneklem elde etmişlerdir. Bunu bir serotonin metaboliti olan (5-HT) 5 HIAA için analiz etmişlerdir

5- HT serbest bırakıldığında nörotransmitterin çoğu geri alım araçları ile uç düğmelere geri alınır ancak bazıları kaçar ve omurilik sıvısına doğru yol alan 5-HIAA'ya doğru parçalanır. Sonuçta, CSFD'deki yüksek düzeyde 5-HIAA artan düzeyde seratonerjik aktiviteyi gösterir. Araştırmacılar genç erkek maymunlardaki en düşük düzeyde 5- HIAA'nın hayvanın kendisinden daha yaşlı ve daha büyük hayvanlara saldırgan davranışlar göstermek gibi risk alma davranışını içeren davranışlar gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Onların 7m (27.6 ft)'den daha uzun ağaçlar arasında bir kışkırtma olmaksızın tehlikeli uzun sıçrayışlar yaptıkları görülmüştür. Yine kazanma olasılıkları düşük kavgalara daha fazla girmeleri muhtemeldir. Araştırmacıların 4 yıl süre ile izledikleri ergenlik öncesi maymunlar arasında en düşük düzeyde 5-HIAA olanların büyük bir yüzdesi ölmüş, en yüksek düzeyde olanlar yaşamda kalmışlardır (Bkz *Şekil 10.5.*). Ölen maymunların büyük çoğunluğu diğer maymunlar tarafından öldürülmüştür. Aslında ilk öldürülen maymun en düşük 5-HIAA'ya sahipti ve ölümünden bir gece önce iki olgun erkeğe saldırırken görülmüştü. Açık bir biçimde, serotonin sadece basit bir biçimde saldırganlığı kedemez, aynı zamanda riskli davranışlar üzerinde kontrol edici etki gösterir.

ŞEKİL 10.5

Serotonin ve Risk Alma Davranışı: Grafik 4 yıl boyunca önceden ölçülen genç erkek maymunlarda CSF'de 5-HIAA düzeylerinin fonksiyonu olarak canlı ya da ölü olma durumlarını göstermektedir.



CSF'de 5-HIAA Düzeylerinin Fonksiyonu

Uyarlanan kaynak: Higley, J. D., Mehlman, P. T., Higley, S. B., Fernald, B. ve ark. *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53, 537–543.

Diğer türler üzerinde yapılan genetik çalışmalar serotoninin saldırganlıkta ketleyici rolü olduğunu doğrulamıştır. Örneğin sıçanlar ve gümüş rengi tilkilerin seçici beslenmesi insanlara karşı evcil ve arkadaşça tepkilerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu hayvanlar beyinlerinde yüksek serotonin ve 5-HIAA düzeyi göstermişlerdir (Popova, 2006).

İnsanlarla Yapılan Araştırmalar

İnsanlardaki şiddet ve saldırganlık ciddi sosyal problemlerdir. Aşağıdaki vaka hikâyelerini irdeleyin:

Ergen alkolik bir anneden doğan ve onunla beraber istismarcı alkolik bir üvey baba ile birlikte yetişen Steve, hiperaktif, huzursuz, itaatsiz bir çocuktur... 14 yaşında okulu bıraktıktan sonra Steve ergenlik yıllarını kavga ederek, çalarak, ilaç kullanarak ve kız arkadaşlarını döverek geçirdi... Okuldaki danışmanlık, gözetim memuru, çocuk koruma sevisi ile yapılan çalışmalar felaketi önleme konusunda başarısız oldu: 19 yaşında, araştırmacılarla en son görüşmesinden birkaç hafta sonra kendisini yeni bırakmış olan kız arkadaşını başka bir adamla buldu ve onu vurarak öldürdü. Aynı gün kendisini öldürmeye çalıştı. Şimdi şartlı tahliye imkânı olmaksızın ömür boyu hapis cezasını çekiyor (Holden, 2000, s. 580)

Joshua 2 yaşına ulaştığında...aniden evden trafiğin içine atıldı. Akrabaları ve arkadaşlarını tekmeledi, başlarına vurdu. Ailenin hamsterine kalemle dürttü ve onu boğmaya çalıştı. Düzenli öfke nöbetleri yaşamaya başladı ve oyuncakları fırlatma nöbetleri geçirmeye başladı. Bir noktada kendini eziyet etmeye başladı-kafasını duvara vurma, buzdolabına sıkıştığını fark etmeden kendini sıkıştırma....Joshua ya sevgi göstermek ... çok az fark yarattı. 3 yaşına geldiğinde davranışı anaokulundan çıkarılmasına yol açtı (Holden, 2000, s. 581).

Serotoninin Rolü: Birçok çalışma seratonerjik nöronların insan saldırganlığında ketleyici bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Örneğin, serotonin oranının salınımında çöküş (CSF'deki düşük düzeyde 5-HIAA ile görülür) saldırganlık ve saldırı, kundaklama, cinayet, çocuk dövme gibi diğer anti sosyal davranışlarla ilişkilidir (Lidberg, Asberg, and Sundqvist-Stensman, 1984; Lidberg ve ark.., 1985; Virkkunen et al., 1989).

Eğer düşük düzeyde serotonin salınımı saldırganlığa katkıda bulunuyorsa, belki serotonin antagonisti olarak işlev gören ilaçlar anti sosyal davranışın azaltılmasında yardımcı olabilir. Aslında, Coccaro ve Kavousssi (1997), tarafından yapılan bir çalışmada bir serotonin antagonisti olan 'fluoxetine'in (Prozac'ın) huzursuzluğu ve saldırganlığı düşürdüğünü bir psikolojik test ölçümü sonunda ortaya konulmuştur. Bu alt bölümün başında tanıtılan Joshua psikiyatrik bakıma alınmış ve monoaminerjik agonisti verilmiş ve davranışçı terapiye alınmıştır. Bütün süreç, Jashua'nın şiddet patlamaları ve risk alma davranışları ile başa çıkılmasını sağlamıştır.

Hariri ve arkadaşları (2002; 2005) tarafından yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları serotonin taşıyıcılarının üretiminden sorumlu genlerle insanların amigdalalarının olumsuz duyguların yüz ifadelerine ilişkin tepkilerinin ilişkili olduğu bulunmuştur (serotonin taşıyıcıları sinaptik yarıktaki serotonin miktarını terminal düğmesinden serbest bırakılmasının düzenlenmesinde rol oynar). Serotonin taşıyıcılarının biri uzun biri kısa olmak üzere iki ortak alleleri vardır. En az bir kısa allel taşıyan insanlar daha yüksek düzeyde kaygı göstermeye ve depresyon gibi duygudurum bozukluğu geliştirmeye daha yatkındırlar (Lesch ve Mossner, 1998). Hariri ve arkadaşları başkalarının korku ya da öfke ifade eden yüzlerine bakmayı içeren bir çalışma yaptılar. Araştırmacılar insanların sağ amigdalalarında serotonin taşıyıcılarının kısa formunu taşıdıklarında görev sırasında yüksek düzeyde aktivite gösterdiklerini buldular (Bkz. Şekil 10.6). Rhodes ve arkadaşları (2007) serotonin taşıyıcılarının düzeyini ile dolayısı ile düşük düzeydeki serotonini ölçmek için bir PET tarayıcı kullandılar. Amigdalada yüksek düzeyde taşıyıcısı olan insanlar duygu ifade eden yüzlere baktıklarında daha az aktivasyon gösterdiğini buldular. Allellerin amigdalanın duygusal uyarana olan tepkilerinin etkisi konusundaki olası bir açıklama ünite 16'da açıklanmıştır. Serbest bölgede yaşayan Rhesus maymunları ile yapılan çalışmada risk alama ve saldırganlık davranışlarında serotonin rolü ile ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir.

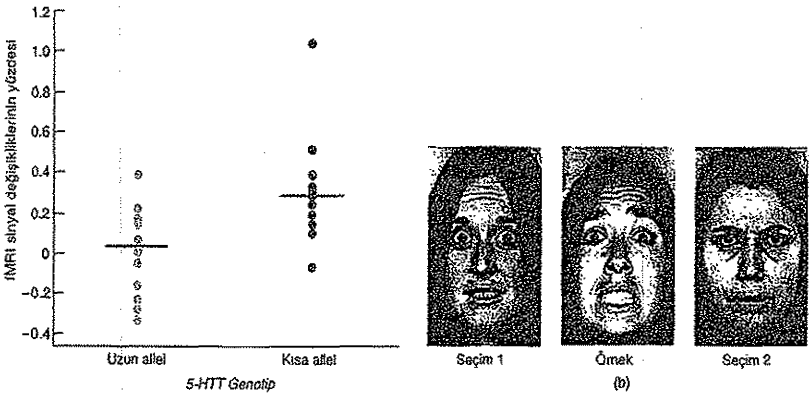


Serbestçe gezen rhesus maymun kolonilerine ilişkin çalışmalar seratoninin risk alma davranışı ve saldırganlık üzerindeki rolü konusunda önemli bilgi sağlamaktadır.

Ventromedial Prefrontal Korteksin Rolü: Pek çok araştırmacı dürtüsel şiddetin yanlış duygu düzenlenmesinin bir sonucu olduğuna inanmaktadır. Pek çoğumuz için engellenmeler duygusal tepki vermeyi başlatabilir ancak genellikle kendimizi sakinleştiririz ve bu dürtülerimizi bastırırız. Göreceğimiz gibi ventromedial prefrontal korteks bu tip durumlarda tepkilerimizi

ŞEKİL 10.6

Serotonin Taşıyıcısı Gen ve Amigdala Reaktivitesi: Grafik insanların öfkeli ya da korkulu yüz fotoğraflarına baktıkları sırada yapılan MRI ölçümleriyle kısa ve uzun serotonin taşıyıcısı genli (5-HTT) insanların sağ amigdalalarındaki göreli aktiviteyi göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B. ve ark. *Science*, 2002, 297, 400–403.

düzenleme konusunda önemli bir rol oynar. Sosyal durumların analiz edilmesi duyusal analizden fazlasını içerir; deneyimleri, hatıraları, çıkarımları ve yargılamaları da içerir. Aslında sözü edilen özellikler sahip olduğumuz en karmaşık özelliklerdir. Araştırmalar sağ yarım kürenin sola göre çok daha önemli olduğunu ortaya koymasına karşın, bu özellikler serebral korteksin herhangi bir bölgesinde yer almaz.

Ancak, ventromedial prefrontal korteks –medial orbitofrontal korteks ve subgenual anterior singulat koteksi içerir- özel bir rol oynar. Ventromedial prefrontal korteks (vmPFC) isminin gösterdiği yerde yer alır (Bkz *Şekil 10.7.*). vm PFC dorsomedial talamus, temporal korteks, ventral tegmental alan, koklama sistemi ve amigdaladan direk olarak gelen girdileri alır. Çıktılar ise singulat korteks, hipokampal formasyon, temporal korteks, lateral hipotalamus ve amigdalayı içeren çeşitli beyin bölgelerine gider. En son olarak frontal korteks diğer bölgeleri ile iletişim kurar. Yani, onun girdileri çevrede ne olduğuna ve frontal lobların kalan kısmı ile ne gibi planlar yapıldığına ilişkin bilgi sağlar ve çıktıları ise onun ve amigdala tarafından organize edilen duygusal tepkileri içeren fiziksel tepkileri ve çeşitli davranışları etkilemesine izin verir.

Ventromedilal prefrontal korteksin duyguya ilişkin davranışlarda önemli rol oynuyor olduğu gerçeği bu bölgedeki hasarın etkileri ile gösterilmiştir.



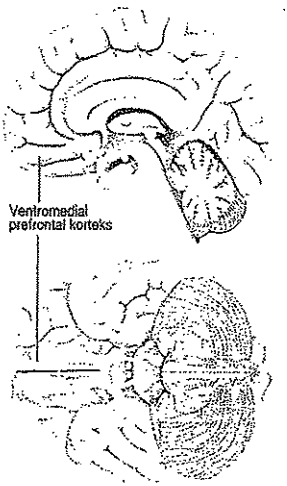
Phineas Gage

İlk ve en meşhur vaka 1800'lerin ortalarında olmuştur. Demir yolunda ustabaşı olan Phineas Gage, çelik bir çubuk kullanarak kayanın içindeki deliğe bir miktar patlayıcı madde yerleştiriyordu. Aniden barut patladı ve çelik çubuk, kaya işçinin çenesinden girdi ve beynine geldi, başının üstünden dışarı çıktı (Bkz Şekil 10.8). O hayatta kaldı ancak başka biri olmuştu. Bu hasardan önce ciddi, çalışkan ve enerjikti. Sonra ise, çocuksu, sorumsuz ve diğerlerini düşünmeyen birine dönüştü. Bazı insanlar, onun öfke patlamaları yüzünden Dr. Jekyll'in Bay Hyde' a dönüştüğü izlenimine yol açtı. Plan yapma konusunda başarısızdı ve eylemleri kaprisli görünüyordu. Geçirdiği kaza orbitofrontal korteksi büyük ölçüde yaralamıştı (Damasio ve ark., 1994).

Ventromedial korteksleri hastalık ya da kaza ile zarar görmüş insanlar belirli durumların önemini anlayabilirler, ancak sadece teorik boyutta.

Eslinger ve Damasio (1985) ventromedial prefrontal korteksinde iki taraflı zarar görmüş ve mükemmel sosyal değerlendirme yapabilen bir hasta buldular (başarılı bir şekilde ortadan kaldırılan iyi huylu bir tümör tarafından olmuştu). İnsanların içine girdiği durumlarda ne yapmaları gerektiğine ilişkin kararlar konusunda hipotetik durumlar verildiğinde–ahlaki, etik ya da pratik ikilemlere ilişkin durumlar- duyarlı cevaplar veriyor ve bunları dikkatli bir akıl yürütme içeren bir mantıkla destekliyordu. Ancak, kendi yaşamına özen gösteremiyordu. Yaşamındaki bütün birikimlerini ailesinin ve arkadaşlarının başarısızlığa uğrayacağını söylediği şeyler için har vurup harman savuruyordu. Sorumsuzluğu nedeniyle işleri sırayla kaybediyordu. Önemsiz kararlarla önemli kararları ayıramıyor ve zamanının büyük bir bölümünü nerede akşam yemeği yiyeceğine karar vermek için harcıyor ama işi ve aile yaşamı konusunda doğru yargılamalarda bulunamıyordu (eşi en sonunda boşanarak onu terk etti). Yazarların belirttiği gibi "beyin hasarından önce normal sosyal davranışları öğrenmiş ve uygulamıştı ve bu örüntüleri hatırlamasına karşın gerçek yaşam konusunda uygulanabilirliği sorgulandığında onları canlandırma konusunda başarısız oluyordu" (s. 177). Kanıtlar vmPFC'nin otomatik duygusal tepkilerin kontrolünü içerenler arasında bir kesişim noktası olduğunu göstermektedir. Bu rol duygusal tepkilerimizin davranışlarımıza rehber olmasını ve çeşitli sosyal durumlarda duygusal tepkilerimizin oluşmasının kontrolünü içermektedir.

ŞEKİL 10.7
Ventromedial Prefrontal Korteksin Yeri



Anderson ve ark. (2006), ventromedial prefrontal lezyonları olan hastaların duyguya ilişkin davranışlarını-örneğin engellenme tôleransı, duygusal istikrarsızlık, kaygı ve huzursuzluk- derecelerine ilişkin bilgileri hastaların akrabaları ile görüşerek temin etti. Sıklıkla VmPFC hasarları davranışların kontrolü ve karar verme konusunda ciddi bozukluklara yol açmaktadır. Bu bozukluklar duygusal düzenleme konusundaki başarısızlığın sonucunda olmuş gibi görünmektedir. Aynı zamanda, hastaların değerlendirme, plan yapma, sosyal uygunsuzluk ve ekonomik mesleki statüler gibi gerçek yaşamdaki yeterliklerini hem akrabalarından hem de klinisyenlerden temin ettiler. Sonuçta, duygusal disfonksiyon ile gerçek yaşamdaki becerilerde bozukluklar arasında anlamlı bir korelasyon buldular. Diğer taraftan, bu bozukluklar ile hastaların duygusal problemlerine güçlü bir biçimde işaret eden bilişsel beceriler ve vmPFC hasarlarında insanlar tarafından gösterilen gerçek yaşam zorluklarının altında yatan biliş arasında korelasyon bulunmamıştır.

Bu konudaki kanıtlar duygusal tepkilerin ahlaki değerlendirmeleri yönlendirdiği kadar aynı zamanda kişisel riskleri içeren kararları ve ödülleri de yönlendirdiğini göstermektedir ve prefrontal kortekste bu değerlendirmelerde rol oynamaktadır. Şu ahlaki ikilemi düşünün (Thomson, 1986): Uçuruma doğru savrulan bir tramvayda seyahat eden beş kişi görüyorsunuz. Siz müdahale etmezseniz bu insanlar kısa bir süre içinde ölecek. Siz tramvayı başka bir yola döndürerek aracın güvenli bir biçimde durmasını sağlayabilecek bir düğmenin yanında duruyorsunuz. Ancak bir işçi diğer yolda duruyor ve siz düğmeyi beş yolcuyu kurtarmak için çevirdiğinizde işçi ölecek. Orada durup tramvayın uçurumdan uçmasını seyreder misiniz yoksa yoldaki adamı öldürür müsünüz?

Pek çok insan en iyi çözümün düğmeyi çevirip beş insanı kurtarıp bir adamı feda etme sonucuna varır. Bu karar bir insanı öldürmenin beş insanı öldürmekten daha iyi olduğu konusundaki bilinçli, mantıklı kuralın uygulanmasına dayanır. Ancak bu ikilemin bir çeşitlemesini düşünün. Önceki gibi tramvay felakete gidiyor ancak onu diğer yola aktaracak el altında bir düğme yok. Tam tersine siz yolun ortasındaki köprüde duruyorsunuz. Obez bir adam da orada duruyor ve onu iterseniz vücudu düşecek ve arabayı durduracak (kendiniz arabayı durdurabilmek için çok küçüksünüz ve kendinizi feda ederek beş insanı kurtaramazsınız. Ne yapmalısınız?

ŞEKİL 10.8
Phineas Gage'in Kazası: Görüntüde gösterildiği gibi, çelik çubuk sol çeneye girmiş ve kafanın tepesinden çıkmıştır.



Kaynak: Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M. ve Damasio, A. R. *Science*, 1994, *264*, 1102–1105. Copyright © 1994. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

Pek çok insan bir adamın ölmesine karşı 5 kişinin kurtuluşu olduğu halde adamı köprüden aşağı atma fikrinden iğrenme hissetmiş ve bunu yapmama konusunda inat etmişlerdir. Hâlbuki bir yük arabasını yoluna gönderme durumunda da, bir insanın gelmekte olan yük arabasının önüne atma durumunda da; araba vurduğunda bir insan öldürmüş olacağız. Ancak her nasılsa bir insanı ölümüne yol açacak bir biçimde itmeyi hayal etme tramvayın yolunu değiştirecek düğmeyi çevirmeye göre; duygusal olarak daha acıklı bulunmaktadır. Yani ahlaki yargılamalar, duygusal tepkiler tarafından yönlendiriyor gibi görünmektedir. Basit bir biçimde rasyonel, mantıklı karar verme süreçlerinin ürünü değillerdir.

İşlevsel bir görüntüleme çalışmasında Greene ve ark. (2001) ahlaki ikilem yaşayan insanlar sundu. Örneğin, bir ikilem hakkında düşünmenin vmPFC'yi içeren çeşitli beyin bölgelerinin duygusal tepileri ile ilgili olduğunu bulunmuştur. Zararsız kararlar vermek, örneğin belirli bir yöne ulaşmak için otobüse mi, trene mi binileceği gibi, bu bölgeleri aktive etmemiştir. Belki de, bir insanı ölüme itme konusundaki isteksizliğimiz, bunu eylemi tamamladığımızı düşündüğümüzde yaşayacağımız hoş olmayan duygusal tepkiden kaynaklanmaktadır.

Aynı amaca ulaşmak için düğmeyi dört yaşamı kurtarmak için çevirmeyi düşünmek bir insanı yola itmeye kıyasla daha az miktarda duygusal tepki uyandırmaktadır. Gerçekten, birinci değil, ikinci ikilemi düşünmek vmPFC'yi aktüve eder. Bu nedenle, vmPFC hasarı olan insanlarının ikinci ikilem olan adamı yola itmeyi seçme konusunda daha fazla istekli olabileceğini bekleyebiliriz. Aslında yaptıkları tam olarak budur: Bu kişiler faydacı bir ahlaki değerlendirmede bulunmuşlardır. Koenigs ve ark. (2007), vm PFC lezyonu olan hastalara ve bu bölge hariç beyin hasarı olan hastalara ve normal olan kontrol gruplarına ahlaki olmayan, kişisel olmayan ve kişisel senaryolar sunmuşlardır. Örneğin, düğmeyi çevirme senaryosu kişisel olmayan bir ahlaki ikilemdir ve kişiyi itme ikilemi ise kişisel bir ikilemdir. Aşağıdaki örnekler bu çalışmanın araştırmacılarının katılımcılarına sundukları senaryolardır.

Brovniler (Ahlakla ilişiği olmayan senaryo):
Kendinize bir miktar brovni yapmaya karar verdiniz. Tarif kitabınızı açtınız ve kendinize bir brovni tarifi buldunuz. Tarif bir fincan kıyılmış cevizi gerektiriyor. Ancak siz makadam fındıklarını seviyorsunuz. Bu sırada iki tip çerez de sizin için ulaşılabilir.

Ceviz yemekten kaçınmak için ceviz yerine makadem fındığı koyar mıydınız?

Sürat teknesi (Kişisel olmayan ahlaki senaryo)
Issız bir adaya yaptığınız seyahat sırasında sahildeki iskeleden balık tutuyorsunuz. O sırada küçük bir botta yakındaki adaya doğru açılan bir grup gözlemliyorsunuz. Ayrılışlarından kısa bir süre sonra radyodan bir haber duyuyorsunuz; onların karşısına çıkması kesin olan şiddetli bir fırtınanın patladığını öğreniyorsunuz. Onların güvenliğini sağlayacak tek yol onları en yakındaki hız teknesini ödünç almak. Hız teknesi ise ona ait olan bir mülkü kıbarca almamayacak cimri bir zengine ait.

Turistleri fırtına konusunda uyarmak için tekneyi ödünç alır mıydınız?

Filikalar (Kişisel senaryo)
Bir seyahat gemisinde seyahat ederken yangın çıkıyor ve geminin boşaltılması gerekiyor. Filikalar taşımaları için dizayn edilen insan miktarından çok daha fazlasını taşıyorlar. Sizin oturduğunuz filika da suyun için tehlikeli bir biçimde alçalıyor-birkaç inç daha alçaldığında batacak. Deniz dalgalanmaya başlıyor ve bot su ile dolmaya başlıyor. Kurtarma botu gelene kadar batacaksınız ve filikadaki herkes ölecek. Diğer yandan filikada hiçbir biçimde yaşamda kalamayacak yaralı biri var ve eğer onu atarsanız bot düz kalacak ve diğer yolcular kurtulacak.

Kalan yolcuların hayatını kurtarmak için bu yolcuyu bottan atar mıydınız?

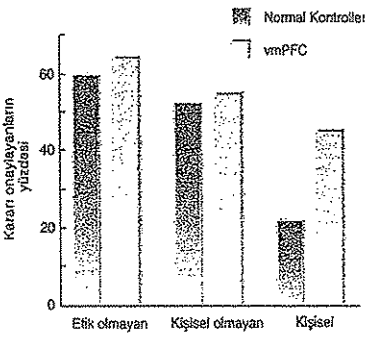
Şekil 10.9. her üç gruptaki katılımcılardan filika senaryosu gibi kişisel ahlaki ikilemden yüksek çatışmalı davranış kararını benimseyenleri göstermektedir. Görebileceğiniz gibi, vmPFC lezyonu olan hastalar senaryoların sonundaki soruya daha yüksek olasılıkla evet demişlerdi (Bkz. *Şekil 10.9.*).

Bu ünitenin konusu olan öfke ve saldırganlıktan uzaklaşmış görünüyor olabilirim. Ancak, pek çok araştırmacının dürtüsel şiddetin yanlış duygusal düzenlemenin sonucu olduğuna ilişkin inancını hatırlayın. Amigdala öfke ve şiddet içeren duygusal tepkilerin provoke edilmesinde önemli rol oynar ve prefrontal korteks ise bu davranışların olumsuz sonuçlarını bize göstererek bunların baskılanmasında önemli bir rol oynar. Daha önce gördüğümüz gibi, anti sosyal davranış prefrontal korteksin hacmindeki düşme ile bağlantılı olabilir ve prefrontal korteksin aktive olması, onun saldırgan davranışı engellemedeki rolünü yansıtıyor olabilir. Raine ve ark.(1998), suçlu bulunmuş katillerin beyinlerinde, prefrontal aktivitede düşme ve subkortikal aktivitede artma (amidalayı da içeren) olduğuna ilişkin kanıtlar bulmuşlardır. Bu değişiklikler temel olarak dürtüsel, duygusal katillerde görülmüştür. Suçlarına öfke ve hiddet eşlik etmeyen soğukkanlı, hesaplı, yırtıcı katillerin prefrontal korteks aktiviteleri normale yakın bulunmuştur. Muhtemelen amigdaladaki aktivasyonun artması olumsuz duyguların gösterilme eğiliminin artması ile yansıtılmakta ve prefrontal korteksteki aktivasyonun düşmesi de amigdalanın engelleyici aktivitesinin azalmasını yansıtmakta ve buna bağlı olarak da insanların duygularının kontrolü azalmaktadır. Raine ve ark. (2002), anti sosyal kişilik bozukluğu olan insanların prefrontal korteks lerindeki gri maddenin hacminin yüzde 11 azalma gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Bu ünitenin başlarında seratonerjik nöronların aktivitelerindeki azalmanın, saldırganlık, şiddet ve risk alma ile ilişkili olduğunu görmüştük. Bu alt bölümde ise prefrontal korteksteki azalan aktivitenin anti sosyal davranışlarla ilişkili olduğunu gördük. Bu iki durum, bağlantılı gibi görünmektedir. Prefrontal korteks seratonerjik aksonlardan majör bir yansıma alır. Araştırmalar prefrontal korteksteki seratonerjik girdinin bu bölgeyi aktive ettiğini göstermektedir. New ve ark. (2004) tarafından yapılan işlevsel bir görüntüleme çalışması dürtüsel saldırganlık geçmişi, olan insanların 12 haftalık serotonin geri alım inhibitörü tedavisinden önce ve sonra bölgesel beyin aktivitelerini ölçtüler. İlacın prefrontal korteksteki aktiviteyi arttırdığını ve saldırganlığı azalttığını buldular.

ŞEKİL 10.9

Ahlaki Kararlar ve vmPFC: Grafik ventromedial prefrontal korteks lezyonu olan ve normal kontrollerin kutucukta listelenenler gibi ahlaki olmayan, kişisel olmayan, ahlaki ve kişisel ahlaki senaryolarını göstermektedir.



Kaynak; Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., Tranel, D. ve ark. *Nature*, 2007, 446, 908–911.

Ara Özet

Tepki Örüntüleri Olarak Duygular

Duygu terimi davranışlara, fizyolojik tepkilere ve hislere (feeling) işaret eder. Bu bölümde belirli durumlara ilişkin davranışları ve bu davranışları destekleyen hem otonomi hem hormonal fizyolojik tepkileri içeren duygusal tepki örüntüleri tartışıldı. Amigdala korkunun, öfkenin, ya da öğrenmenin üretilmesine ilişkin çok çeşitli durumlardaki davranışsal, otonomi ve hormonal tepkileri organize eder. Olfaktus (koklama duyusu ile ilgili) sistemden, temporal lobun bağlantı korteksinden, frontal korteksten ve limbik sistemin geri kalanından girdileri alır. Çıktılar ise frontal kortekse, hipotalamusa, hipokampal formasyona, otonomi ve bazı türe özgü davranışları kontrol eden hipokampal formasyona gider. Amigdaladaki tekli nöronların elektriksel kayıtları, bazı hayvanların, duygusal önemi olan belirli bir uyarıyı algıladığında neden tepki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Amigdalanın uyarılması duygusal tepkilere yol açarken, tahrip edilmesi onların bozulmasına yol açar. Nötr uyarıcının duygusal tepkileri başlatan uyarıcılarla eşleştirilmesi klasik koşullanmış duygusal tepkilerle sonuçlanır. Bu tepkilerin öğrenilmesi

temel olarak amigdalada yer alır. Koşullanmış duygusal tepkilerdeki sönme ventromedial prefrontal korteks tarafından amigdala aktivitesinin kontrolünün kaldırılmasını içerir.

Amigdala lezyonları olan insanlarla yapılan çalışmalar ve insanlarla yapılan işlevsel görüntüleme çalışmaları, amigdalanın bizim türümüzde de duygusal tepki ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Ancak, bizim pek çok koşullanmış duygusal tepkimiz diğer insanlarının tepkilerini gözlemleyerek ya da sözel yönergeler yolu ile kazanılır.

Saldırgan davranışlar çoğu zaman türe özgü davranışlardır ve yararlı işlevleri vardır. Bu davranışlar amigdala ve hipotalamus tarafından organize edilir. Seratonerjik nöronlardaki aktivite saldırganlık da dahil olmak üzere risk alma davranışlarını ketler görünmektedir. Ön beyindeki seratonerjik aksonlardaki tahribat saldırganlığı arttırırken, seratonerjik aktarımı hızlandıran ilaçların uygulanması azaltır. Düşük CSF 5-HIAA (bir serotonin metabolit) düzeyi maymunlarda ve insanlarda risk almayı ve saldırganlığın artması ile ilişkilidir.

Ventromedial prefrontal korteks duygusal tepkilerde önemli bir rol oynar. Bu bölge, dorsomedial talamus, temporal korteks, ventral tegmental alan, olfaktus sistemi, amigdala, singulat korteksi, lateral hipotalamus ve ön korteksin diğer bölümleri ile ilişki kurar. vmPFC lezyonu olan insanlar sıklıkla dürtüsel davranışlar göstermekte ve uygun olmayan öfke patlamaları sergilemektedirler. Bir duruma yönelik duygusal tepki noksanlığının önemli sonuçları vardır ve sıklıkla yanlış karar vermeye yol açar.

Kanıtlar prefrontal korteksin ahlaki değerlendirmelerle ilişkili olduğunu göstermektedir. İnsanlar faydacı değerlendirmelerle (bir kişi ölür ama beş kişi yaşar) ile kişisel değerlendirmeler (başka bir insanı ölüme itmeyi ister misiniz?) arasında çatışma yaşadıklarında ventromedial prefrontal korteks aktive olur. Bu bölgenin aktive olan bölümü-anterior singulat korteks, nasıl bir eylem yapılacağı kararına yönelik duygusal ve rasyonel faktörlerin tartılmasına ilişkindir. VmPFC hasarı olan insanlar faydacı ahlaki değerlendirmeler ortaya koymuşlardır. Prefrontal korteksteki serotonin salınımı bu bölgeyi aktive eder ve bazı araştırmacılar bu bölgeye serotonin girdisi olmasının serotoninin saldırganlık ve riskli davranışların kaldırılmasından sorumlu olduğuna inanır.

Düşündüren Sorular

1. Fobiler koşullanmış duygusal tepkilerin dramatik örnekleridir. Bu tepkiler bulaşıcı bile olabilir: İtici bir uyarıcı ile direk bir deneyimimiz olamadan onlara karşı fobik korkular kazanabiliriz. Örneğin, bir çocuk ebeveynini bir köpeğin ortamda bulunduğu sırada kavga sinyalleri verirken görürse; köpeğe karşı korku tepkileri geliştirebilir. Bazı önyargıların da bu biçimde öğrenilmiş olabileceğini düşünüyor musunuz?
2. Evrimsel bakış açısından saldırgan davranış ve baskınlık kazanma eğiliminin yararlı işlevleri vardır. Özellikle, en sağlıklı ve güçlü hayvanların üreme olasılığını arttırır. Kendi türümüze ilişkin bu eğilimlerin olumlu ve olumsuz etkilerine ilişkin örnekler düşünebilir misiniz?

Duyguların İletilmesi

Önceki bölümde duygular, bir hayvanı ortamdaki hali hazırdaki bir durumla baş etmesine hazırlayan organize tepkiler olarak tanımlanmaktadır (davranışsal, otonomi, hormonal). En eski memeli öncesi atalarımızın, şüphesiz sadece duyguları vardı. Ancak zaman içinde yeni fonksiyonlar evrimleşti. Hayvanların pek çok türü (bizim türümüz dâhil), duygularını diğerlerine farklı bedensel duruşlardaki değişiklikler aracılığı ile ifade ederler. Bu açıklamaların yararlı sosyal işlevleri vardır: Bu bedensel değişiklikler, diğer bireylere nasıl hissettiğimizi ve daha da önemlisi ne yapabileceğimizi anlatır. Örneğin, bir rakibimizi sinirli olduğumuz konusunda uyarırlar ya da arkadaşlarımıza üzgün olduğumuzu ve biraz teselli, rahatlık ve güven ihtiyacı içinde olduğumuzu ifade ederler. Aynı zamanda tehlikenin var olduğunu ya da ilginç bir şeylerin olabileceğini haber verirler. Bu bölüm duyguların ifade edilişlerini ve iletilmesini ele almaktadır.

Duygulara İlişkin Yüz İfadeleri: Doğuştan Gelen Tepkiler

Charles Darwin (1872/1965), insanların ifadelerin diğer hayvanlardaki ifadelere benzer biçimde evrimleştiğini öne sürmüştür. Duygusal ifadelerin karmaşık hareket kümeleri içeren, çoğunlukla yüz kaslarında olan, içten gelen, öğrenilmemiş tepkiler olduğunu söylemiştir. Yani, bir insanın küçümsenmesi ve bir kurdun hırlaması biyolojik olarak belirlenmiş tepki örüntüleridir. Her ikisi de öksürme ve hapşırma gibi doğuştan gelen beyin mekanizmaları

ile kontrol edilmektedir (tabii ki insanlar farklı nedenlerle küçümseyebilir ve kurtlar da farklı nedenlerle hırlayabilir). Bu hareketlerin bazıları davranışların kendilerini andırır ve onlardan evrimleşmiş olabilir. Örneğin hırlama sırasında kurdun dişini gören biri, kurdun ısıracağını tahmin edebilir.

Darwin duygusal ifadelerin içsel olduğu sonucuna ilişkin kanıtları çocukların ve dünyanın çeşitli yerlerindeki izole olmuş insanların bu konudaki uyumunu, kesişmesini gözleyerek elde etmiştir. Şu şekilde akıl yürütmüştür: Eğer dünyanın her hangi bir yerindeki insanlar ne kadar izole oldukları fark etmeksizin duyguya ilişkin aynı yüz ifadelerini gösteriyorlarsa bu durum öğrenilmiş olmaktan ziyade kalıtsaldır. Bu akıl yürütme şu şekilde ilerlemektedir: İnsan grupları uzun yıllar izole edildiğinde, farklı diller geliştirmektedirler. Sonuçta insanların kullandıkları sözler keyfidir; belirli kavramları temsil etmek için belirli sözleri kullanma konusunda biyolojik bir temel yoktur. Ancak, eğer yüz ifadeleri kalıtsalsa, bütün kültürlerde birbirinden ne kadar izole oldukları fark etmeksizin aşağı yukarı aynı formda olmalıdır. Darwin, farklı kültürlerdeki insanların belirli bir duygusal durumun ifadesi için aynı yüz kaslarına ilişkin hareket örüntülerini kullandıklarını bulmuştur.

Ekman ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalar (Ekman ve Friesen, 1971; Ekman, 1980), Darwin'in hipotezini doğrulayarak duyguya ilişkin kullanılan yüz ifadelerinin doğuştan, yüz kaslarına ilişkin hareketlerin türe özgü repertuar olduğunu göstermektedir. Darwin, 1872/1965). Örneğin, Ekman ve Friesen (1971), Yeni Gine de izole bir kabilenin üyelerinde batılılar tarafından oluşturulan duyguya ilişkin yüz ifadelerinin tanınmasına ilişkin becerilerini çalışmışlardır. Üyeler, bunu yapma konusunda herhangi bir zorluk çekmemişler ve batılıların kolayca tanıdıkları yüz ifadelerini oluşturmuşlardır. Şekil 10.10 da mutluluk, üzüntü, öfke ve iğrenme duygularına ilişkin yüz ifadelerini uyandıran hikayelere ilişkin tepkilerini gösteren bu kabilenin bir erkeği için çekilen videoteyplerden 4 fotoğrafı gösterilmektedir. Hangisinin hangi duygu olduğunu ayırt etme konusunda zorluk yaşamayacağınıza eminim (Bkz. *Şekil 10.10.*).

Daha önce birbirlerine maruz kalmamış insanlara aynı yüz ifadeleri gösterildiği için, Ekman ve Friesen bu ifadelerin öğrenilmemiş davranış örüntüleri olduğu sonucuna vardılar. Tam tersine, farklı kültürler belirli kavramları ifade etmek için farklı sözcükler kullanırlar, bu sözlerin üretilmesi kalıtsal değildir; öğrenilmeleri gerekir.

Diğer araştırmacılar görmeyen ve normal gören insanların yüz ifadelerini karşılaştırmışlardır. Bu iki grup benzediği takdirde bu ifadelerin bizim türümüz için doğal olduğu ve taklit yolu ile öğrenilmediği düşünülebilir. Sonuçta görmeyen ve gören çocukların yüz ifadeleri oldukça benzerdir (Woodworth ve Schlosberg, 1954; İzard, 1971). Ayrıca, 2004 Paralympic oyunlarında kazanma ya da kaybetme

ŞEKİL 10.10

Yeni Gine Kabile Erkeklerinin Yüz İfadeleri: Kabile erkekleri öyküler anlatıldıktan sonra yüzler yapmışlardır: (a) "arkadaşın sana geldi ve mutlusun" (b)" çocuğun öldü" (c) "Öfkelisin ve kavga etmek üzeresin" (d) "uzun süredir orada yatan ölü bir domuz gördün"



(a) (b) (c) (d)

Kaynak: Ekman, P., *The Face of Man: Expressions of Universal Emotions in a New Guinea Village*. New York: Garland STPM Press, 1980. İzin alınarak basılmıştır.

durumunda yarışan insanlarla yapılan bir çalışmada doğuştan görmeyen, sonradan kör olan ve gören atletlerin duygusal ifadeleri arasında bir fark bulunmamıştır. (Matsumoto ve Willingham, 2009). Sonuç olarak, hem kültürler arası çalışmalar hem de kör insanlarla yapılan çalışmalar duygulara ilişkin yüz ifadelerinin doğallığını ortaya koymaktadır

Duyguların İletilmesinin Nöral Temelleri: Tanıma

Etkili iletişim iki yönlü bir süreçtir. Yani, birinin duygusal durumunu onun ifadesindeki değişimden ortaya koyma becerisi ancak diğer insanlar onu tanıyabildiğinde yararlıdır. Kraut ve Johnston (1979), insanları mutlu edecek durumlarda onları dikkat çekmeyecek biçimde gözlemlediler. Mutluluğa ilişkin durumların (bowlingde vuruş yapma, ev sahibi takımın skorunu görme, ya da güzel bir gün yaşama gibi) insanlar yalnız olduğu durumda sadece küçük mutluluk işaretleri oluşturduğunu bulmuşlardır. Ancak, insanlar diğerleri ile sosyal olarak etkileşime girdiklerinde gülümseme ihtimalleri yüksektir. Örneğin bowlingde vuruş yapanlar top lobutlara vurduğunda genellikle gülümsememişler ama arkadaşlarına döndüklerinde çoğunlukla gülümsemiştirler. Jones, Collins, and Hong (1991) 10 aylık çocukların bile bu eğilimi gösterdiğini ortaya koymuşlardır (hayır, bebeklerin bowling oynarken gözlendiklerini öne sürmüyorum).

Başka bir insanın duyguya ilişkin yüz ifadesinin tanınması genel olarak otomatik, hızlı ve doğru olur. Tracy ve Robbins (2008), gözlemcilerin çeşitli duyguların kısa ifadelerini hızlıca tanıdıklarını buldular. İfade hakkında düşünmek için daha uzun zaman verildiğinde ise çok az gelişme gösterdiler.

İnsanlar duygularını yüzlerindeki kas hareketleri ile olduğu kadar vücut dilleri ile de ifade edebilirler (deGelder, 2006). Örneğin, sıkı bir yumruk öfkeli bir yüz ifadesine eşlik edebilir ve korkulu bir kişi koşarak uzaklaşabilir. Korku jestlerine ilişkin pozları içeren vücut fotoğraflarının görünüşü korkulu yüzlerin görünüşünün yaptığı gibi amigdalayı aktive eder (Hadjikhani and de Gelder, 2003). Meeren, vanHeijnsbergen, ve de Gelder (2005) yüz ifadeleri vücut duruşları tutarlı olan (örneğin, korkuya ilişkin yüz ifadesi ve korkuya ilişkin vücut duruşu) ve tutarlı olmayan (korkuya ilişkin yüz ifadesi ve öfkeye ilişkin vücut duruşu) bilgisayarla modifiye edilmiş fotoğraflar hazırladılar. Araştırmacılar insanlardan fotoğraflardaki yüz ifadelerini belirlemelerini istediklerinde sonuçlar yüz ifadeleri ile vücut duruşları tutarlı olduğunda daha hızlı ve daha doğru bulundu. Diğer bir ifadeyle, diğer insanların yüzlerine baktığımızda onların duygularına ilişkin algılarımız onların yüz ifadeleri kadar vücut duruşlarından da etkilenmektedir.

Duyguların Tanınmasında Lateralite

Diğer insanların duygularını görme ve duyma aracılığı ile tanırız- yüz ifadelerini görerek ve ses tonları duyarak ve sözlerin seçimi ile tanırız. Birçok araştırma sağ yarım kürenin sol yarım küreye göre duyguların anlaşılmasında daha önemli bir rol oynağını göstermektedir. Örneğin, George ve ark. (1996), katılımcıların bazı cümleleri dinlerlerken bölgesel serebral kan akışını ölçmüşler ve duygusal bağlamlarını belirlemişlerdir. Bir durumda katılımcılar sözlerin anlamını dinlemişler ve bir kişinin mutlu, üzgün, öfkeli ya da nötr durumda olup olmadığını tanımamışlardır. Diğer koşulda ses tonundan duygusal durumu değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar duygunun anlamdan yola çıkılarak anlaşılmasının prefrontal korteksin aktivitesini; sağa göre, solda daha fazla olmak üzere bilateral biçimde arttırdığını bulmuşlardır(Bkz. *Şekil 10.11.*).

Heilman, Watson ve Bowers (1983), sol temporal korteks hasarından kaynaklanan saf kelime sağırlığı olarak isimlenen oldukça ilginç bir vakayı kaydettiler (bu sendrom ünite 13'de anlatılmaktadır). Adam konuşmanın anlamını

ŞEKİL 10.11

Duyguların Algılanması: Duyguların ses tonu ile ifade edilmesinin dinlemesi (yeşil) ya da sözlerin anlamı ile ifade edilmesinin dinlenmesi ile aktive olan beyin bölgelerine ilişkin PET taramaları (kırmızı)



Kaynak: George, M. S., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ketter, T. A. ve ark. *Archives of Neurology*, 1996, 53, 665–670.

kavrayamıyordu ancak aktarılan tonlamasından duyguyu belirleme konusunda bir zorluğu yoktu. Bu vaka, Geoge ve ark.'nın (1996), işlevsel görüntüleme çalışmasında olduğu gibi sözcüklerin kavranmasının ve ses tonunun tanınmasının bağımsız fonksiyonlar olduğunu ortaya koymaktadır

Amigdalanın Rolü

Daha önceki bölümde gördüğümüz gibi, amigdala duygusal tepkilerde özel bir rol oynar. Aynı zamanda duyguların tanınmasında da rol oynar. Örneğin, çeşitli çalışmalar amigdaladaki lezyonların (dejeneratif hastalıkların sonucu olarak ya da ciddi felç bozukluklarında) insanların duyguya ilişkin yüz ifadelerinin tanınmasını, özellikle korkuya ilişkin ifadelerin tanınmasını bozduğunu göstermektedir (Adolphs ve ark., 1994, 1995; Young ve ark., 1995; Calder ve ark., 1996). Ayrıca işlevsel görüntüleme çalışmaları (Morris ve ark., 1996; Whalen ve ark., 1998) insanların korku ifade eden yüzlerin fotoğraflarını gördüklerinde amigdalanın aktivitesinde büyük artış olduğunu göstermekte ancak mutlu yüzlerin fotoğraflarına baktıklarında az miktarda artış (hatta azalma) gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak, amigdala lezyonları insanların ses tonundaki duygunun tanınmasına ilişkin yeteneklerini etkilemez görünmektedir (Anderson ve Phelps, 1998; Adolphs ve Tranel, 1999).

Krolak-Salmon ve ark., 2004) felç hastalığını hafifletmek için nöroşirurji için değerlendirilen insanlara elektrotlar implante ederek amigdaladan görsel bağlantı korteksine doğru elektrik potansiyellerini kaydettiler. Bu insanlara nötr ifade içeren ya da korku, mutluluk ya da iğrenme ifadeleri içeren insanların fotoğraflarını sundular. Korkulu yüzlerin en yüksek tepkiyi oluşturduğunu ve amigdalanın, görsel korteksten önce aktivite gösterdiğini buldular Gösterilen hızlı tepki amigdalananın subkortikal görsel sistemden direk olarak aldığı (bilgiyi çok hızlı ületen) korkuya ilişkin yüz ifadesinin tanınmasına izin vermektedir.

Taklit Etmenin Duygusal İfadenin Tanınmasındaki Rolü

Adolphs ve ark. (2000) *somatosensation* ile duygusal tanıma arasında olası bir bağlantı keşfettiler. Lokalize Beyin lezyonu olan 108 hastanın beyin hasarındaki lokasyonu belirlemek için bilgisayarla işlenmiş bilgi derlediler ve bu bilgiyle hastaların duyguya ilişkin yüz ifadelerini belirleme ve tanıma becerileri ile olan korelasyonu incelediler. Bu yetenek konusundaki en ciddi hasarın sağ yarım küredeki somatosensori korteksteki hasardan kaynaklandığını buldular (Bkz. *Şekil 10.12.*). Onlara göre, biz bir duyguya ilişkin yüz ifadesini gördüğümüzde bilinçdışı bir biçimde kendimizi o ifadeyi yaparken hayal ederiz. Çoğunlukla, bu ifadeleri hayal etmekten fazlasını yaparız- gördüğümüzü gerçekten taklit ederiz. Adolphs ve ark'na göre, nasıl olduğu hissetmenin somatosensori temsili için yapılan algısal ifade gördüğümüz yüzdeki ifadenin duygusunu tanıma konusunda ipucu oluşturur. Yani,

ŞEKİL 10.12

Beyin Hasarı ve Duyguya İlişkin Yüz İfadelerinin Tanınması: Bilgisayarla işlenmiş bu temsilde renkli alanlar bir grup hastadaki lezyonun bölgesinin çerçevesini oluşturur. Duyguya ilişkin yüz ifadelerinin tanınmasındaki başarılı performans mavi ile taranmış; düşük performans kırmızı ve sarı ile taranmıştır.



Sağ yarım küre Sol yarım küre

Kaynak: Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G. ve Damasio, A. R. The Journal of Neuroscience, 2000, 20, 2683–2690. Copyright © 2000 by the Society for Neuroscience. İzin alınarak basılmıştır.

somatosensori bozuklukları olan hastaların (sağ yarım küre lezyonlarından kaynaklanan) aynı zamanda duyguları tanıma konusunda da bozuklukları vardı.

Hussey and Safford (2009) bu hipotezi doğrulayacak önemli miktarda kanıtı gözden geçirmiştir (simulationist hipotezi olarak bilinir). Örneğin, nöro-görüntüleme çalışmaları belirli duygusal ifadeler gözlendiğinde beyin bölgelerinin aktive olduğunu, ancak aynı zamanda bu ifadeler taklit edildiğinde de aktive olduğunu göstermektedir. Yine, Pitcher ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada yüzlerin görsel algısına ilişkin ya da birinin kendi yüzünden somatosensori geribildirim alabilme ile ilgili beyin bölgelerindeki normal aktiviteyi bozmak için transkranial magnetik uyarılma kullanıldı. Bozukları her bölgenin insanların duyguya ilişkin yüz ifadelerini tanıma konusundaki yeteneklerini bozduğunu buldular. Son olarak Oberman, Winkielman ve Ramachandran (2007), insanlara dişlerinin arasına kalem koymalarını istediler, bu gülümsemeye yol açar. İnsanlar, bunu yapuklarında mutluluğa ilişkin yüz ifadelerini tanıma konusunda zorluk çekerken, gülümsemenin aksine iğrenme, korku ve üzüntü gibi yüzün üst tarafı ile ilişkili duygu ifadelerinde zorlanmamışlardır.

Duyguların İletilmesinin Nöral Temelleri: İfade Etme

Duygulara ilişkin yüz ifadeleri otomatik ve istemsizdir (görüntüleme kurallarına bağlı olarak modifiye edilmelerini görmüş olmamıza karşın). Gerçekten o şekilde hissetmediğimizde duyguya ilişkin gerçekçi bir yüz ifadesi oluşturmak kolay değildir. Bu konuda, Ekman ve Davidson on dokuzuncu yy. nörologu olan Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulognen'ın eski bir gözlemini doğruladılar. Gerçek gülümsemeler, yapay gülümsemelere ya da insanların birbirini selamlarken kullandığı sosyal gülümsemelere göre orbicularis oculi'nin yüzeysel kısmını, şimdi Duchenne'nin kası olarak isimlendirilen gözlerin kenarlarındaki kaslarda kasılmayı içerir. (Ekman, 1992; Ekman ve Davidson, 1993). Duchennenin ortaya koyduğu gibi ilk (zigomatik temel kası) isteğe boyun eğer ama ikinci (obicularis oculi) oyuna sadece ruhun tatlı duyguları olduğunda girer. Sahte şaka, yalancı gülme diğer kastaki kasılmayı uyandırmaz (Duchenne, 1962/190, p.72) (Bkz. *Şekil 10.3.*). Aktörlerin duyguya ilişkin inandırıcı yüz ifadeleri ortaya çıkarmalarındaki zorluk Constantin Stanislavky'i metot oyunu isimli sistemi geliştirmesine yol açtı. Burada aktörler kendilerin istenilen duyguya yol açacak durumda hayal ederler. Bir kere duygu uyandığında, yüz ifadeleri doğal olarak onu takip eder (Stanislavsky, 1936).

İradeli yüz parezisi: Temel motor kortekste ya da onun subkortikal bağlantılarındaki hasardan kaynaklanan iradeli olarak yüz kaslarını hareket ettirmede güçlük.

Duygusal yüz parezisi: İnsular prefrontal korteks, frontal lobdaki subkortikal beyaz madde ya da talamusunun bölümlerindeki hasardan kaynaklanan yüz kaslarını iradeli olarak hareket ettirme konusunda hiç bir zorluk yaşamayan insanlarda duygulara tepki olarak yüz kaslarındaki hareket yoksunluluğu.

Bu gözlem tamamlayıcı semptomları olan iki nörolojik bozuklukla doğrulanmıştır (Hopf, Mueller-Forell, ve Hopf, 1992; Topper, Kosinski ve Mull, 1995; Urban ve ark., 1998; Michel ark., 2008). İlki iradeli yüz parezisi primer motor korteks ya da yüz kaslarının hareketinden sorumlu olan kasları kontrol eden yüz sinirini motor çekirdek ile bağlayan dokulardaki hasardan kaynaklanır (Yunanca'dan gelen parezi kelimesinin anlamı; gitmesine izin vermedir ve kısmi pareziye işaret eder). İradeli pareziye ilişkin ilginç olan hastanın gönüllü olarak yüz kaslarını hareket ettirememesi ama bu kaslarla gerçek duyguyu ifade

etmesidir. Örneğin, şekil 10.14(a) Dudaklarını dışarı çeken ve dişlerini gösteren bir kadın göstermektedir. Sağ primer motor korteksin yüz bölgesindeki lezyon nedeniyle yüzünün sol tarafını hareket ettiremiyordu. Ancak güldüğünde yüzünün her iki yanı da normal bir biçimde hareket ediyordu (Bkz. *Şekil 10.14a* ve *10.14b.*).

Tam tersine duygusal yüz parezisi prefrontal korteksin insular bölgedeki, frontal lobdaki beyaz maddedeki ya da talamusun bölgelerindeki hasardan kaynaklanır. Bu sistem medulla ya da kaudal ponstaki yüz kaslarının gönüllü hareketlerinden sorumlu sisteme katılır. Bu bozukluğu olan kişiler yüz kaslarını gönüllü olarak hareket ettirebilir ancak yüzlerinin etkilenmiş tarafı ile duygularını ifade edemezler. Şekil 10.14(c) dişlerini göstermek için dudaklarını çeken ve bunu yaparken hiç zorlanmayan bir adamı göstermektedir. Şekil 10.14(d) onu gülümserken gösteriyor, görebileceğiniz gibi sadece ağzının sol tarafı kalkıyor. Sol frontal lobundaki beyaz maddeyi hasarlayan bir kalp krizi geçirdi (Bkz *Şekil 10.14c* ve *10.14d.*). Bu iki belirti istemli yüz hareketlerinden farklı beyin mekanizmalarının sorumlu olduğunu göstermekte ve otomatik, istemsiz biçimde duyguların açıklanmasının da aynı kaslarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Daha önceki alt bölümde gördüğümüz gibi, sağ yarım küre diğer insanların sesinden ya da yüz ifadelerinden duyguların tanınmasında – özellikle de olumsuz olanların– önemli bir rol oynamaktadır. Aynı yarım kürenin uzmanlaşması, duyguların ifade edilmesi konusunda da doğru görünmektedir. İnsanlar duygularını yüz kasları ile gösterdiklerinde, yüzün sol tarafında genellikle daha derin bir ifade görünür. Örneğin, Sackeim ve Gur (1987), sağ ve sol yarılarının içinde duygularını açıklayan insanların resimlerini kesmiş, onların küçük görünümlerini hazırlamış ve onları yan yana yapıştırarak hayali (Chimere) yüzler oluşturmuştur (Chimere yüzler Chimera mitinden gelir; yarı keçi, yarı aslan, yarı yılan ateş püskürten canavar). Sol yarının sağ yarıya

ŞEKİL 10.13

Yapay Bir Gülümseme: Fotoğraf Dr. Duchenne'nin bir gönüllünün yüzünde gülümseme sırasında aktif olan ağzın kenarlarında büzülmeye yol açan kasların elektriksel uyarımını göstermektedir. Ancak, Duchenne'nin keşfettiği gibi gerçek bir gülümseme göz kasarının etrafındaki kasları da içerir.



© Hulton-Deutsch Collection/Corbis

ŞEKİL 10.14

Duygusal ve İradeli Parezi: Bu şekilde duygusal ve iradeli pareziye ilişkin örnekler gösterilmektedir: (a) sağ yarım küre lezyonu nedeniyle oluşan iradeli parezisi olan bir kadın dudaklarını dışarı çıkararak dişlerini göstermeye çalışıyor (b) Aynı kadın içten bir biçimde gülümsüyor (c) sol yarım küre lezyonu nedeniyle duygusal yüz parezisi olan adam dişlerini gösteriyor (d) Aynı adam gülümsüyor. Yüzünün yalnızca sol tarafı tepki veriyor.

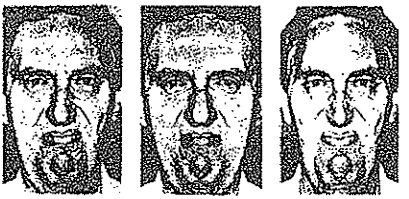


(a) (b) (c) (d)

Kaynak: Hopf, H. C., Mueller-Forell, W. ve Hopf, N. J., *Neurology*, 1992, 42, 1918–1923.

ŞEKİL 10.15

Chimerical (Hayali) Yüzler: Şekil: (a) orijinal fotoğraf, (b) adamın yüzünün sağ tarafının toplamı (c) adamın yüzünün sol tarafının toplamını göstermektedir.



(a) (b) (c)

Neuropsychologia, 16, H. A. Sackeim ve R. C. Gur, Lateral Asymmetry in Intensity of Emotional Expression, 473–481, Copyright 1978. Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

göre daha ifade edici olduğunu bulmuşlardır (Bkz. *Şekil 10.15*). Motor kontrol kontrolateral olduğu için, sonuçlar sağ yarım kürenin sola göre daha açıklayıcı olduğunu ortaya koymuştur.

Moscovitchve Olds (1982) insanları restoranlarda ve parklarda daha doğal bir biçimde gözlemişler ve *yüzlerinin sol taraflarının* duyguları daha güçlü bir biçimde ifade ettiğini bulmuşlardır. Bu sonuçları laboratuvara insanların acıklı ya da mizahi öykülerini inceleyerek doğruladılar. Borod ve ark. (1988) tarafından yapılan literatür taramasında 48 farklı çalışmanın da benzer sonuçlar gösterdiği ortaya konmuştur.

Sol yarım küre lezyonu genellikle duygunun sesle ifadesine zarar vermez. Örneğin, Wernicke'nin afazisinde (Bölüm 13'de anlatıldı) insanlar sözler bir anlam ifade etmediğinde bile çoğunlukla ses tonlarının duygu durumlarına göre değiştirmişlerdir. Tam tersine, sağ yarım küre lezyonları hem yüz ifadesi, hem de ses tonu açısından duygunun ifade edilmesine zarar verir.

Daha önce ünitede amigdalanın duyguya ilişkin yüz ifadelerinin tanınması ile ilgili olduğunu görmüştük. Araştırmalar onun duygunun ifadesi ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Anderson and Phelps (2000) ciddi bir nöbet bozukluğunun tedavisi için sağ amigdalasının çıkarıldığı 54 yaşında S.P. vakasını aktarmıştır. Sol amigdalada da daha önceden varolan bir lezyon olduğu için ameliyat bilateral amigdalektomi ile sonuçlanmıştır. Ameliyattan sonra S.P. korkuya ilişkin yüz ifadesini tanıma becerisini yitirmiş, ancak bireylerin yüzlerini tanıma konusunda hiç zorluk çekmemiş, kadın ve erkek yüzlerini kolayca ayırt etmiş ve doğru bir biçimde yaşlarını değerlendirebilmiştir. İlginç olan, amigdala lezyonları S.P.'nin korkuya ilişkin kendi yüz ifadesini oluşturmasındaki beceriyi bozmamış olmasıdır. Korku, öfke, üzüntü, iğrenme ve şaşkınlık duygularını doğru bir biçimde açıklama konusunda hiçbir zorluğu yoktur. Bu arada, kendisinin korkuyu ortaya koyduğu bir fotoğrafını gördüğünde kendi yüzünün hangi duyguyu ifade ettiğini açıklayamamıştır.

Ara Özet

Duyguların İletilmesi

Bizler (ve diğer türlerin üyeleri) duygularımız temel olarak yüzümüzdeki mimiklerle ile anlatırız. Darwin duyguların bu şekilde gösterilmesinin/ifade edilmesinin/açıklanmasının doğuştan olduğuna inanıyordu· bu kas hareketleri genetik mirasımız olan davranış kalıplarıdır. Ekman ve arkadaşları Yeni Gine'de izole bir kabilede kültürler arası bir çalışma gerçekleştirdiler. Sonuçları Darwin'in hipotezini doğrulamıştır. Bizler aynı zamanda insanların duyguları hakkındaki bilgileri vücut duruşlarından ya da hareketlerinden elde ederiz.

Diğer insanların duygusal ifadelerini tanıma sol yarım küreden ziyade sağ yarım küre ile ilişkilidir. İşlevsel görüntüleme insanların diğer insanların duygularını, seslerinden değerlendirdiklerinde sağ yarım kürenin sola göre daha fazla aktive olduğunu göstermektedir. Ayrıca, sol yarım küredeki hasardan kaynaklanan saf kelime sağırlığı olan insanlar kelimeleri hala hatırlayabiliyorken ses tonu tarafından ortaya konan duygu hatırlayamamışlardır.

Amigdala korkuya ilişkin yüz ifadesinin tanınmasında rol oynar; amigdaladaki lezyonlar bu beceriyi bozar ve işlevsel görüntüleme çalışmaları katılımcı bu görevle uğraşırken amigdaladaki artan aktiviteyi göstermektedir. Kişinin ses tonu ile duyguları değerlendirme becerisi ise etkilenmemektedir. Amigdala beynin subkortikal bölgelerinden daha fazla ilkel görsel bilgi alır ve bu bilgiyi korkulu ifadelere ilişkin değerlendirmeler yaparken kullanır. İnsanlarda, diğer insanların duygusal ifadelerini taklit etme konusunda doğal bir eğilim vardır. Bu aktiviteden alınan geribildirim ki bu somatosensori

kortekse gönderilir. Diğer insanların duygusal niyetlerini anlama konusunda bize yardım ediyor görünmektedir.

Duygulara ilişkin yüz ifadelerinin (ve gülme ve ağlama gibi diğer stereotipik davranışların) taklit edilmesi neredeyse imkânsızdır. Örneğin, sadece keyifle ilgili gerçek bir gülümseme orbikülaris oculi'nin lateral kısmında bir tezat yaratır (Duchenne'nin kası). Duygulara ilişkin gerçek ifadeler özel nöral devreler tarafından kontrol edilir. Bu iddia konusundaki en iyi kanıt duygusal ve iradeli (parezi) yüz felcinin tamamlayıcı sendromlarından gelmektedir. Duygusal yüz felci olan insanlar iradeli olarak yüz kaslarını hareket ettirebilmelerine karşın bu duyguya bir tepki olarak oluşmaz; iradeli yüz felci olanlar ise tam tersi semptomları göstermektedirler. Ayrıca, insanların yüzlerinin sol tarafı sağ tarafına göre daha ifade edici eğilimdedir.

Duyguların Hissedilmesi

Buraya kadar duyguların iki özelliğini inceledik: Duyguyu uyandıran durumlara ilişkin tepki örüntülerinin organizasyonunu ve diğer türlerin üyeleri ile beraber duygusal durumların iletilmesi. Bu ünitede duygu ile ilgili en son ele alınan konu öznel bileşendir: Duyguya ilişkin hisler.

James-Lange teorisi: Davranışlar ve fizyolojik cevaplar doğrudan bazı durumlardan veri alır, bu davranışlar ve cevaplardan alınan geri bildirimler duyguların hissedilmesine, üretilmesine neden olur.

James-Lange Teorisi

Amerikan psikoloğu olan William James (1842-1910) ve Danimarkalı fizyolog olan Carl Lange (1834-1900) birbirlerinden bağımsız olarak duyguya ilişkin benzer açıklamalar yapmışlardır ve pek çok insan kuramı ikisinin soy ismini birleştirerek James-Lange kuramı olarak anmaktadır (James, 1884; Lange, 1887). Temel olarak kuram duygu uyandıran durumların *bir dizi fizyolojik tepkiyi ortaya çıkardığını* öne sürer; terleme, titreme, artan kalp atımı gibi. Aynı zamanda çeşitli durumlar yumruk sıkma ya da savaşma gibi davranışları da ortaya çıkarır. Beyin kaslardan ve bu tepkileri ortaya çıkaran organlardan duysal geribildirim alır ve onun geri bildirimi bizde duyguların hissedilmesine yol açar.

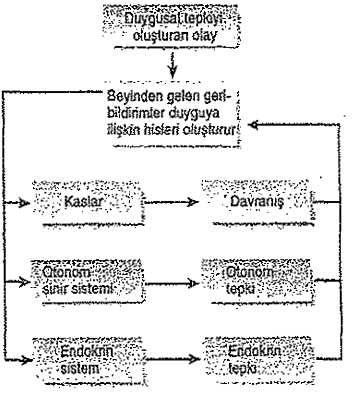
James, bizim duyguyu hissetmemizin kaslarımızdan ve iç organlarımızdan gelen duyusal geribildirime bağlı olarak kendimizi ne yaparken bulduğumuza dayandığını söyler. Yani kendimizi titrerken ve gergin bulursak korku deneyimleriz. Duyguyu hissetmeyle ilgili olduğumuzda bizler kendi kendimizin gözlemcileriyizdir. Yani bu ünitenin iki bölümünde duyguların iki yönüne ilişkin aktarılanlar (duygusal tepki örüntüleri ve duyguların ifade edilmesi) üçüncüye yol açar: hisseme (Bkz. *Şekil 10.16.*).

James'in duygu sürecine ilişkin açıklaması bu açıklamayı kendi deneyiminizle kıyasladığınızda ters gelebilir. Pek çok insan duyguları direk, içsel olarak yaşadığını düşünür. Duyguların dışsal belirtilerini ise ikincil olaylar olarak düşünür. Ancak sıklıkla kendinizi bir başkası ile hiç hoş olmayan bir münakaşa yaptığınız sırada bu münakaşayı çok önemsemediğinizi düşünmenize karşın titrerken bulursunuz. Ya da kendinizi bir toplum içinde sizin hakkınızda yorum yapılırken kızarmış buldunuz mu? Ya da sizi etkilemediğini düşündüğünüz bir filmi izlerken, kendinizi gözlerinizden yaş gelirken buldunuz mu? Böyle durumlardaki duygusal durumlarınızı neye bağlıyorsunuz? Fiziksel tepkilerinizden gelen kanıtları inkâr edebilir misiniz?

James'in kuramını deneysel olarak doğrulamak zordur çünkü duygusal tepkilerin nedenlerini ya da hislerin öznel olaylar olduğu görüşünden ziyade duyguların hissedilmesini açıklamaya çalışır. Anekdotlara dayalı kanıtlar kuramı desteklemektedir.

ŞEKİL 10.16

Duyguya İlişkin James-Lange Teorisi: Bu şematik diyagram ortamdaki bir olayın davranışsal, otonom ve endokrin tepkileri tetiklediğini göstermektedir. Bu tepkilerden alınan geri bildirim duyguya ilişkin hisleri oluşturur.



Örneğin, Sweet (1966) kadriyovasküler bozukluğun tedavisi için vücudun bir tarafındaki sempatik sinirlerin zarar gördüğü bir vakayı aktarmaktadır. Müzik aştığı olan bu adam müzik dinlediğinde oluşan titreşim hissinin şimdi sadece vücudunun operasyon görmemiş bölümünde gerçekleştiğini aktarmıştır. Halen müzik dinlemekten hoşlanmasına karşın ameliyat duygusal tepkisini değiştirmiştir.

James'in kuramının az sayıda test edildiği çalışmalardan birisinde Hohman (1996) omurilik hasarı olan insanlardan veri topladı. İnsanlara duygularının derinliğine ilişkin sorular sordu. Eğer geri bildirim önemliyse, zararın yüksek olduğu durumda (beyne yakın olması) duygunun hissedilmesinin daha az yoğunlukta olacağı, eğer düşükse yüksek omurilik hasarının kişiyi bedenin çoğuna duyarsız kılacağı için duygunun hissedilmesinin düşük olacağı beklenir. Aslında, sonuç tam olarak Hohman'ın bulduğu gibiydi:

> Zarar ne kadar yüksekse, hissin yoğunluğu o kadar azdı. Hohman'ın katılımcılarından biri şöyle demiştir: Oturuyorum ve kafamda birçok şey kuruyorum ancak düşüncenin gücü o kadar da fazla olmuyor. Bir gün evdeki yatakta yalnızdım ve sigarayı uzanamayacağım bir yere düşürdüm. Nihayet ulaştım ve söndürdüm. Orada yanabilirdim ancak komik olan bu konu hakkında şoke olmadım. Tahmin edebileceğiniz kadar korku hissetmedim. (Hohman, 1966, s. 150).

Başka bir katılımcının gösterdiği öfkeli davranış (duygusal bir tepki) duyguların hissedilmesine dayanmıyordu. Halbuki omurilik hasarı duyguların yoğunluğunun hissedilmesini düşürdüğü için davranış durum tarafından başlatılmıştı (ve kişinin yorumlaması ile).

Taklit Edilen Duygulardan Gelen Geri Bildirimler

James duygusal tepkilerin iki özelliğini vurguladı: Duyguya ilişkin davranışlar ve otonom tepkiler. Bu ünitede daha önce gördüğümüz gibi, yüzdeki belirli kas kümeleri diğer insanlara duygusal durumumuzu iletmede yardımcı olurlar. Pek çok deney yüz kaslarının kasılmasının insanların duygu durumunu etkileyebildiğini ve hatta otonomi sinir sisteminin aktivitesini değiştirdiğini göstermektedir.

Ekman ve arkadaşları (Ekman, Levenson, ve Friesen, 1983; Levenson, Ekman, ve Friesen, 1990) katılımcılardan korku, öfke, hayret, iğrenme, üzüntü ve mutluluğun duygusal ifadelerini uyandırmak için belirli kaslarını hareket ettirmelerini istediler. Katılımcılara hangi duyguyu oluşturmalarını istediklerini söylemediler sadece onlardan istedikleri hareketleri yapmalarını istediler. Örneğin, korkuyu uyandırmak için katılımcılara "kaşlarınızı kaldırın" dediler. Onları kaldırırken kaşlarınız bir araya getirin şimdi üst göz kapaklarınızı kaldırın ve altını kısın. Şimdi dudaklarınızı yana doğru gerin" (Bu hareketler korkuya ilişkin yüz ifadesi oluşturur). Katılımcılar bu ifadeleri yaparken, araştırmacılar otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen fizyolojik değişimleri izlediler. Taklit edilen ifadeler otonom sinir siteminin aktivitesi değiştirdi. Aslında farklı yüz ifadeleri farklı aktivite örüntüleri oluşturdu. Örneğin, öfke kalp atışını ve vücut ısısı artırdı, korku kalp atışını hızlandırırken vücut ısını düşürdü ve mutluluk vücut ısısını etkilemeksizin kalp atım hızını düşürdü.

Neden belirli yüz kaslarındaki hareketler duygu durumda değişikliklere ya da otonom sinir siteminin aktivitesinde değişime yol açmayı gerektirir? Belki de bağlantı deneyimin sonucudur; diğer bir ifadeyle belki de belirli yüz hareketlerindeki değişikliklerin otonom sinir sitemindeki değişikliklerle birlikte gitmesi klasik koşullanmaya yol açıyordur, böylece yüz hareketlerinden gelen geri bildirimler

otonom tepkileri başlatır ve algılanan duyguda bir değişime yol açar. Ya da belki de bağlantı içseldir. Daha önce gördüğümüz gibi duygu ifadelerinin adaptif değeri onları hissetmenin ve diğerlerine niyetlerini iletmekten kaynaklanır. Bu ünitede duyguların tanınmasında somatosensori korteksin rolü hakkında daha önce aktarılan araştırmalar duyguların paylaşılmasının bir yönünün bilinçdışı taklit yolu ile gerçekleştiğini öne sürmektedir.

Damasio ve ark. (2000) tarafından yapılan işlevsel görüntüleme çalışmasında insanlardan geçmiş yaşamlarından bölümleri hatırlamalarını ve tekrar aynı deneyimi yaşamalarını istenmiştir. Üzüntü, mutluluk, öfke ve korkuyu hissetmeyi uyandıracak geçmiş bölümler. Araştırmacılar bu duyguları tekrar hatırlamanın katılımcıların somatosensori korteksini aktive ettiğini ve yukarı beyin sapı çekirdeğinin iç organlar ve onlardan gelen duyuların algılanmasındaki kontrolle ilişkili olduğunu ortaya koydular. Bu tepkiler kesinlikle James'in kuramı ile uyumludur. Damasio ve arkadaşlarının ortaya koyduğu gibi,

> (Duygular nöral mekanizmanın bir parçasıdır) Organizmanın hali hazırdaki durumunu belirli eylemleri-yüz ve vücut ifadelerinden karmaşık davranışlara kadar-musculoskeletal sistem aracılığı ile yürüterek düzenlemeyi ve içsel milieu, viscere ve telencephatic nöral bağlantılarına yönelik kimyasal ve nöral tepkileri üretmeyi temel alır. Bu tepkilerin sonuçları hem subkortikal yapılarda ... ve hem serebral kortekste, ... temsil edilir ... ve bu temsiller duyguların nöral temellerinin kritik yönünü oluşturur (s. 1049).

Tahmin ediyorum James yaşıyor olsaydı bu sözleri onaylardı. Diğer insanların duygu ifadelerini taklit etme eğilimi kalıtsal görünmektedir. Fiedl ve ark. (1982) yetişkinlere bebeklerin önünde duygu ifadeleri yapurdılar. Bebeklerin kendi yüz ifadeleri videoya alında ve bu ifadeler, yetişkinlerin hangi ifadeleri yapuklarını bilmeyen insanlar tarafından değerlendirildi. Field ve arkadaşları henüz yeni doğanların bile (ortalama 36 aylık) gördükleri ifadeyi taklit etme eğilimde olduklarını buldular. Görülüyor ki, bu etki öğrenmenin sonucu olmak için yaşamda çok erken oluşmaktadır. Şekil 10.17 yetişkinlerin ifadelerini ve bebeklerden alınan ifadeleri göstermektedir. Onlara kendi ifadenizi değiştirmeden en azından kısa bir süre bakabilir misiniz? (Bkz. *Şekil 10.17.*)

Belki de, taklit organizmaların duyguları ilettiği ve empati duygusunu uyandırdığı kanallardan bir tanesini oluşturmaktadır. Örneğin, eğer birini üzgün görünümlü görürsek biz de hüzünlü ifade üstlenme eğilimi gösterebiliriz. Kendi ifademize ilişkin geri bildirim kendimizi diğerinin yerine koymamıza yardımcı olur ve daha yüksek olasılıkla teselli etme ya da yardım etme tepkisi gösteririz. Ve belki de bir başkasının gülümsemesini sağlamaktan haz almamızın bir sebebi de gülümsemenin bizi gülümsetmesi ve mutlu etmesidir.

ŞEKİL 10.17

Bir Bebeğin Taklidi: Fotoğraflar bir yetişkin bir kişi tarafından poz verilen mutlu, üzgün ve şaşkın yüzleri ve bebek tarafından verilen tepkileri göstermektedir.



(a) (b) (c)

Fotoğraflar Tiffany Field'in izni ile, Fielding Graduate University.

Ara Özet

Duyguların Hissedilmesi

İnsanların duyguları tanıdığı en eski zamanlardan beri duygu konusundaki fizyolojik kuramların gelişimine hız veren -onlara vücudun içinden geldiği görülen hisler eşlik etmiştir James ve Lange temel olarak duyguların durumlara ilişkin tepkiler olduğunu öne sürmüşlerdir. Duygu üreten durumlara yönelik davranışsal ve fizyolojik tepkiler duyguların hissedilmesini hızlandırmıştır. Sonuç olarak, hisler duygusal tepkilerin nedenlerinden ziyade sonuçlarıdır. Hohman'ın omurilik hasarı olan insanlarla yaptığı çalışma James-Lange kuramını desteklemektedir; vücutlarından daha fazla duygusal tepki alamayan insanlar derin duygusal durumları hissedemediklerini aktarmışlardır.

Ekman ve arkadaşları taklit edilen bir duygusal ifadenin bile otonom sinir sisteminin aktivasyonunda değişikliğe yol açtığını göstermişlerdir. Belki de bu değişikliklerden alınan geri bildirim neden bir duygunun bulaşıcı olabileceğini de açıklamaktadır. Bir insanı keyifli bir biçimde gülümserken gördüğümüzde kendimiz de gülümsemeyi taklit ederiz ve içsel geribildirimler en azından bizi daha mutlu yapar.

SON SÖZ Bay V.'yi Yeniden Ziyaret

Bay V 'ye ziyaretimizden sonra (ünite girişinde anlatılmıştı) vakayı tartışıyorduk. Bir öğrenci neden hala Bay V'nin daha fazla yürüyemeyeceğini bilmesine karşın yürüme planını devam ettirdiğini sordu. Yakın bir zamanda *düzeleceğini mi düşünüyordu? Dr. V öyle değil* dedi. Problemin ne olduğunu biliyor ancak gerçekten onu anlayamıyor. Rehabilitasyon merkezindeki insanlar onunla zorluk yaşıyorlar çünkü dışarıya yürüyüşe gitmeyi çabalamayı sürdürüyor. İlk seferinde yürüyen sandalyesini merdivenlerin başına getirmeyi başarmış ancak birisi onu son anda yakalamıştı. Şimdi oda kapısının çerçevesinde bir zincir var ve izin olmaksızın hole giremiyor.

Bay V'nin problemi sözel olarak ne olduğunu anlayamaması değil, bu durumun önemini kavrayamaması. Sağ yarımküre pek çok şeyi aynı anda görmek için uzmanlaşmıştır: Geometrik şeklin her bölümünü görme ve onu bir şekil olarak kavrama ya da belirli bir duruma ilişkin tüm elemanları görerek ne anlama geldiklerini anlama. Yanlış olan bu. Yürüyen sandalyede olmasını nedeninin felç olmuş bacağı olduğunu ve daha fazlasını size anlatabilir, ancak bütün bu gerçekleri bir araya getirerek yürüyüşlü günlerinin sona erdiğini anlayamaz.

Görebileceğiniz gibi, Bay V hâlâ duyguları ifade edebiliyor. Hepimiz Bay V'nin yüzündeki aşağılayıcı ifadeye gülümsedik. Ancak, sağ yarım küre durumun önemini anlama ve mutlu ya da üzgün olmaya da ya da başka bir şeye ilişkin sonuçlar çıkarmaya yöneliktir. Belirli yarım küre lezyonları olan insanlar durumlarından rahatsız olmazlar. Problemlerini size anlatabilirler ancak tahmin ediyorum sözel olarak anlamalarına karşın, problemleri onları duygusal olarak etkilemez.

Bana doğru döndü. Neil, Bay P'yi hatırlıyor musun? Başımı salladım. Bay P'nin sol yarım küre lezyonu vardı. Ciddi bir afazisi vardı ve tek bir sözü bile zorlukla söylüyordu. Ona bazı nesnelerin resimlerini gösterdik ve ondan onları isimlendirmelerini denemesini istedik. Onlara baktı ve ağlamaya başladı. Konuşamamasına karşın ciddi bir problemi olduğunu biliyordu ve hiçbir şey onun için aynı kalmayacaktı. Sağ yarım küresi hala çalışıyordu. O durumu anlayabiliyor ve üzüntü ve hayal kırıklığı gibi duyguları hızlandırıyordu.

Dr. W. Sağ yarımkürenin algılamayı anlama konusundaki yeteneği ve aynı anda ortaya çıkan uyaran örüntülerin değerlendirilmesi ile ilgili olan duygusal süreçlerde özel bir rol oynadığını önermiştir. Önerisinin doğru olması mümkündür, ancak bunun doğru olduğu konusunda emin olmak için yarım kürenin farklılıklarını yeterince bilmiyoruz. Her durumda, pek çok çalışma, duygusal açıdan anlamlılığının değerlendirilmesi konusunda sağ yarım-kürenin özel bir rol oynadığını göstermektedir. Bu ünitede *bu konudaki bazı çalışmaları anlattım, ama birkaç tane daha örneğe bakalım.* Bear ve Fedio (1977) temelde sol yarım küreden kaynaklanan nöbetleri olan insanlar, düşünce bozukluklara sahip olma eğilimindeyken; sağ yarım küre nöbetleri olanlar, duygusal bozukluklarına sahip olma eğilimindedirler. Mesulam (1985) sağ temporal lobunda hasar olan (ama sol temporal lobda olmayan) insanlar sosyal ipuçlarına ilişkin hassasiyetlerini yitirdiklerini aktarmıştır. Açıkçası bu gözlem sadece beyin hasarından önce sosyal ipuçlarına duyarlı hastalar için anlamlıdır. Eğer inmeden önce birisi sosyal açıdan duyarsız ise, davranışın beyin hasarından dolayı sorumlu tutmak zordur. Özellikle sağ temporal lob lezyonları olan insanlar kötü tavırlar gösterme eğilimindedirler.

Hissettikleri gibi konuşurlar ve söyleyecek sözü olana da çok fazla izin vermezler; yalın bir şekilde sosyal ipuçlarını görmezlikten gelirler ki kibar insanlar bu durumlarda diğerlerini gözler ve izler. Normal şartlar altında saygılı olmaları gereken insanlarla dahi laubali bir konuşma biçimi kullanırlar (örneğin onları tedavi eden hekim).

Belki de, olası yarım kürenin uzmanlaşma konusundaki vereceğim favori örneğim hipnozdur. Sackheim (1982), insanların hipnotize edildiklerinde hipnotik önermeye karşı vücutlarının sol tarafının, sağ tarafından daha fazla tepki verdiğini ortaya koymuştur. Vücudun sol tarafı sağ yarım küre tarafından kontrol edildiği için bu gözlem sağ yarım kürenin hipnotik önermeye karşı daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, Sackeim, Paulus ve Weiman (1979) kolay olarak hipnotize edilen öğrencilerin sınıfın sağ tarafında oturma eğilimleri olduğunu ortaya koymuştur. Bu pozisyonda sağ yarım küreler ile odanın ön kısmının büyük bir kısmını (öğretmen de dahil) görürler ve böylece diğer bir insanı seyretme konusunda sağ yarım küre tercihine bağlılığı göstermektedir.

Bu son sözleri yazarken keyif almamın nedenlerinden biri bu ünitenin metni içinde olduğum halime göre daha spekülatif olma konusunda kendime izin vermemdir. Sağ hemisfer neden hipnozla daha ilgili olmasın? Hipnoz konusunda etkileyici bulduğum bir açıklamaya onun bizim bir hikayeye duygusal olarak dahil olma becerimizden kaynaklanmasıdır. bir filmdeki ya da romandaki karakterlere ne olduğu konusunda kendimizi kaptırmak (Barber, 1975). Bir öyküye dahil olma konusunda duyguya ilişkin samimi hisler duyarız: Mutluluk, üzüntü, korku ya da öfke. Güleriz, ağlarız ve hikaye bizim için gerçekten yaşanıyorsa benzer biçimde fizyolojik değişiklikler gösteririz. Barber'e göre, eğer hipnozcu bizim için yaratıyorsa biz hikayeye dahil oluruz ve güvensizliğimizi askıya alarak hareket ederiz. Bu açıklamaya göre, hipnoz sosyal durumlara ilişkin duyarlılığımız ile ve başkaları ile empati yapabilme becerimiz ile ilişkilidir. Aslında canlı zihinsel imajlar oluşturabilme yeteneğine sahip olan, görsel aktivitelere dahil olma konusunda yüksek kapasiteye sahip olan ve zengin, canlı hayallere sahip olan insanların hipnoza daha duyarlı olma olasılıkları yüksektir.

Bu ünitede gördüğümüz gibi, sağ yarım küre sosyal durumları değerlendirme ve duygusal anlamlarını takdir etme konusunda rol oynuyor görünmektedir. Eğer Barber'in hipnoza ilişkin açıklaması doğruysa sağ yarım kürenin hipnozda neden özel bir rol oynadığını görebiliriz. Belki de hipnoz çalışan araştırmacılar sağ ve sol yarım küre hasarı olan insanlarda çalışmaya başlayabilir ve hali hazırda bu insanlarla çalışan nöropsikologlar bu spekülasyonları doğrulamak ya da yanlışlığın kanıtlamak amacıyla hipnozu ve onun sosyal ve duygusal değişkenlerle olası ilişkileri üzerinde çalışmaya başlayabilirler.

Anahtar Kavramlar

TEPKİ ÖRÜNTÜLERİ OLARAK DUYGULAR

1. Duygusal tepkiler üç bileşen içerir: davranışsal, otonom ve hormonal.
2. Tehdit edici ya da itici uyarana tepki olarak amigdala bu üç bileşenin koordine edilmesinde merkezi bir rol oynar.
3. Türe özgü saldırgan davranışlar hipotalamus ve amigdaladaki devreler tarafından değiştirilen beyin sapındaki nöral bağlantılarla kontrol edilir.
4. Ventromedial prefrontal korteks duygusal tepkilerin kotlenmesinin kontrolünde ve ahlaki değerlendirme içeren durumların değerlendirilmesinde özel bir rol oynar.

DUYGULARIN İLETİLMESİ

5. Duygulara ilişkin yüz ifadeleri insanlarda dahi türe özgü tepkiler olarak görülmektedir.
6. Yüz ifadelerinin tanınması somatosensori korteksten geri bildirime yol açan takliti içerebilir.
7. Amigdala duyguların üretimiyle değil, duyguya ilişkin yüz ifadelerinin görsel tanınması ile ilgilidir.
8. Duyguya ilişkin gerçek ifadelerin taklit edilmesindeki güçlük ve duygusal ve iradeli yüz felci özel nöral bağlantıların duygunun ifade edilmesi ile ilgili olduğunu göstermektedir.
9. Duyguların ifade edilmesi ve tanınması çoğunlukla sağ yarım kürede yer alan nöral mekanizmalar ile başarılır.

DUYGULARIN HİSSEDİLMESİ

10. James-Lange kuramı duygularımız fizyolojik ve davranışsal bileşenlerden gelen geri bildirimle deneyimlediğimizi önerir. Omurilik yaralanmaları olan insanlardan gelen kanıtlar kuramı destekler.

Önerilen Kaynaklar

Damasio, A. R. *Looking for Spinoza: Joy, Sorrow, and the Feeling Brain.* New York: Harcourt, 2003.

Goldman, A. I., and Sripada, C. S. Simulationist models of facebased emotion recognition. *Cognition,* 2005, *94,* 193–213.

Lane, R. D., and Nadel, L. (eds.). *Cognitive Neuroscience of Emotion.* New York: Oxford University Press, 2000.

LeDoux, J. E. Emotional circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience,* 2000, *23,* 155–184.

Moll, J., Zahn, R., de Oliveira-Souza, R., Krueger, F., and Grafman, J. The neural basis of human moral cognition. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2005, *6,* 799–809.

Nelson, R. J., and Trainor, B. C. Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2007, *8,* 536–546.

Pessoa, L. On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2008, *9,* 148–158.

Popova, N. K. From genes to aggressive behavior: The role of serotonergic system. *BioEssays,* 2006, *28,* 495–503.

Stoff, D. M., and Susman, E. J. (eds.) *Developmental Psychobiology of Aggression.* New York: Cambridge University Press, 2005.

Ek Kaynaklar

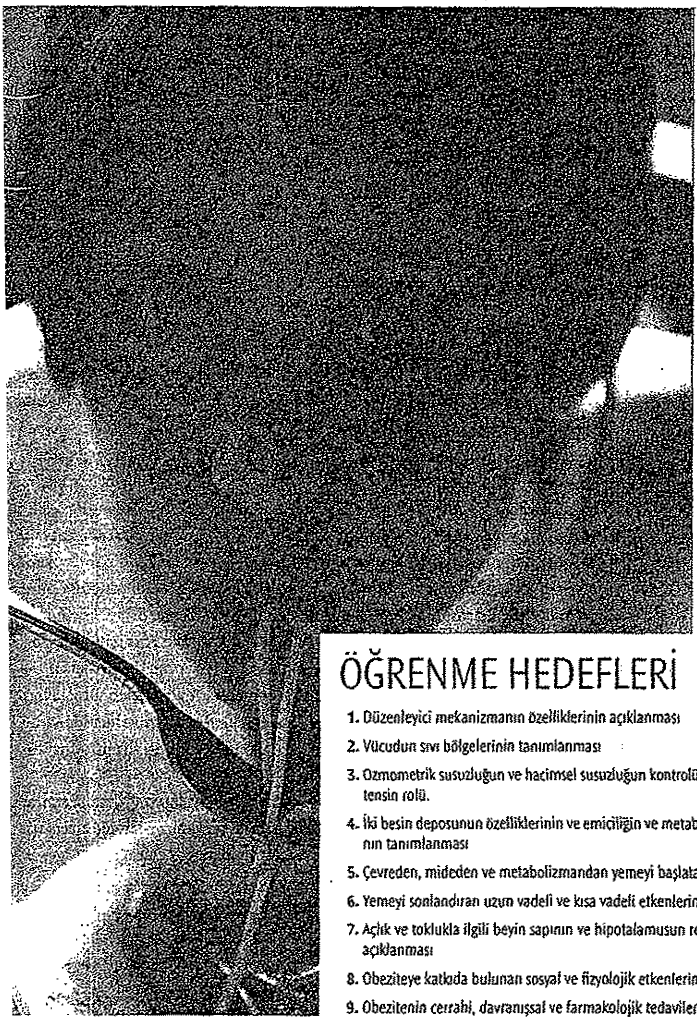
Bu bölümde anlatılan materyali çalışmak ve gözden geçirmek için www.mypsychkit.com adresini ziyaret edin. MyPsychKit sitesi içinde çalışma testleri alabilirsiniz ve gözden geçirmenizi sağlayacak bir çalışma planı bulabilirsiniz. Onlarca animasyon, öğreticiler ve Web bağlantıları da mevcuttur. Bu kitabın interaktif elektronik versiyonunu kullanarak da gözden geçirme yapabilirsiniz. MyPsychKit sitesi için kayıt yaptırmanız gerekecektir. Detayları görmek için www.mypsychkit.com adresini görün.

bölüm
11

Beslenmeyle İlgili Davranışlar*

İÇİNDEKİLER

- Fizyolojik Düzenleyici Mekanizmalar
- İçme
  - Sıvı Dengesine İlişkin Bazı Gerçekler
  - İki Tip Susama
- Yeme: Metabolizma Hakkında Bazı Gerçekler
- Yemeyi Ne Başlatır?
  - Çevreden Gelen Sinyaller
  - Mideden Gelen Sinyaller
  - Metabolik Sinyaller
- Yemeyi Ne Durdurur?
  - Mideyle İlgili Etkenler
  - Bağırsaklarla İlişkili Etkenler
  - Karaciğere İlişkin Etkenler
  - İnsülin
  - Uzun Vadeli Tokluk: Yağ Dokusundan Gelen Sinyaller
- Beyin Mekanizmaları
  - Beyin Sapı
  - Hipotalamus
- Obezite
  - Olası Nedenler
  - Tedavi
- Anoreksiya Nervoza/ Bulimia Nervoza
  - Olası Nedenler
  - Tedavi



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Düzenleyici mekanizmanın özelliklerinin açıklanması
2. Vücudun sıvı bölgelerinin tanımlanması
3. Ozmometrik susuzluğun ve hacimsel susuzluğun kontrolünün açıklanması ve anjiyotensin rolü.
4. İki besin deposunun özelliklerinin ve emiciliğin ve metabolizmanın açlık aşamalarının tanımlanması
5. Çevreden, mideden ve metabolizmadan yemeyi başlatan sinyallerin tartışılması
6. Yemeyi sonlandıran uzun vadeli ve kısa vadeli etkenlerin tartışılması
7. Açlık ve toklukla ilgili beyin sapının ve hipotalamusun rolüne ilişkin araştırmaların açıklanması
8. Obeziteye katkıda bulunan sosyal ve fizyolojik etkenlerin tartışılması
9. Obezitenin cerrahi, davranışsal ve farmakolojik tedavilerinin tartışılması
10. Anoreksiya nervoza ve bulimia nervozaya katkıda bulunabilecek fizyolojik etkenlerin tartışılması.

* Çeviren: Dr. Ferzan ÇURUN
Dr. Nihal BÜYÜKUSLU

ÖN SÖZ Kontrol Dışı

Carrie çelimsiz küçük bir bebekti. Çok zayıf olduğu için kötü emzirildiği belliydi. Birkaç yıl boyunca kilosu normalin altındaydı. Motor gelişimi ve bilişsel gelişimi normalden yavaştı ve nefes alma konusunda problemli olduğu görülüyordu ve özellikle elleri ve ayakları küçüktü. Sonunda iştahı artmıştı. Kilo almaya başladı ve kısa zaman içinde yaşıtlarını geçti. Önceden pasif ve iyi huyluydu ancak daha sonra istekleri için zorlayan ve talep eden bir hale geldi. Aynı zamanda kompulsif davranışlar göstermeye başladı: Derisini çekiyor, nesneleri toplu-yor ve sıraya diziyordu ebeveynleri nesneleri uzağa koyduklarında şiddetli bir biçimde protesto ediyordu.

En büyük ve en kötü problem iştahıydı. Her şeyi yiyordu ancak asla doymuş görünmüyordu. Başlangıçta ebeveynleri kilo aldığı için çok memnundu ve ne zaman istese yemeğini veriyorlardı. Ancak bir süre sonra obez olmaya başladığı görüldü. Bir uzman durumunun tanısını koydu ve ebeveynlerine Carrie'nin yiyecek alımına kesinlikle sınır koymalarını söyledi. Zayıf kasları ve düşük metabolik hızı nedeniyle normal kilo elde etmek için günlük sadece 1200 kaloriye gereksinmesi vardı. Ancak Carrie sürekli yiyecek arıyordu. Ebeveynleri kilit koyana kadar buzdolabına ve yiyecek konulan dolaplara hücum ediyordu. Artmış gıdaları, soyulmuş sebzeleri ya da et garnitürlerini atma konusunda dikkatli olmak zorundaydılar çünkü Carrie çöpe baskın yapabilir ve onları yiyebilirdi. Carrie okula gittiğinde bir kere daha kilo aldı. Tepsisindeki her şeyi hızla yiyebiliyor ve sınıf arkadaşlarının da bitiremediği her şeyi yiyordu. Her hangi biri yakınında bir yere bir şey düşürdüğünde alıyor ve onu da yiyordu. Carrie'nin özel ihtiyaçlarından dolayı okulda onun yiyecek alımını izlemek ve sadece kendisine sunulan düşük kalorili yiyeceği yemesinden emin olmak için bir gözetmen seçildi.

Bir Fransız fizyoloğu olan Clause Bernard (1813-1878) "içsel ortamın (mileyö) istikrarlılığı özgür yaşam için gerekli koşuldur" demiştir. Bu ünlü alıntı organizmaların onları oluşturan hücrelere düşman olan çevrede var olabilenler için ne yapmaları gerektiğini kısa ve öz bir biçimde anlatır (yani, "özgür yaşamı" yaşamak). Onlar hücreleri ve dış çevre arasında bir sınır oluşturmalıdırlar-memeliler için bu sınır derisi ve mukus membranını içerir. Bu sınırın içinde hücreleri yıkayan içsel sıvının doğası düzenlemelidirler.

Vücutlarımızı oluşturan hücrelerin fizyolojik özellikleri uzun zaman önce, bu hücrelerin okyanusta özgürce yüzdüğü zamanlarda evrimleşmişlerdir. Özünde, evrimsel süreçlerin başardığı hücrelerimizin yıkanması için kendi deniz suyumuzu yapabilme, bu deniz suyunu oksijene ve hücrelerimizin ihtiyaç duyduğu besine ekleyebilme ve onların zehirleyen artıkları atabilme becerisidir. Bu fonksiyonları başarmak için sindirim, dolaşım ve boşaltım sistemlerimiz vardır. Aynı zamanda sindirilebilecek yiyecek ve su bulmak için gerekli olan davranışlarımız da mevcuttur.

Hücrelerimizi yıkayan sıvının düzenlenmesi homeostasis adı verilen sürecin bir bölümüdür ("benzer duruş"). Bu Bölümde biz memelilerin sindirim sitemimiz aracılığı ile- yemek su ve sodyum gibi minerallerin alımı – hücre dışı sıvımızın hayati özelliklerinin homeostatik kontrolünün kazanılmasındaki araçlar tartışılmaktadır. İlk olarak, düzenleyici mekanizmaların genel doğasını inceleyeceğiz; daha sonra içme ve yeme ve bu davranışlar için gerekli olan nöral mekanizmaları ele alacağız. Son olarak, yeme bozukluklarına ilişkin bazı araştırmalara göz atacağız.

Homeostatis: Vücuttaki maddelerin ve özelliklerin ısı ve glikoz düzeyi gibi) optimal düzeyde tutulma sürecidir.

Beslenme davranışı: Yeme ve içme

Sistem değişkeni: Düzenleyici mekanizma tarafından kontrol edilen bir değişken; örneğin bir sıcaklık sistemindeki ısı.

Fizyolojik Düzenleyici Mekanizmalar

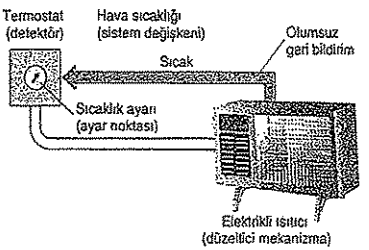
Bir fizyolojik düzenleyici mekanizma dışsal değişkenlik durumunda organizmanın bazı içsel özelliklerini sabit tutmayı sağlar; örneğin vücut sıcaklığını ortamdaki sıcaklıktaki değişimlere rağmen sabit tutmak. Düzenleyici bir mekanizma 4 önemli

özellik içerir: Sistem değişkeni (düzenlenmesi gereken bir özellik), set noktası (sistem değişkeninin optimal değeri), sistem değişkenini düzenleyen bir detektör ve sistemi değişkenini set noktasına yenileyen düzeltici mekanizma.

Düzenleyici sisteme bir örnek sıcaklığı termostatik olarak kontrol edilen ısıtıcı tarafından düzenlenen bir odadır. Sistem değişkeni odanın hava sıcaklığıdır ve bu değişkenin detektörü termostattır. Bu araç ayarlanabilir ve böylece sıcaklık ayar değerinin altına düştüğünde kontak düğmesi kapatılabilir (set noktası). Kontağın kapatılması düzeltici mekanizmayı açar- ısıtıcının bobinleri (Bkz. *Şekil 11.1.*). Eğer oda belirlenen noktanın altında serinlerse, termostat ısıtıcıyı açar ve ısıtıcı odayı ısıtır. Oda ısısındaki artış termostatın ısıtıcıyı kapatmasına yol açar. Düzeltici mekanizma (ısı üretimi) termostata geri bildirim verdiği ve ısıtıcı kapatmasına sebep olduğu için bu sürece olumsuz geri bildirim denir. Olumsuz geri bildirim tüm düzenleyici sistemlerin gerekli bir özelliğidir.

ŞEKİL 11.1

Düzenleyici Siteme İlişkin bir Örnek



Bu bölümde içme ve yemeyle ilgili beslenme davranışlarını içeren düzenleyici sistemler ele alınmaktadır. Bu davranışlar vücudun su ya da besin depoları tükendiğinde onları dolduran düzeltici mekanizmalardır. Beslenme ve tükenmiş depoların ikmali arasındaki gecikme nedeniyle sistem değişkenlerini izleyen detektörler aracılığı ile olduğu kadar doyum mekanizmaları ile de kontrol edilmektedirler. Doyum mekanizmaları sindirim sistemimizin fizyolojisi nedeniyle gereklidir. Örneğin, varsayın ki sıcak, nemli bir ortamda zaman geçiriyorsunuz ve vücut sıvınızı kaybediyorsunuz. Su kaybı içsel detektörlerin düzeltici mekanizmayı başlatmalarına yol açar. Susayınca hızlı bir biçimde bir ya da iki bardak su içersiniz ve sonra durursunuz. Su içme davranışınızı ne durdurur? Su halen sindirim sisteminizdedir, sıvı ihtiyaç duyulan hücrelerinizi henüz sarmamıştır. Sonuçta içme davranışınız vücudunuzun suya olan ihtiyacını ölçen detektörler tarafından başlatılmış olsa da, başka araçlar tarafından durdurulmuştur. Su, sindirim sistemi tarafından emilip (absorbe edilip) kana karıştığında ve sonrasında vücudun ihtiyacı giderildiğinde vücutta su içmeyi durdur diyen etkili bir doyum mekanizması olması gerekir. Doyum mekanizmaları düzeltici mekanizmanın aktivitesini denetler (içme durumunda olduğu gibi), ancak sistem değişkenlerinin kendilerini denetlemez. Yeterli derecede içildiğinde doyum mekanizmaları daha sonra gerçekleşecek ikmal beklentisiyle daha fazla içmeyi durdurur (Bkz. *Şekil 11.2.*).

Ayar noktası: Düzenleyici mekanizmada sistem değişkeninin optimal değeri.

Detektör: Sistem değişkeni ayar noktasından sapma gösterdiğinde düzenleme sürecinde sinyal veren mekanizma.

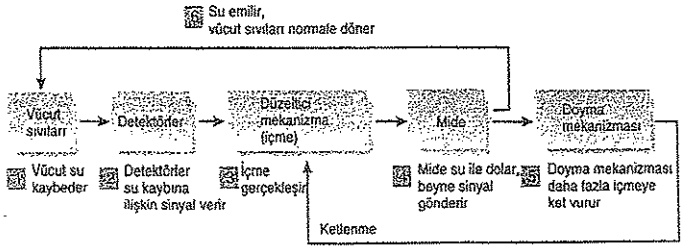
Düzeltici mekanizma: Düzenleyici süreçte sistem değişkeninin değerini değiştirme becerisini gösteren mekanizma.

Olumsuz geri bildirim: Bir eylem tarafından oluşturan ve o eylemi azaltmaya ya da sonlandırmaya hizmet eden etkiye ilişkin bir süreç; düzenleyici sistemlerin bir özelliği.

Doyum mekanizması: Yeterli ve ulaşılabilir besin ya da su tedariği tarafından üretilen açlığı ve susuzluğu sonlandıran beyin mekanizması.

ŞEKİL 11.2

İçmeyi Kontrol Eden Sisteme İlişkin Bir Taslak



Hücre içi sıvı: Hücrelerin içinde yer alan sıvı.

Hücre dışı sıvı: Hücrelerin dışında bulunan tüm vücut sıvıları: interstiyel sıvı, kan plazması ve omurilik sıvısı.

İntravasküler sıvı: Kan damarlarının içinde bulunan sıvı.

İnterstiyel sıvı: kan damarlarını yıkayan, vücutta hücreler arasındaki boşlukları dolduran sıvı (interfices).

İzotonik: Hücreyi kontrol eden ozmotik basınca eşittir. İzotonik solüsyon içine yerleşmiş olan bir hücre suyu ne kazanır, ne de kaybeder.

Hipertonik: Yüksek geçişim yoğunluklu çözelti: Geçişim (ozmoz) yoluyla içine yerleştirilen hücrenin suyunu çıkarmaya yetecek kadar yüksek miktarda çözünen madde içeren çözelti.

Hipotonik: Düşük geçişim yoğunluklu çözelti: Geçişim (ozmoz) yoluyla içine yerleştirilen bir hücrenin suyu içine çekecek derecede düşük miktarda çözünen madde içeren çözelti.

Hipovolemia: İntravasküler sıvının yoğunluğundaki azalma.

İçme

İçsel çevreyi optimal durumda muhafaza etmek için, zaman zaman bir miktar su içmeliyiz. Bu bölüm bu tip sindirim davranışının kontrolünü açıklamaktadır.

Sıvı Dengesine İlişkin Bazı Gerçekler

İçmenin fizyolojik kontrolünü anlayabilmek için öncelikle vücudun sıvı bölmeleri ve onların birbirleri ile ilişkilerini bilmelisiniz. Yaklaşık olarak, vücudun suyunun üçte ikisi hücrelerin stoplazmasının sıvı kısmı, **intraselüler (hücre içi)** sıvının içinde yer alır. Kalan **ekstraselüler (hücre dışı) sıvı, intravasküler sıvıyı (kan plazması)**, serebrospinal sıvı ve interstiyel sıvıyı içerir. İnterstiyel "arasında duran" anlamına gelir, gerçekten interstiyel sıvı hücrelerimiz arasında durup, onları yakalayan "deniz suyudur". Bu bölümün amaçları içinde serebrospinal sıvıyı görmezden geleceğiz ve diğer bölümlere konsantre olacağız (Bkz. *Şekil 11.3.*).

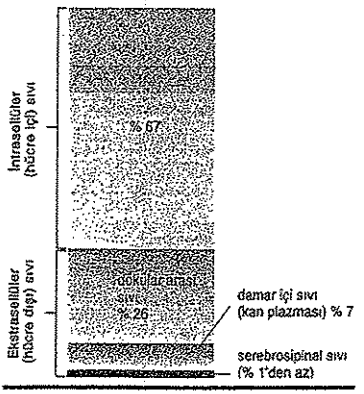
Vücudun sıvı ile ilişkili bölümlerinin ikisi kesin sınırlar içinde tutulmalıdır: hücre içi sıvı ve damar içi sıvı. İntrasellüler sıvı interstiyel sıvıda yer alan çözünen konsantrasyonları tarafından kontrol edilir (Çözünenler solüsyonda çözülen maddelerdir). Normal olarak, interstiyel sıvı hücre içi sıvı ile birlikte **izotoniktir** (isostan, "eşit" ve tonos" yoğunluktadır). Yani, hücreler içindeki çözünen konsantrasyonu ve onları yıkayan interstiyel sıvı dengelidir, böylece su hücrelerin içine ya da dışına doğru hareket etme eğilimi göstermez. Eğer interstiyel sıvı su kaybederse (daha fazla konsantre ya da **hipertonik** hale gelirse) su hücrelerden çıkacaktır. Diğer yandan, interstiyel sıvı su kazanırsa (daha seyreltik ya da düşük yoğunluklu hale gelir) su hücrelerin içine doğru hareket edecektir. Her durum hücreleri tehdit eder; su kaybı onları birçok kimyasal reaksiyonu başarmaktan yoksun bırakır ve su kazancı onların membranlarının bozulmasına yol açabilir. Sonuçta, interstiyel sıvının konsantrasyonu dikkatle düzenlenmelidir (Bkz. *Şekil 11.4.*).

Kan plazmasının hacmi kalbin işleyişindeki faaliyetin mekaniği nedeniyle yakından düzenlenmelidir, eğer kan yoğunluğu çok yavaş akarsa, kalp etkili bir biçimde kan pompalayamaz; eğer hacim düzenlenmezse, kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Bu durum kelimenin tam anlamıyla **hipolemia** olarak adlandırılır "düşük kan yoğunluğu" (-emia Yunanca kan anlamına gelen hamia'dan gelir). Vücudun vasküler sistemi kan yoğunluğundaki azalma konusunda küçük damarlardaki ve arterlerdeki kasları büzerek ve böylece kana doldurması için küçük bir alan sunarak bazı düzenlemeler yapabilir, ancak bu düzeltici mekanizmanın belirli sınırları vardır.

Vücut sıvılarının iki önemli özelliği- hücre içi sıvıdaki çözünen konsantrasyonu ve kanın yoğunluğu-iki farklı reseptör kümesi ile denetlenir. Tek bir reseptör kümesi çalışmayacaktır çünkü sıvı bölmelerinden bir tanesinin diğerini etkilemeden değişmesi mümkündür. Örneğin, kanda azalma açık bir biçimde damar içi sıvının yoğunluğunu azaltacak, ancak hücre içi sıvının yoğunluğu üzerinde etkili olmayacaktır. Diğer yandan tuzlu bir yemek dokular arası sıvıdaki çözünen konsantrasyonunu hücrelerden suyu dışarı çıkarmak suretiyle arttıracak ancak hipolemia'ya sebep olmayacaktır. Dolayısı ile vücut, biri kan yoğunluğunu, diğeri hücre yoğunluğunu ölçmek üzere iki reseptör kümesine gereksinim duyar.

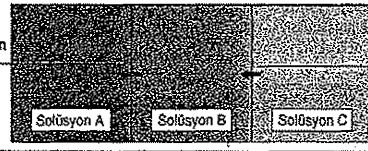
ŞEKİL 11.3

Vücudun Sıvı Bölmelerinin Göreli Büyüklükleri



ŞEKİL 11.4

Çözünen Konstantrasyonu: Şekil su moleküllerinin hareketleri üzerindeki solüsyon yoğunluğundaki farklılıkların etkilerini göstermektedir.



İki Tip Susama

Biraz önce gördüğümüz gibi, vücutlarımız uygun bir şekilde işlev gösterir, iki sıvı bölmelerinin yoğunluğu –hücre içi ve damar içi- düzenlenmelidir. Çoğu zaman, gereksinmemiz olan su ve sodyumdan daha fazla tüketiriz ve böbrekler salgılarında aşırıya kaçar. Ancak, eğer su ya da sodyum düzeyleri çok aşağıya inerse, düzeltici mekanizmalar-su içme ya da sodyum tüketme– aktive olur. Su içmek istediğimizde gerçekleşen susuzluk hissi herkes için aşinadır. Ancak tuza yönelik iştah çok daha nadirdir, çünkü insanların yiyeceklerine ekstra tuz eklemeseler bile diyetlerinden yeterli sodyum almamaları nadir bir durumdur. Buna rağmen, bizim türümüzün üyelerinde nadir de olsa sodyum alım mekanizmaları mevcuttur.

Hücre içi ya da damar içi sıvı bölümlerinden herhangi birindeki su kaybı içmeyi uyardığı için, araştırmacılar bu durumu tanımlamak için ozmometrik susama ve volumetrik susama kavramlarını geliştirmişlerdir. Volumetrik terimi açıktır, kan plazmasının yoğunluğunun ölçümüne işaret eder. Ozmometrik terimi gelecek bölümde sunulacağı gibi çok daha fazla açıklama gerektirir. Susama terimi farklı durumlarda farklı anlamlara gelir. Orijinal tanımı insanların susuz kaldıklarında söylediklerini hisse işaret eder. Burada ben tapımsal bir anlamda kullanıyorum. Diğer hayvanların nasıl hissettiklerini bilmediğimiz için, susama basitçe su arayışında olmak ve onu tüketmektir.

Ozmometrik susama: Hücre içi sıvıya oranla dokular arasındaki sıvının ozmometrik basıncındaki artma ile oluşan susuzluktur ve hücresel susuzluk oluşturur.

Ozmoreseptör: Kendini çevreleyen dokular arasındaki sıvıdaki çözünen konsantrasyonundaki değişmeleri belirleyen bir nöron.

Ozmometrik Susama

Ozmometrik susama, dokular arasındaki sıvıda çözünen konsantrasyonunda artış olduğunda gerçekleşir. Bu artış suyu hücreden dışarı çıkarır ve yoğunlukları küçülür. Ozmometrik terimi detektörlerin onları çevreleyen dokular arasındaki sıvının konsantrasyonundaki değişmelere verdikleri tepkiye işaret eder. Ozmozis, suyun yarı geçirgen membrandan düşük çözünen konsantrasyonu olan bölgeden yüzerek çözünen konsantrasyonuna doğru hareketidir.

Dokular arası sıvıdaki çözünen konsantrasyonundaki değişikliklere tepki veren nöronların varlığı ilk defa Vemey (1977) tarafından öne sürülmüştür. Vemey, ozmoreseptör dediği bu detektörlerin ateşleme hızlarının hidrasyon düzeylerinden etkilenen nöronlar olduğunu öne sürmüştür. Yani, onları çevreleyen dokular arasındaki sıvı daha yoğunlaştırılmış bir hale gelirse, Ozmozis aracılığı ile su kaybedeceklerdir. Büzülme, beynin diğer bölümlerine sinyal gönderecek olan onların ateşleme hızını değiştirecektir (*Bkz. Şekil 11.5.*).

ŞEKİL 11.5

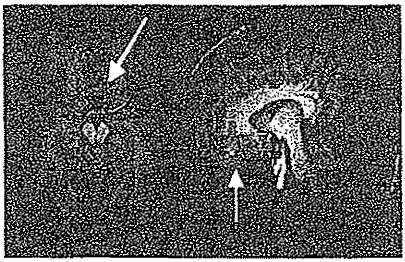
Bir Ozmoreseptör: Şekil bir ozmoreseptörün çalışmalarının hipotetik açıklamasını göstermektedir.



Dokular arası sıvıdaki çözünen konsantrasyonundaki artış ozmoreseptörlerde su kaybına ve boyutta büzülmeye yol açar.

ŞEKİL 11.6

İnsanlarda Ozmometrik Susama: İşlevsel MRI görüntülemeleri ozmometrik susama tarafından oluşturulan beyin aktivasyonunu göstermektedir: a) ön singulat korteks ve hipotalamustaki aktivasyon, susama hissi ile kesişmekte b) AV3V deki aktivasyon, beynin ozmo resreptörlerinin yeri.



(a) (b)

Kaynak: Egan, G., Silk, T., Zamarripa, F. ve ark. *Proceedings of the National Academy of Science*, USA, 2003, 100, 15241–15246. İzin alınarak basılmıştır.

Tuzlu bir yiyecek yediğimizde daha fazla saf ozmometrik susamaya maruz kalırız. Tuz, sindirim sisteminden kan plazmasına emilir; böylece kan plazması yüksek yoğunluklu çözelti haline gelir. Bu durumda dokular arasındaki sıvıdan suyu çeker. Böylece dokular arasında da yüksek yoğunluklu çözelti oluşur ve bu durum suyun hücreleri terk etmesine yol açar. Kan plazması yoğunluğu açısından arttığında, böbrekler yüksek miktarda sodyum ve su süzülür ve dışarı atılır. Sonunda, dokular arasındaki sıvıdan ve hücre içi sıvıdan aşırı derecede sodyum atılır. Sonuç hücrelerin su kaybıdır. Hiç bir zaman plazmanın yoğunluğu düşmez.

Pek çok araştırmacı ozmometrik susama konusunda sorumlu olan ozmoreseptörlerin üçüncü ventrikülün anteroventral ucunu sınırlayan ön hipotalamusa yerleştiğine inanmaktadır (AV3V). Buggy ve ark. (1979) yüksek yoğunluklu tuz eriyiği enjeksiyonlarının, içme ile oluşan bölgenin doğrudan içine gittiğini bulmuşlardır.

Egan ve ark. (2003) tarafından yapılan işlevsel görüntüleme çalışmasında insanın AV3V'sinin aynı zamanda ozmoreseptörleri içerdiği bulunmuştur. Araştırmacılar, beyinleri taranırken normal kadınlıkların damarlarının içine yüksek yoğunluklu tuz eriyiği enjeksiyonu uygulamışlardır. AV3V ve ön singulat korteks de dâhil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde güçlü bir aktivasyon gözlemlemişlerdir. Deneklere su içmeleri için izin verildiğinde bunu yapmışlar ve hemen susuzluklarının tatmin olduğunu bildirmişlerdir. Simültane bir biçimde ön singulat kortekstaki aktivite bazal değerlerine dönüştürür. Ancak AV3V'deki aktivite yüksek kalmıştır. Bu araştırmalar ön singulat korteksin aktivitesinin anında su içme ile rahatlatılan deneklerin susuzluğunu yansıtmaktadır (Bölüm 7'de gördüğümüz gibi, bu bölgenin aktivitesi insanların istenmeyen acı verici uyaranlara ilişkin algıları ile ilişkilidir). Tam tersine AV3V'deki devam eden aktivite kan plazmasının halen yüksek yoğunluklu olduğu gerçeğini yansıtmaktadır. Bunlardan sonra, genel dolaşım içinde içilen suyun emilmesi aşağı yukarı 20 dakika almaktadır. Şekil 11.2'deki tartışmada gördüğümüz gibi, tokluk su içme ile tetiklenen ileriye yönelik bir mekanizmadır. Ön singulat korteksin aktivitesindeki düşme bu doyum mekanizmasının aktivasyonunu yansıtıyor görünmektedir (Bkz. *Şekil 11.6.*).

Volümetrik Susuzluk

Volümetrik susuzluk kan plazmasının yoğunluğu-damar içi yoğunluk- azaldığında gerçekleşir. Su kaybı üç bölümden olur: hücre içi, dokular arası ve damar içi. Buharlaşma yolu ile su kaybederiz; buharlaşma hem volümetrik hem de ozmometrik susama oluşturur. Bunun yanı sıra, kan kaybı, kusma ve ishal gibi durumların tamamı hücre içi sıvıyı tüketmeksizin kan yoğunluğunda (hipovolemia) düşmeye sebep olur. Kan kaybı saf volümetrik susuzluğa yol açar. Tarihe ilişkin en eski kayıtlarda savaş raporlarında; sağ kalan yaralıların su diye inledikleri bildirilmektedir. Ayrıca, hipovolemia su kadar sodyum kaybını da içerdiği için (yani, kaybolmuş olan izotonik sıvıda bulunan sodyum) volümetrik susama tuz iştahına yol açar.

Volümetrik susamayı ve tuz iştahını başlatmadan sorumlu olan detektörler nelerdir? Bu çift yönlü işlevi başaran iki reseptör kümesi vardı: Bir tanesi anjiyotensin üretimini kontrol eden böbreklerde yerleşmiş ve biri de kalp ve geniş kan damarlarında (baroreseptörler) de yerleşmiştir.

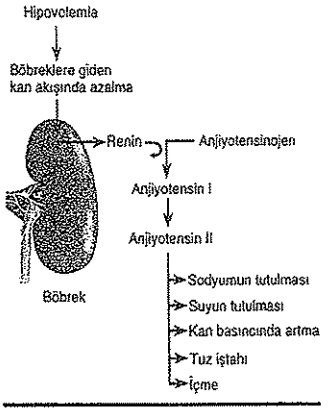
Volümetrik susuzluk: Hipolemia tarafından oluşturulmuş susuzluk.

Anjiyotensin Rolü: Böbrekler onlara giden kan akışındaki azalmayı denetleyebilen hücreler içerirler. Kan akışındaki düşmenin olağan sebebi kan yoğunluğundaki kayıptır; dolayısı ile bu hücreler hipovolemia'nın olup olmadığını denetlerler. Böbreklere giden kan akışı düştüğünde, bu hücreler **renin** adı verilen bir enzim salgılarlar. Renin kana girerek, anjiyotensinojen olarak isimlendirilen proteinin **anjiyotensin** hormonuna dönüşümünü katalize eder. Aslında iki biçimde Anjiyotensin vardır. Anjiyotensinojen, anjiyotensine tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Aktif form, daha sonra *AII* olarak isimlendireceğim anjiyotensin II'dir.

AII'nin çeşitli fizyolojik etkileri vardır: Posterior hipofiz bezi ile hormonların salınımını ve böbreklerin suyu ve sodyumu korumasına yol açan adrenal korteksi uyarır ve küçük damarları büzmek için kasları oluşturarak kan basıncını arttırır. Ayrıca, AII'nin iki davranışsal etkisi vardır: su içmeyi ve tuz açlığını başlatır. Bu nedenle, böbreklere giden kan akışındaki düşme suyun ve sodyumun vücut tarafından muhafaza edilmesine yol açar, kan damarlarının genişliğini azaltarak kayıpları telafi etmeye yardımcı olur ve hayvan su ve tuz bulmak ve almak konusunda teşvik eder (Bkz. *Şekil 11.7*).

ŞEKİL 11.7

Böbrekler ve Renin-Anjiyotensin Sistem Tarafından Bulunan Hipovolemia



Küçük Billy, tuz yemeye başladı. Her zaman yemeğinde bol tuzu severdi ancak onun bu tutkusu çığırından çıktı. Annesi bir kutu tuzun sadece birkaç gün içinde tükendiğini fark etti ve bir öğleden sonra Billy'i yanındaki tezgâhın üzerinde bulunan tuz kutusu ile beraber kontroldeki çıkmış bir biçimde bir şeyler yerken yakaladı. Bu saf tuzdu! Elini yakaladı ve elindeki tuzu lavaboya döktü ve tuz kutusunu Billy'nin ulaşamayacağı bir rafa koydu. Billy ağlamaya başladı ve "anne onu uzağa koyma, ona ihtiyacım var." dedi.

Ertesi sabah mutfaktan bir gürültü duydu ve Billy'i yanında ters dönmüş bir sandalyeyle yerde buldu. Açık bir biçimde tuzu almaya çalışıyordu. "problemin nedir? diye ağladı. Billy hıçkırarak "lütfen anne, biraz tuza ihtiyacım var! Ona ihtiyacım var!" dedi. Anne, şaşkın bir biçimde ancak stresle hareket ederek kutuya uzandı, eline biraz tuz döktü ve o da hevesle yedi.

Aile doktoruna danıştıktan sonra Billy'nin ebeveynleri tuza yönelik bu tutkusunun araştırmak için hastaneye göndermeye karar verdiler. Billy zavallı bir biçimde tuza ihtiyacı olduğu konusunda ağlamasına rağmen, hastane personeli bir çocuğun ihtiyacı olduğundan fazlasını almama konusunda kesin karar verdiler. Odasını defalarca muhtemelen tuz bulmak için terk etmeye çalıştı ancak odasına geri getirildi ve en sonunda odası kilitlendi. Şanssız bir biçimde belirli testler yapılamadan Billy öldü.

Billy'nin doymak bilmeyen arzusu konusundaki teşhisi ona yardım etme konusunda geç kaldı. Bir hastalık süreci adrenal bezlerin, böbrekleri sodyum tutmak için uyaran bir steroid hormonu olan aldostereone salgılamasını durdurdu. Bu hormon olmaksızın, aşırı miktarda sodyum böbrekler tarafından atılır, bu da kan yoğunluğunun düşmesine yol açar. Billy'nin durumunda tuza erişimi bloke edildiğinde ortaya çıkan kan yoğunluğundaki düşme kan basıncında ölümcül bir kayba yol açmıştır. Bu mutsuz öykü onlarca yıl önce gerçekleşti ve umuyoruz ki bu gün hekimler derin bir tuza aş ermenin adrenal yetersizliğin ana belirtisi olduğunu tanıyabilirler.

Renin: Böbrekler tarafından salgılanan ve kanda bulunan angitensinogeni, angiotensine dönüştüren bir hormon.

Angiotensin: Kan damarlarını daraltan, sodyumu ve suyu muhafaza etmeye yol açan, susuzluk ve tuza iştah duyulmasını üreten bir peptit hormondur.

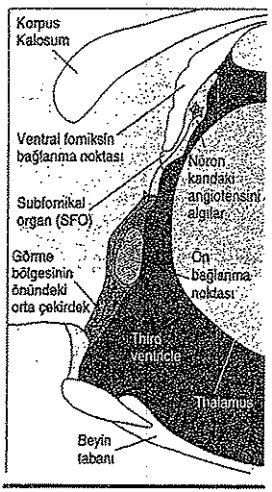
Subfornikal organ (SFO): Lateral ventrikülün kesişiminde bulunan küçük bir organ, beyin üçgeninin alt kısmına bağlanmıştır; kanın içinde bulunan angiotensinin varlığını belirleyen nöronları içerir ve içmeyi başlatan nöral devreleri uyarır.

Orta görme lobu önündeki çekirdek: Ön bağlanma noktasının ön tarafına yerleşmiş küçük bir çekirdektir, angiotensin tarafından uyarılan susuzlukta rol oynar.

Anjiyotensin, kanın dışında yerleşmiş olan beynin organlarından birinde bulunan-beyin sınırı, subfornikal organ (SFO)'daki nöronlar üzerinde etkilidir (Phillips ve Felix, 1976; Simpson, Epstein ve Camardo, 1978). Bu yapı ismini bölgesinden alır, ventral forniksin birleşme noktasının hemen altındadır. SFO'daki nöronlar aksonlarını orta görme bölgesindeki çekirdeğe gönderirler (orta görme

ŞEKİL 11.8

Subfornikal Organ: Bu sıçan diensefalin saggital bölümü subfornikal organın bölgesini ve onun orta görme bölgesinin çekirdeği ile olan bağlantısını göstermektedir.



bölgesinin önündeki çekirdek ile karışmaması için), ön bağlanma noktasının önünde amigdala ve ön temporal lobu bağlayan doku demeti ile küçük bir çekirdek sarılıdır. Orta görme bölgesinin önündeki çekirdekteki nöronlar daha sonra içme ile ilişkili motor sistemleri ile ilişki kurarlar (Bkz. *Şekil 11.8.*).

Atriyal Baroreseptörler: Volümetrik susama konusunda ikinci küme reseptörler kalbin içinde uzanırlar. Fizyologlar uzun zamandır kalbin atriyalleri (damarlardan kan alan kısımlar) gerginliği denetleyen algılayıcı nöronları içerdiğini bilmektedirler (Baro terimi Yunanca ağırlığa ya da basınca işaret eden ağır anlamına gelen 'baros'dan gelmektedir). Atriyallere vücuttan damarlar aracılığı ile geri gelen kan ile pasif bir biçimde dolar. Damarlar içinde ne kadar fazla kan olursa kalbin her kasılmasının hem öncesinde atriyaller o kadar dolar. Bu durumda, kan plazmasının yoğunluğu düşer, atriyaller daha az dolu hale gelir ve onlarla beraber olan gerilme reseptörleri bu değişimi algılar.

Fitzsimons ve Moore-Gillon (1980) bu reseptörlerden gelen bilgilerin susamayı uyardığını göstermiştir. Köpekler üzerinde çalışmışlar ve 'aşağı vena cava'ya, vücudun büyük bir bölümünden kan getiren damar (kafayı ve kolları dışlayan), küçük bir balon yerleştirmişlerdir. Balon şişirildiğinde, kalbe olan kan akışı azalmış ve böylece sağ atriyuma giren kan miktarı azalmıştır. 30 dakika içinde köpekler su içmeye başlamışlardır. Quillen, Keil ve Reid (1990) bu sonuçları doğrulamışlardır. Aynı zamanda atriyal baroreseptörleri beyne bağlayan sinirler kesildiğinde, hayvanlar kalplerine olan kan akışı geçici olarak azaltıldığında hayvanlar çok daha az su içmişlerdir.

Ara Özet

Fizyolojik Düzenleme Mekanizmaları ve İçme

Düzenleyici bir sistem 4 özellik içerir, bir sistem değişkeni (düzenlenen bir değişken), bir ayarlama noktası (sistem değişkeninin optimal değeri), sistem değişkenini ölçmek için bir detektör ve onu değiştirmek için bir düzeltici mekanizma. Fizyolojik düzenleme sistemleri, vücut sıvılarının ve besin maddelerinin kontrolü gibi, düzeltici mekanizmanın etkilerini kestirebilmek için doyum mekanizmasına gereksinim duyar, çünkü yeme ve içme gerçekleştikten sonra oluşan değişiklikler ancak belirli bir süre geçtikten sonra gerçekleşir.

Vücut üç temel sıvı bölüm içerir: hücre içi, dokular arasındaki ve damar içi. Sodyum ve su damar içi sıvı ve dokular arasındaki sıvının arasından kolayca geçer, ancak sodyum hücre zarına nüfuz edemez. Dokular arası sıvıdaki çözünen konsantrasyonu sıkı bir biçimde düzenlenmelidir. Eğer yüksek yoğunluklu çözelti oluşursa hücreler su kaybeder, eğer düşük yoğunluklu çözelti oluşursa hücreler su kazanırlar. Damar içi sıvı (kan plazmasının yoğunluğu da aynı zamanda sınırlar içinde tutulmalıdır.

Ozmometrik susama intersiyal sıvı hücrelerden suyu dışarı attığında, yüksek yoğunluklu çözelti olduğuna gerçekleşir. Vücuttaki suyun buharlaşmasından ya da tuzlu bir yemeğin yenmesinden kaynaklanan bu olay antrovential üçüncü ventrikül (AV3V) de yer alan ozmoreseptörler tarafından belirlenir. Bu ozmoreseptörlerin aktivasyonu içmeyi uyarır. ozmometrik susama insanda AV3V'yi aktive eder ve antrerior singulat korteks susuzluğun hissedilmesinde yer alabilir.

Volümetrik susama vücut buharlaşma yolu ile su kaybettiğinde ozmometrik susama ile beraber gerçekleşir. Saf volümetrik susama kan kaybından, kusma ve ishalden kaynaklanır. Volümetrik susama konusundaki bir uyaran da böbreklere giden kan akışındaki düşmedir. Bu olay anjiyotensinozen plazmayı anjiyotensin I'e dönüştüren renin salgılanmasını tetikler. Anjiyotensin I daha sonra SFO'daki nöronlar üzerinde etkili olan ve susamayı uyaran aktif formu olan anjiyotensin II'ye dönüşür. Bu hormon aynı zamanda kan basıncını arttırır ve hipofiz salgısını ve böbrekler tarafından su ve sodyumun salgılanmasını ketleyen adrenal hormonları uyarır ve sodyum açlığına sebep olur (sodyum plazma yoğunluğunu eski haline getirmeye yardımcı olur). Volümetrik içme kalp atriyallerin içindeki kan yoğunluğunu denetleyen barareseptör kümeleri ile de uyarılır ve bu bilgiyi beyne gönderir.

Düşündüren Sorular

Susadığımızı nasıl biliriz? Susamak nasıl hissettirir? Bu sadece ağzın ya da boğazın kuruması olmaz, çünkü gerçek bir susuzluk fazla miktarda olduğu gibi ağzı ve boğazı nemlendirecek kadar düşük miktarda su alındığında giderilemez.

Yeme: Metabolizma Hakkındaki Bazı Gerçekler

Açık bir biçimde yeme, yapılığımız en önemli şeylerden biridir ve aynı zamanda en haz verici olanlardandır. Bir hayvanın öğrendiği şeylerin çoğu yiyecek temin etmek için olan sürekli bir mücadele tarafından güdülenir, bu nedenle beslenme gereksinmesi şüphesiz türümüzün evrimsel gelişimi tarafından şekillenmektedir. Bu ünitenin ilk bölümünde susuzluğa yol açan sinyaller görüldükten ve iyi anlaşıldıktan sonra, araştırmacıların sadece açlığa yol açan sistem değişkenlerini keşfettiğini öğrenince şaşırabilirsiniz. Beslenme davranışlarının kontrolü su ve sodyum alımının kontrolünden çok daha fazla karmaşıktır. Su dengesini su ve sodyum klorid alarak düzeltebiliriz. Yediğimizde ise, sodyumdan başka yeterli miktarda karbonhidrat, yağlar, aminoasitler, vitaminler ve mineraller almalıyız. Bu nedenle, yemeye ilişkin beslenme davranışlarımız onları kontrol eden fizyolojik mekanizmalar gibi daha karmaşıktır.

Canlı kalabilmemiz için hücrelerimiz yakıt ve oksijen ile desteklenmelidir. Açık bir biçimde yakıt sindirim sisteminden gelmektedir ve onun orada bulunması yemenin sonucudur. Ancak, sindirim sistemi bazen boştur, aslında pek çoğumuz sabah bu durumda uyanırız, bu yüzden bağırsak boş olduğunda vücudun hücrelerini beslenmiş tutmak için besinleri depolayan bir rezervuar vardır. Aslında iki tip rezervuar vardır: Bir tanesi kısa vadeli, diğer uzun vadelidir. Kısa vadeli rezervuar karbonhidratları depolar ve uzun vadeli rezervuar yağları depolar.

Kısa vadeli rezervuar karaciğerdeki hücrelerde ve kaslarda yerleşmiş durumdadır ve **glikojen** adı verilen kompleks, çözünmez karbonhidratla doludur. Basitleştirmek için, bu merkezlerden sadece bir tanesini ele alacağım: karaciğer. Karaciğerdeki hücreler glikozu (basit, çözünebilen karbonhidrat) glikojene dönüştürür ve glikojen depolar. Bunu yapmak için uyarılırlar ve böylece **insülinin** varlığı tarafından pankreas tarafından peptit hormonu üretilir. Yani, kanda glikoz ve insülin bulunduğunda, glikozun bir kısmı yakıt olarak kullanılır ve bir kısmı da glikojen olarak depolanır. Daha sonra bütün bu yiyecek, sindirim sistemi tarafından emildiğinde kandaki glikoz düzeyi düşmeye başlar.

Glikozdaki düşüşü, pankreas ve beyindeki hücreler algılar. Pankreas insülin salgısını durdurarak tepki verir ve farklı bir peptit hormonunu **glukagonu** salgılar. Glukagonun etkisi insülinin etkisinin zıddıdır: Glukagon, glikojenin, glikoza dönüşmesi için uyarır. (Maalesef, glikoz ve glikojen terimleri birbirine çok benzediği için karıştırılmaktadır. Daha da kötüsü kısa süre sonra başka bir terimle 'gliserol' le karşılaşacaksınız (Bkz. *Şekil 11.9.*). Böylece, karaciğerin emdiği ve fazlasını glikojen olarak depolandığı bol miktarda glikoz bulunur ve sindirim sitemi boşaldığında ve kandaki glikoz düzeyi düştüğünde bu kaynaktan glikoz salgılanır.

Karaciğerdeki karbonhidrat rezervuarı öncelikle merkezi sinir sistemi için rezerve edilmiştir. Sabah uyandığımızda, beyniniz glikojeni glikoza çeviren ve onu kana salma sürecinin içinde olan karaciğer tarafından beslenir. Bu glikoz MSS'ne ulaşır ve gliadaki nöronlar tarafından emilir ve metabolize edilir. Karaciğerdeki karbonhidrat rezervuarının kullanılabileceği süreç, birkaç saate kadar devam eder (ortalama bir karaciğer 300 kalori karbonhidrat tutar). Genellikle onu tekrar doldurmamıza izin veren rezervuarımız tükenmeden önce bir miktar yiyecek yeriz. Ancak yemezsek MSS uzun vadeli rezervuar ürünleri ile yaşamaya başlar.

Uzun dönemli rezervuarımız adipoz dokusunu (yağ dokusunu) içerir. Bu rezervuar yağlarla dolmuştur, ya da daha net olarak **trigliseridlerle** dolmuştur. Trigliserdiler üç yağ asitleri ile birleşmiş (stearik asit, oleik asit ve palmitik asit) gliserol (gliserin olarak da isimlenen çözünen karbonhidrat) içeren kompleks moleküllerdir. Adipoz doku derinin altında

Glikojen: Karaciğerde ve kasta depolanan ve kısa vadeli besin depolanmasını sağlayan genellikle hayvan nişastası olarak bilinen bir polisakkarittir.

İnsülin: Glikozun ve amino asitlerin hücreye girişini kolaylaştıran, glikozu glikojene dönüştüren ve yağları, adipoz dokuya taşıyan bir pankreatik hormondur.

Glukagon: Karaciğerdeki glikojenin glikoza dönüşümünü kolaylaştıran pankreatik bir hormon.

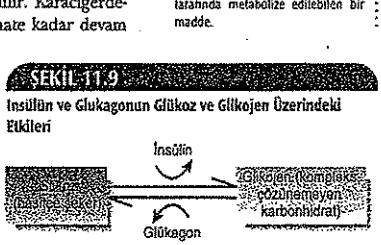
Trigliserid: Adipoz hücrelerde depolanan yağ formu: üç yağ asidi ile birleşmiş olan gliserol molekülünü içerir.

Gliserol: (gliserin olarak da isimlendirilir). Yağ asitleri ile beraber trigliseridlerin yıkılmasından ortaya çıkan ve karaciğerde glikoza dönüştürülebilen bir madde.

Yağ asitleri: Gliserolle beraber trigliseridlerin yıkımından türetilen; beyin hariç vücuttaki hücrelerin çoğunluğu tarafında metabolize edilebilen bir madde.

ŞEKİL 11.9

İnsülin ve Glukagonun Glükoz ve Glikojen Üzerindeki Etkileri



ve karın boşluğunun çeşitli yerlerinde bulunur. Kandan besinleri alıp emilebilen ve onları trigliseride çeviren ve depolayan hücreler içerir. Bu hücreler çok yüksek miktarda genişleyebilirler; aslında obez bir insanla normal bir insan arasındaki temel fiziksel fark onların yağ hücrelerinin büyüklüğüdür ki bu da bu hücrelerin içerdiği trigliserid miktarı tarafından belirlenir.

Açlık sırasında bizi canlı tutan uzun dönemli yağ rezervuarıdır. Kısa dönem karbonhidrat rezervuarının içeriğini kullanmaya başladığımızda, yağ hücreleri trigliseridleri yakıta dönüştürmeye başlar ve bu şekilde hücreler bu yakıtları kullanabilir ve kan dolaşımına salabilir. Henüz gördüğümüz gibi, sabah boş bir sindirim sistemi ile uyanırız, beynimiz (aslında bütün merkezi sinir sistemi) karaciğer tarafından salınan glikoz ile yaşamaktadır. Fakat vücudun diğer hücreleri için ne dersiniz? Onlar yağ asitleri ile yaşarlar ve beyinin kullanacağı glikoz konusunda tutumludurlar. Bölüm 3'den hatırlayacağınız gibi, sempatik sinir sistemi temelde depolanmış besinin yıkımı ve kullanılması ile ilişkidir. Sindirim sistemi boşaldığı zaman sempatik aksonları adipoz dokuya bağlayan sempatik aksonların, pankreasın ve adrenal medullanın aktivitesinde artış olur. Bu üç etkinin tamamı (direk nöral uyarılma, glukagon salınımı ve katekolaminlerin salınımı) trigliseridlerin uzun dönem rezervuarlarının gliserol ve yağ asitlerine yıkılmasına yol açar. Bu yağ asitleri beyin hariç vücuttaki tüm hücreler tarafından direk olarak metabolize olur ve glikoza gereksinim duyar. Bu gliserolü açığa çıkarır. Karaciğer gliserolü alır ve glikoza dönüştürür. Bu glikoz da beyin tarafından kullanılabilir.

Vücuttaki hücrelerin kalan kısmının beyne neden bu kadar düşünceli davrandığını ve karaciğerin karbonhidrat rezervuarından salınan ve gliserol yapıları tarafından gelen glikozun neredeyse tamamının beyin tarafından tüketilmesine neden izin verdiklerini sorabilirsiniz. Cevap basittir: insülinin glikozu glikojene dönüştürmeye yol açması dışında çeşitli farklı fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlardan bir tanesi glikozun hücrelere girişini kontrol etmektir. Hücrenin içine alınması için glikozun glikoz taşıyıcıları ile taşınması gerekir-membran içine yerleşmiş olan protein molekülleridir ve transmitter maddelerinin geri alımından sorumlu olanlara benzemektedir. Glikoz taşıyıcıları onların aktivitesini kontrol eden insülin reseptörlerini içerir, sadece insülin bu reseptörlere bağlandığında glikoz hücrenin içine taşınabilir. Ancak, sinir sistemi içindeki hücreler bu kuralın dışındadır. Glikoz taşıyıcıları insülin reseptörlerini içermezler, böylece bu hücreler insülin olmasa bile glikozu absorbe edebilirler.

Şekil 11.10 ve sindirim sistemi boş olduğunda fizyologların metabolizmanın açlık fazı olarak isimlendirdikleri metabolizmaya ilişkin buraya kadar söylediklerimi özetlemektedir. Kan glikoz düzeyinde bir düşme pankreasın insülin salgılamasını durdurur ve glikojen salgılamasını başlatır. İnsülinin yokluğu vücuttaki hücrelerin büyük bir kısmının daha fazla glikoz kullanamayacağı anlamına gelir; bu nedenle kanda bulunan glikozun tamamı merkezi sinir sistemi için rezerve edilir. Glukagonun varlığı ve insülinin yokluğu kısa vadeli karbonhidrat rezervini çekmeye başlar-glikojeni glikoza dönüştürmek için. Glukagonun varlığı ve insülinin yokluğu, sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artması ile beraber, yağ hücrelerini uzun vadeli yağ rezervuarından çekmeye başlar-trigliseridleri yağ asitlerine ve gliserolü yıkmak için. Vücudun büyük bir kısmı karaciğer tarafından glikoza dönüştürülen ve beyin tarafından kullanılan yağ asitleri ve gliserol ile yaşar. Eğer açlık uzarsa proteinler (özellikle kaslarda bulunan protein) aminoasitlere yıkılır. Bunlar merkezi sinir sistemi haricinde bütün vücut tarafından metabolize edilir (Bkz. *Şekil 11.10* ve *MyPsycKit 11.1., Metabolizma*).

Sindirim sisteminde yiyeceğin var olduğu metabolik faza emici faz denir. Şimdi açlık fazını anladığımız için bu faz basit gelecektir. Varsayalım ki, karbonhidratlar, proteinler ve yağlarla dengelenmiş bir yemek yiyoruz. Karbonhidratlar glikoza yıkılmakta ve proteinler amino asitlere yıkılmaktadır. Yağlar basitçe yağ olarak kalmaktadır. Bu üç gıdanın her birini ele alalım.

Açlık fazı: Yiyeceklerin sindirim sisteminden ulaşılabilir olmadığı metabolik faz; bu faz esnasında glikoz, amino asitler ve yağ asitleri glikojen, protein ve yağ dokulardan elde edilir.

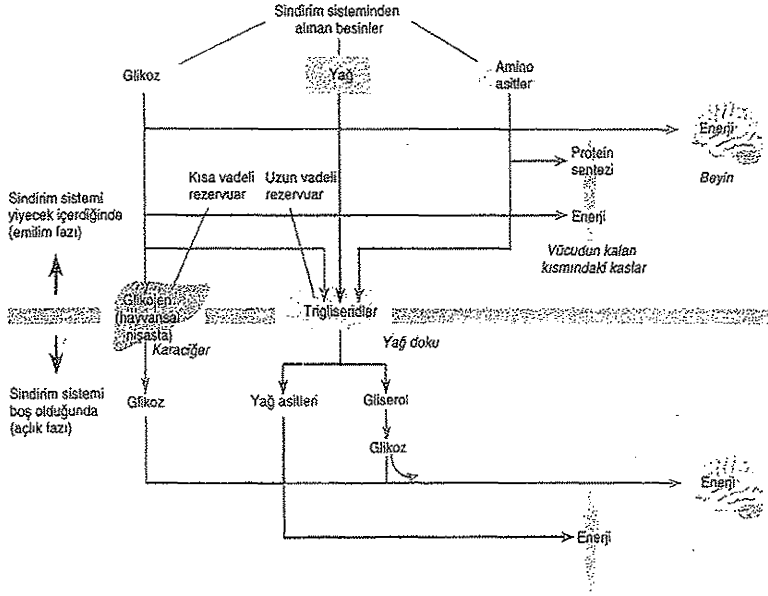
Emici faz: Besinlerin sindirim sisteminden emildiği metabolik faz; bu faz esnasında glikoz ve amino asitler hücreler için temel enerji kaynağını oluşturur ve fazla besinle yağ dokuda trigliserid formunda depolanır.

mypsychkit

Animasyon 11.1
Metabolizma

ŞEKİL 11.10

Metabolizmanın Açlık ve Emilim Fazları Sırasındaki Metabolik Yollar



1. Biz besinleri emmeye başlayınca, kandaki glikoz düzeyi artar. Bu artış sempatik sinir sistemin aktivitesinin düşmesine ve parasempatik sinir sisteminin aktivitesine yol açar ve beyindeki hücreler tarafından belirlenir. Bu değişiklik pankreasa glukagon salgılamayı durdurmasını ve insülin salgılamaya başlamasını söyler. İnsülin vücuttaki tüm hücrelere glikozu yakıt olarak kullanmasına izin verir. Ekstra glikoz kısa vadeli karbonhidrat rezervuarını dolduran glikojene dönüştürülür. Eğer bir miktar glikoz kalırsa, yağa dönüştürülür ve yağ hücreleri tarafından emilir.
2. Sindirim sistemi tarafından elde edilen küçük orandaki amino asitler proteinleri ve peptitleri yapılandırmak için bloklar yapmak için kullanılır; kalanlar yağlara dönüştürülür ve yağ dokuda depolanır.
3. Bu durumda yağlar kullanılmaz; basitçe yağ dokuda depolanır (Bkz. *Şekil 11.10.*).

Ara Özet

Yeme: Metabolizma Hakkındaki Bazı Gerçekler

Metabolizma iki faz içerir. Emilim fazında bağırsaklardan glikoz, amino asit ve yağları alınır. Tüm hücrelerin glikozu metabolize etmesine izin veren insülinin kandaki düzeyi yüksektir. Ayrıca, karaciğer ve kaslar glikozu glikojene dönüştürür, bu da kısa vadeli rezervuarı yeniler. Fazla karbonhidrat ve amino asitler yağlara dönüşür ve yağlar da yağ dokudaki uzun dönemli rezervuara yerleşmiştir.

Açlık fazı sırasında parasempatik sinir sisteminin aktivitesi düşer ve sempatik sinir sisteminin aktivitesi artar. Buna tepki olarak, insülin

seviyesi düşer ve glukagon ve adrenal katekolaminlerin seviyesi artar. Bu olaylar karaciğer glikojeninin gliserol ve yağ asitlerine yıkılabilmesi için glikoz ve trigliseridlere dönüşmesine yol açar. İnsülinin yokluğunda sadece merkezi sinir sistemi kanda ulaşılabilen glikozu kullanabilir; vücudun kalan kısmı ise yağ asitleri ile yaşar. Gliserol karaciğer tarafından glikoza dönüştür ve glikoz da beyin tarafında metabolize edilir.

Yemeyi Ne Başlatır?

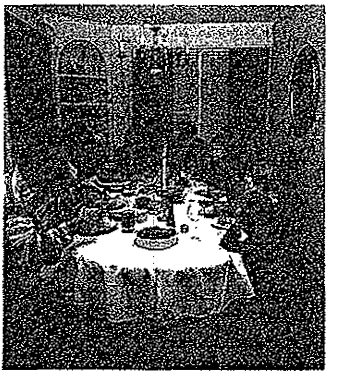
Vücut ağırlığının düzenlenmesi yiyecek alımı ve harcanan enerji arasında bir denge gerektirir. Eğer yakabileceğimizden daha fazla kalori alırsak, kilo alırız. Varsayalım ki, harcadığımız enerji sabit; bu durumda göreli olarak sabit bir vücut ağırlığı elde etmek için iki mekanizmaya gereksinmemiz vardır. Bir mekanizma eğer uzun dönem rezervuarımız tükenmeye başladıysa yeme konusundaki motivasyonumuzu arttırmalıdır ve diğer mekanizma gereksinmemiz olan kaloriden fazlasını almaya başladığımızda bizi sınırlandırmalıdır.

Çevreden Gelen Sinyaller

Atalarımızın çevresi bu düzenleme mekanizmalarının evrimini biçimlendirmiştir. Geçmişte açlık yaşamı aşırı yemekten çok daha fazla tehdit ediyordu. O zamanlar; tekrar yiyecek bulmayacakları korkusu ile bol rezervuarı elde etmek için insanlar aşırı yeme eğilimi içinde idiler. Çünkü sıklıkla aç kalıyorlar ve yiyecek bulamıyorlardı. Açlık veya kıtlık evrimsel mekanizma için avantajlı idi; böylece uzun süreli rezervuardan kayıplar çok çabuk belirleniyor ve yiyecek aramak için güçlü bir şekilde sinyal geliyordu. Doğal ayıklanma mekanizmaları için kilo alınmasının algılanması ve aşırı yeme isteğinin bastırılması çok daha önemsizdi.

Bu bölümün başlığında sunulan sorunun "yemeyi ne başlatır?" cevabı basit değildir. Birçok insana neden yedikleri sorulduğunda acıktıkları için cevabını vereceklerdir. Bu şekilde vücutlarının içinde bir şeylerin yeme isteğine yol açan bir his oluşturduğunu söylerler. Fakat eğer bu doğruysa, vücudun içinde ne olmaktadır? Yiyecek ulaşılabilirken bizi yemeye motive eden etkenler yiyecek kıt olduğunda bizi motive eden etkenlerden oldukça farklıdır. Yiyecek bol olduğunda midemiz ve üst bağırsağımız boş olduğunda yeme eğilimi gösteririz. Bu boşluk açlık sinyali sağlar-beynimize yemeye başlamamızı gerektiğini işaret eden bir mesaj gelir. Yiyeceğin midemizi terk etmesi için geçen zaman bir gündeki yeme öğünlerimizin saptanma örüntülerini destekler görünmektedir. Aynı zamanda, atalarımız şüphesiz bir grup insan için yemek hazırlamayı ve onların aynı zamanda yemesinin en pratik yol olduğunu bulmuşlardır. Modern zamanlarda günlük iş programları da aynı rutini takip etmektedir.

Ghrelin: Mide tarafından salgılanan yemeyi arttıran peptit hormonu; aynı zamanda beyindeki nöronlar tarafından üretilir.



Ne kadar yediğimiz konusunda sadece fizyolojik olanlar değil, sosyal etkenler de etkilidir.

Boş bir mide önemli bir sinyal olmasına rağmen, yemeğin tabaktaki görüntüsü, mutfakta pişen yemeğin kokusu, masada oturan diğer insanların varlığı, ya da "yemek zamanı" sözü gibi pek çok etken yemeyi başlatabilir. Bunları akşama doğru yazıyorum. Akşam için lezzetli bir yemek tahmin ediyorum ve onu yemeyi dört gözle bekliyorum. Özellikle aç hissetmiyorum ama iyi yemeyi seviyorum ve akşam yemeğinden keyif almayı bekliyorum. Kısa vadeli ve uzun vadeli besin depolarım iyi bir biçimde stoklanmış durumda, bu nedenle yeme konusundaki motivasyonum beslenme konusundaki fizyolojik ihtiyaca dayanmayacaktır.

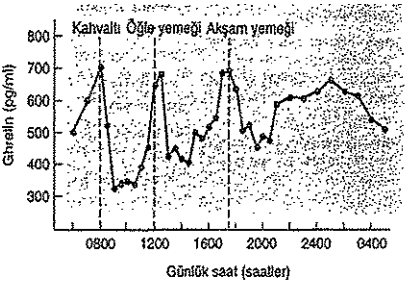
Mideden Gelen Sinyaller

Yukarda gördüğümüz gibi, boş bir mide ve üst bağırsak beyne yemek için bir şeyler bulma zamanının geldiği konusunda önemli sinyaller sağlar. Son zamanlarda araştırmacılar bu sinyale ilişkin bir yolun beyin tarafından iletildiğini bulmuşlardır. Gastrointestinal sistem (özellikle mide) ghrelin adı verilen bir peptit hormon salgılar (Kojima ve

ark., 1999). Ghrelin terimi bu peptitin genellikle Gh olarak kısaltılan büyüme hormonunun salınımı ile ilişkili olduğu gerçeğini yansıtan GH salınımının kısaltmasıdır. Araştırmacılar açlıkla bu peptitin kandaki düzeyinin arttığını ve yemekten sonra azaldığını keşfetmişlerdir. İnsanlarda bu peptitin yemenin başlatılması ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Ghrelin kan düzeyleri her yemekten az önce artar (Bkz. *Şekil 11.11.*). Ghrelin yiyecek alımındaki en önemli uyarandır ve yemek hakkındaki düşünceleri dahi uyarır. Schmid ve ark. (2005) tek bir ghrelin intravenöz enjeksiyon edilen normal katılımcılarda sadece iştahı açmamış, aynı zamanda katılımcıların yemeyi sevdikleri yiyecek imajlarını da başlatmıştır. Deri altı enjeksiyon ya da laboratuvar hayvanlarının serebral karıncığın içine ghrelin infüzyonu yiyecek alımının artmasından dolayı kilo alımına yol açmış ve yağların metabolizmasını düşürmüştür (Tschöp, Smiley, ve Heiman, 2000; Ariyasu ve ark., 2001; Bagnasco ve ark., 2003).

ŞEKİL 11.11

İnsanın Kan Plazmasındaki Ghrelin Düzeyi: Grafik her yemekten önce bu peptitte olan artış düzeyini göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S. ve ark. *Diabetes*, 2001, *50*, 1714–1719.

Ghrelin salınımını ne kontrol eder? Bu hormonun baskılanması hayvan yediğinde ya da bir deneyci hayvanın midesine yemek aşılandığında gerçekleşir. Kana besin enjeksiyonu ghrelin salınımını baskılamaz, bu yüzden hormonun salınımı kandaki besinlerin ulaşılabilirliği değil, sindirim sisteminin içindekiler tarafından kontrol edilir (Schaller ve ark., 2003). Aslında, küçük sindirimin –duodenum– üst kısmına yiyecek girişi ghrelin salgısını baskılar (Overduin ve ark., 2004). Yani, ghrelini mide salgılamasına rağmen, bu hormonunun salınımı midenin kendisinde değil, küçük sindirimin üst kısmındaki reseptörler tarafından kontrol ediliyor görünmektedir (eğer duodenumun orijinal Yunanca ismi ile ilgiyseniz bu *dodekadaktulon* ya da "on iki parmak" uzunluğudur. Daha kesin biçimde, duodenum on iki parmak genişliğinde uzundur).

Ghrelin kısa vadeli açlık sinyali olmasına rağmen, açık bir biçimde tek etken değildir. Örneğin, başarılı gastrik baypas cerrahi olanların neredeyse kanlarındaki ghrelin düzeyi önemsiz düzeydedir. Daha az yemelerine ve kilo kaybetmelerine karşın kesinlikle yemek yemeyi durdurmazlar. Ayrıca, ghrelin genine ya da ghrelin reseptörüne karşı hedeflenmiş mutasyona uğramış farelerin gıda alımları ve vücut ağırlıkları normaldir (Sun, Ahmed ve Smith, 2003; Sun ve ark., 2004). Ancak, Zigman ve ark. (2005) normal fareler lezzetli yüksek yağlı diyetle beslendiğinde bu durumun obeziteye yol açtığını ancak mutasyonun bu fareleri aşırı yemekten ve kilo almaktan koruduğunu bulmuşlardır. Böylece, alternatif mekanizmalar beslenmeyi başlatabilir ve yemeye verilen hayati önem şaşırtıcı değildir. Aslında, beslenme davranışı konusundaki araştırmaları karmaşık hale getiren gereğinden fazla olan sistemlerin varlığıdır.

Metabolik Sinyaller

Çoğu zaman yemeğe daha önceki yemekten birkaç saat sonra başlarız, bu yüzden beslenme rezervuarlarımız nadiren ciddi bir ikmal gereksinmesi içindedir. Ancak, birkaç yemek atladığımızda muhtemelen uzun vadeli rezervuarlarımızdan besin kaybettiğimizi işaret eden fizyolojik sinyallerimiz yüzünden daha fazla ve daha fazla acıkırız. Yemekten sonra zaman geçtikten sonra vücudumuzdaki besin düzeyine ne olur? Bu bölümde daha önce öğrendiğiniz gibi metabolizmanın emici fazı sırasında sindirim sistemi tarafından emilen yiyeceklerle ile yaşarız. Bundan sonra beslenme rezervuarlarımızdan çekmeye başlarız: Beyin glikozla yaşar ve vücudun kalan kısmı ise yağlı asitlerle yaşar. Vücudun metabolik hücrelerinin ihtiyaçları karşılandığı halde uzun vadeli rezervuarımızdan yakıt alırız– depolamak yerine geri alım yaparız. Açık bir biçimde şimdi gelecek yemek için düşünme zamanıdır.

Kandaki glikoz düzeyindeki düşme (hipoglisemi olarak bilinen durum) açlık için güçlü bir uyarıcıdır. Hipoglisemi hayvana bol gliserin enjekte edilerek deneysel olarak yaratılabilir, bu da karaciğerdeki hücrelerin, kasların, yağ dokunun glikoz almasına ve

Duodenum: Küçük sindirimin ilk bölümü, mideye direk olarak bağlıdır.

Glukoprivasyon: Hücreler için ulaşılabilir olan glikoz seviyesindeki dramatik düşme; kandaki glikoz düzeyindeki düşmeden ya da glikoz metabolizmasını baskılayan ilaçlardan kaynaklanabilir.

Lipoprivasyon: Hücreler için ulaşılabilir olan yağlı asitlerde olan dramatik düşme; çoğunlukla yağlı asit metabolizmasını baskılayan ilaçlardan kaynaklanır.

Hepatik portal damar: Sindirim sisteminden karaciğere kanı taşıyan damar.

bunu depolamasına neden olur. Hücreleri aynı zamanda hayvana glikoz metabolizmasına müdahale eden ilaç enjekte ederek glikozdan yoksun bırakabiliriz. Bu uygulamaların hepsi **glukoprivasyona** yol açar; yani, hücreleri glikoz ve glukoprivasyondan yoksun bırakır, her durumda yemeyi uyarır. Yağ asitlerinden yoksun bırakarak **lipoprivasyona** ve açlığa yol açar. Daha net olarak, bu sürece müdahale eden ilaç enjeksiyonu yolu ile yağlı asitleri metabolize etme yeteneğinden yoksun bırakılırlar.

Metabolik yakıtların düzeyini denetleyen algılayıcıların doğası nedir ve bu algılayıcılar nerede konumlanmışlardır? Bu zamana kadar bulunan kanıtlar iki algılayıcı takımı olduğunu göstermektedir: birisi beyinde ve diğeri de karaciğerde konumlanmıştır.

İlk önce karaciğerdeki algılayıcıları gözden geçirelim. Novin, Vander Weele ve Rezek (1973) tarafından yapılan bir çalışmaya göre karaciğerdeki algılayıcılar glikoprivik açlığı uyarabilmekte ve bu nöronlar besinden yoksun kalırlarsa yemeye sebep olabilmektedirler. Araştırmacılar **hepatik portal damara** 2-DG aşılamışlardır. Bu damar kanı bağırsaklardan karaciğere getirir, böylece, bu damara yapılan ilaç enjeksiyonu (bir *intraportal* aşılama) onu direk olarak karaciğere getirir (Bkz. *Şekil 11.12.*). Araştırmacılar glikoz metabolizması ile hepatik portal damara müdahale eden bir ilaç verdiklerinde, hayvanın aniden yemeye başladığını buldular. Beyin ve karaciğeri bağlayan vagus sinirini kestiklerinde, zerk edilen ilaç *'yemeyi başlatmamıştır'*. Yani, beyin yeme sinyalini vagus siniri aracılığıyla almaktadır.

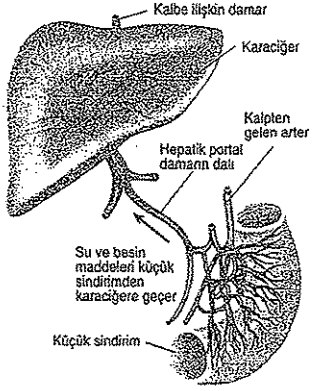
Şimdi beynin kendi besin algılayıcılarını gösteren bazı kanıtlara bakalım. Beyin sadece glikoz kullanabildiği için, bu algılayıcılar da sadece glukoprivasyona tepki vereceklerdir ve gerçekten de öyle yaparlar. Ritter, Dinh ve Zhang (2000) medullanın içine glikoz metabolizması ile müdahale eden ilaç enjeksiyonunun yemeyi teşvik ettiğini bulmuşlardır. Yiyecek alımının kontrolünde medullanın rolü bu ünitenin ilerleyen bölümlerinde tartışılmaktadır.

Lipoprivik açlık karaciğerdeki reseptörler tarafından uyarılır görünmektedir. Ritter ve Taylor (1990), lipoprivik açlığı uyarmış ve vagus sinirini kesmenin açlığı kaldırdığını bulmuşlardır. Böylece, karaciğer glikoz ya da yağlı asitlere (glukoprivasyon ya da lipoprivasyon) ulaşılabilirliği belirleyen reseptörleri içeriyor görünmektedir ve bu bilgiyi vagus siniri aracılığı ile beyne göndermektedir (Friedman, Horn ve Ji, 2005).

Özet olarak: Beyin kanın içinde-beyin sınırı- glikoza (tek yakıtı) ulaşılabilirliği belirleyen algılayıcılar içerir ve karaciğer kanın dışında-beyin sınırının- besinin (glikoz ve yağlı asitler) ulaşılabilirliğini denetleyen algılayıcılar içerir (Bkz. *Şekil 11.13.*).

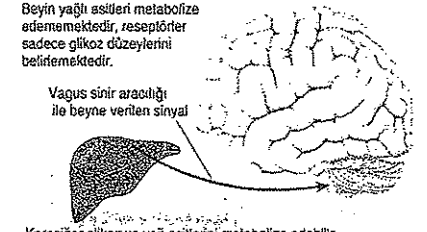
ŞEKİL 11.12

Karaciğere Ait Portalın Kan Kaynağı: Bu kan kaynağı aracılığı ile karaciğer su, mineraller ve besinleri sindirim sisteminden alır.



ŞEKİL 11.13

Besin Reseptörleri: Şekil açlık sinyallerinden sorumlu olan besin reseptörlerinin muhtemel yerleşimlerini göstermektedir.



Ara Özet

Yemeyi Ne Başlatır?

Çevresel ve fizyolojik pek çok uyaran yemeyi başlatabilir. Doğal ayıklanma bize yemeyi teşvik eden birçok güçlü mekanizma bağışlamış ancak aşırı yeme ve kilo alma konusunda ise daha zayıf mekanizmaları bağışlamıştır. Yeme ile ilişkili olan uyaranlar-örneğin öğle yemeğinin geldiğini gösteren saatler, yiyeceğin görüntüsü ya da kokusu ya da boş bir mide açlığı arttırır. Mide taralından salgılanan bir peptit hormonu olan ghrelin mide ve üst bağırsak boş olduğunda salgılanır ve yiyecek alımının en önemli uyarıcılarındandır.

Glikoz ve yağlı asit metabolizmalarının ketleyicilerine ilişkin yapılan çalışmalar, bu besinlerin her ikisinin de düşük dozunun açlıkla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır, hayvan hem glukoprivasyon hem de lipoprivasyona tepki olarak yiyecektir. Bu sinyaller sadece birkaç yemek kaçırıldıktan sonra bile normal olarak vardırlar. Karaciğerdeki reseptörler hem glukoprivasyon hem de lipoprivasyonu denetler ve bu bilgiyi vagus sinirinin algılayıcı aksonları aracılığı ile beyne iletir. Glukoprivik yeme aynı zamanda medulladaki glikoz metabolizmasına müdahale edilerek de uyarılabilir, böylece beyin sapı kendi glikoz-duyarlı belirleyicilerini içerir.

Yemeyi Ne Durdurur?

İki temel tokluk sinyali vardır-yemeyi durduran sinyaller. Kısa vadeli tokluk sinyalleri yemeğin sindirilmesinden çok önce belirli bir yemeğin yenmesinin ivedi etkilerinden kaynaklanır. Bu sinyalleri araştırmak için sindirilmiş yiyeceğin geçtiği yolu takip edeceğiz: mide, ince bağırsak ve karaciğer. Bütün bu yerleşimler yemeğin yendiğini ve emilime doğru ilerlendiği konusunda potansiyel olarak beyne işaret sağlar. Uzun dönemli tokluk sinyalleri uzun dönemli besin rezervuarını içeren yağ dokuda ortaya çıkar. Bu sinyaller belirli bir yemeğin başını ve sonunu kontrol etmez, ancak uzun vadede beyin mekanizmalarının açlığa duyarlılığını ve aldığı tokluk sinyallerini düzenleyerek uzun vadede alınan kaloriyi kontrol ederek aslında bunu yapar.

Mideyle İlgili Etkenler

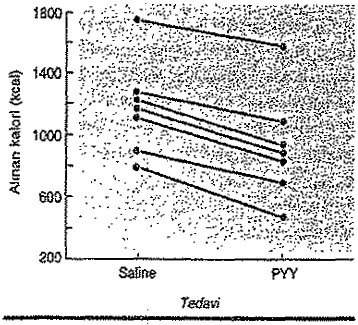
Mide açıkça besinlerin varlığını belirleyebilen reseptörler içerir. Deutsch ve Gonzalez (1980) istediği her şeyi henüz yemiş olan bir farenin midesinden yiyeceği çıkardıklarında –araştırmacıların çıkan yiyeceği besleyici olmayan tuzlu çözelti ile değiştirmelerine rağmen– hayvanın hızlı bir biçimde çıkarılan yiyecek kadar yerine yiyecek yediğini bulmuşlardır. Açık bir biçimde fareler bunu basitçe midelerindeki yiyeceğin yoğunluğunu ölçerek yapmamışlardır, çünkü zerk edilen tuzlu çözelti ile kandırılamamışlardır. Elbette bu çalışma sadece midenin besin reseptörleri içerdiğini gösterir; bağırsaklarda da algılayıcıların olmadığını kanıtlamaz.

Bağırsaklarla İlgili Etkenler

Gerçekten bağırsaklar da besin algılayıcıları içerir. Farelerle yapılan çalışmalar on iki parmak bağırsağından çıkan afferent (merkeze getirici) aksonların glikoz, amino asit ve yağlı asitlere karşı duyarlı olduğunu göstermektedir (Ritter, Brener ve Yox, 1992). Aslında on iki parmak bağırsağındaki bazı kemoreseptörler aynı zamanda dilde de bulunur. Bu aksonlar beyne tokluk sinyali iletebilir. Feinle, Grundy ve Read (1997) insanların ince, esnek bir tüpün sonuna bağlanmış şişme bir torbayı yutmalarını sağladılar. Mide ve on iki parmak bağırsakları boş olduğunda, katılımcılar torba şişip mideyi doldurduğunda kendilerini basitçe şişmiş olarak

ŞEKİL 11.14

PYY'nin Açlık Üzerindeki Etkisi: Grafik insanların 90 dakika (kilokalori olarak) serum fizyolojik ya da PYY intarvenoz infuzyonu aldıktan 30 dakika sonra açık büfe bir yemekte yenen yiyecek miktarını göstermektedir. Her katılımcıdan çıkan veri noktaları düz çizgilerle bağlanmıştır.



Kaynak: Batterham, R.L., Ffytche, D.H., Rosenthal, J.M. ve ark. Nature, 2007, 450, 106–109.

hissettiklerini bildirdiler. Ancak, torba şişken yağlar ya da karbonhidratlar on iki parmak bağırsaklarına zerk edildiğinde insanlar yemek yedikten sonra hissedilen doluluğu hissettiklerini bildirmişlerdir. Bunun için, mide ve bağırsağa ait tokluk etkenleri etkileşebilir. Normal yemeğimizi bitirmemizle beraber midelerimiz dolduğu ve küçük miktarda besin de on iki parmak bağırsakları tarafından alındığı için bu durum şaşırtıcı değildir.

Yiyecek mideye ulaştığında, hidroklorik asit ve proteinleri aminoasit bileşenlerine yıkan bir enzim olan pepsin ile karışır. Sindirim devam ettikçe, yemek kademeli olarak mideden on iki parmak bağırsağının içine gider. Burada yiyecek sindirim sürecini oluşturan safra ve pankreatik enzimlerle karışır. On iki parmak bağırsağı kolesistokilin (CCK) olarak isimlendirilen peptit hormonu salgılayarak midenin boşluk derecesini kontrol eder. Bu hormon ismini gallbadder (choleyst) daralmaya yol açmamasından duodenuma safra enjekte etmesinden alır (safra yağları küçük parçalara ayırır böylece bağırsaklar tarafından emilebilirler). CCK, on iki parmak bağırsaklarının duvarındaki reseptörler tarafından belirlenen yağların varlığına tepki olarak salgılanır. Gallbalderin daralmasını uyarır, CCK midenin onikiparmak bağırsağına açıldığı deliğe baskı yapmasına (pilorus'un) mide kasılmalarını sınırlandırır böylece, midenin on iki parmak bağırsağına daha fazla yiyecek vermesini sağlar.

Açık bir biçimde CCK'nın kandaki düzeyi on iki parmak bağırsağının mideden aldığı besinin (çoğunlukla yağların) miktarı ile ilişkilidir. Yani, bu hormon on iki parmak bağırsağının mideden yiyecek almakta olduğunu mesajını vererek beyne potansiyel olarak tokluk sinyali sağlayabilir. Bir çok araştırma CCK, enjeksiyonlarının yemeyi bastırdığını ortaya koymuştur (Gibbs, Young, ve Smith, 1973; Smith, Gibbs ve Kulkosky, 1982). CCK, beyin üzerinde direk olarak etkili değildir, gerçekte mide ve on iki parmak bağırsağının kesişim noktasındaki reseptörler üzerinde etkilidir (Moran ve ark., 1989).

Araştırmacılar ek bir tokluk sinyali sağlayan sindirim sistemindeki hücreler tarafından üretilen başka bir kimyasal keşfetmişlerdir. Bu kimyasal peptit YY_{3-36} (onu PYY olarak isimlendirelim) yemekten sonra henüz sindirilen kalori miktarına oranlı olarak salgılanır (Pedersen-Bjergaard ve ark., 1996). Sadece PYY'ye neden olan besinler için salgılanacaktır, bol miktarda su içmenin hiçbir etkisi olmaz. PYY enjeksiyonları anlamlı bir biçimde insan ve fareler dahil olmak üzere çeşitli türler tarafından yenen yemeğin miktarını düşürmüştür (Batterham arkadaşları, 2002, 2007). (Bkz. *Şekil 11.14.*).

Karaciğere İlişkin Etkenler

Mide ve on iki parmak bağırsağı tarafından oluşturulan tokluk kestirilebilir; yani bu etkenler yiyeceğin sindirim sisteminde olacağını ve emildiğinde açlığa yol açan sistem değişkenlerini yenileyeceğini yordamaktadırlar. Besinler bağırsaklar tarafından emilinceye kadar hücreleri beslemek ve vücudun besin rezervuarını yenilemek için kullanılamaz. Tokluğun son aşaması yiyeceğin nihayet bağırsaklar tarafından alındığının öğrenen ilk organ olan karaciğerde gerçekleşiyor görünmektedir.

Karaciğerdeki yiyecek detektörlerinin tokluk konusunda rol oynadığını gösteren kanıtlar çeşitli kaynaklardan gelmektedir. Örneğin, Tordoff ve Friedman (1988) hepatik portal damara az miktarda iki besini- glikoz ve früktoz, zerk etmişlerdir. Kullandıkları miktarlar bir yemek sindirildiğinde oluşan miktara benzerdir. Zerk edilenler karaciğeri "doldurmuştur"; her iki besin de farelerin yediği yiyecek miktarını azaltmıştır. Früktoz kanı geçememiştir-beyin sınırı ve vücudun kalan kısmındaki hücreler tarafında oldukça zayıf bir biçimde metabolize edilmiştir, ancak karaciğer tarafından metabolize edilmeye hazırdır. Sonuçta, bu besinden gelen

Kolesistokinin (CCK): On iki parmak bağırsağı tarafından salınan ve mideyle ilgili hareketliliği düzenleyen ve safra kesesinin büzülmesine yol açan ve beyne vagus siniri ile tokluk sinyali gönderdiği görünen bir hormon.

Peptit YY_{3-36} (PYY): Yemekten sonra yenen yemeğin miktarı ile orantılı olarak gastrointestinal sistem tarafından salgılanan bir peptit.

sinyal karaciğerde oluşur. Bu sonuçlar güçlü bir biçimde karaciğer bağırsaklardan yiyecekleri aldığında, beyne tokluğu oluşturan sinyal gönderdiğini önermektedir. Daha net bir biçimde, sinyal mide ve üst bağırsak tarafından çoktan başlatılmış olan tokluk sinyallerini devam ettirir.

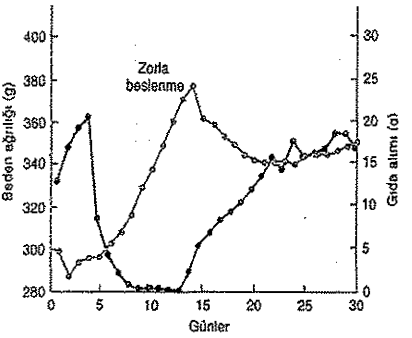
İnsülin

Hatırlayacağınız gibi, metabolizmanın emilim aşamasına kandaki artmış insülin seviyesi eşlik eder. İnsülin beyinden ziyade organların glikozu metabolize etmelerine izin verir ve besinlerin trigliseridlere dönüşerek yağ dokuların içine girmelerini destekler. Hatırlayacağınız gibi beyindeki hücreler glikozu metabolize etmek için insüline ihtiyaç duymazlar. Bütün bunlara rağmen beyin insülin reseptörleri içerir (Unger ve ark., 1989). Bu reseptörler neye hizmet eder? Cevap onların beyne vücudun muhtemelen metabolizmanın emilme fazında olduğunu söyleyen kanda mevcut olan insülini denetler göründüğüdür. Böylece insülin tokluk sinyali olarak hizmet verebilir.

İnsülin bir peptittir ve normal olarak beyne özgü değildir. Ancak, bir taşıma mekanizması onu kana taşır-beyin sınırı ve açlık ve tokluğun düzenlenmesi ile ilişkili olan hipotalamustaki nöronlara ulaşır. Üçüncü ventriküle insülin zerk edilmesi yemeyi ketler ve vücut ağırlığında bir kayba yol açar (Woods ve ark., 1979). Ayrıca, Brüning ve ark. (2000) farelerde beyindeki insülin reseptörlerinin sentezini vücudun diğer bölgelerindeki üretimini etkilemeksizin bloke eden bir mutasyon hazırladılar. Fareler, tokluğu oluşturan etkenlerden bir tanesi yok olduğunda, özellikle lezzetli ve yüksek yağlı yiyeceklerle beslendiklerinde beklenebileceği gibi obez hale geldiler.

ŞEKİL 11.15

Zorla Beslemenin Etkileri: Sıçanlar normal yiyecek alımlarından aşırı bir biçimde beslendikten sonra zorla besleme sırasındaki gıda alımı sonrasında yiyecek alımı düştü ve vücut ağırlıkları normale döndüğünde düzeldi.



Uyarlanan kaynak: Wilson, B. E., Meyer, G. E., Cleveland, J. C., ve Weigle, D. S. *American Journal of Physiology*, 1990, *259*, R1148–R1155.

Uzun Dönemli Tokluk: Yağ Dokudan Gelen Sinyaller

Bu noktaya kadar tek bir yemekten sonra ortaya çıkan kısa vadeli tokluk etkenlerini tartışmamıza rağmen pek çok insan için vücut ağırlığı uzun vadeli bir temelde düzenleniyor görünmektedir. Eğer bir hayvan zorla beslenirse ve böylece normalden daha şişman bir hale gelir. Ancak, fareye müdahale edilmeden istediği gibi yemesine izin verildiği zaman yiyecek alımı azalacak ve kilosu normale dönecektir (Wilson ve ark., 1990) (Bkz. *Şekil 11.15.*). Benzer çalışmalar bir hayvanın yüksek kalorili ya da düşük kalorili yiyecek verildiğinde hayvanın yiyecek alımını uygun bir şekilde düzenlediğini göstermiştir ve hayvana eğer vücut ağırlığını düşüren bir diyet uygulanırsa, kısa vadeli tokluk etkenleri daha az etkili hale gelir (Cabanac ve Lafrance, 1991). Böylece uzun vadeli besin rezervuarından gelen sinyaller beynin açlık sinyallerine ya da kısa vadeli tokluk sinyallerine olan hassasiyetini değiştirebilir.

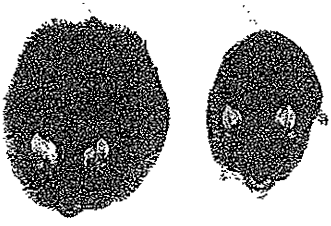
Birçok organizmanın vücut ağırlığını göreli olarak istikrarlı kalmasına izin veren sistem değişkeni tam olarak nedir? Yüksek olasılıkla vücut ağırlığının kendi kendini düzenlemesi gibi bir durum yoktur; bu değişken için, ayak tabanlarımızdaki ya da (oturanlarımız için) ya da kalçalarımızdaki derideki detektörler ölçülmelidir. Daha yüksek bir olasılık vücut yağıyla ilgili bazı değişkenler tarafından düzenlenmektedir. Obez ve obez olmayan insanlar arasındaki temel fark yağ dokuda depolanmış olan yağ miktarıdır. Belki de yağ doku beyne orada ne kadar yağ olduğuna ilişkin sinyal gönderir.

Yağ dokudan gelen uzun dönem tokluk sinyalinin keşfi, genetik olarak obez farelerle yıllarca yapılan zahmetli çalışmaların sonucunda keşfedilmiştir. Ob farenin

Ob fare: Obezitesi ve düşük metabolik hızı leptin üretimini engelleyen mutasyondan kaynaklanan deforme edilmiş-zorlanmış bir fare.

ŞEKİL 11.16

Leptinin Farelerdeki Obezite Üzerindeki Etkileri: Ob (obezliğe) zorlanmış farelerden sol taraftaki tedavi edilmemiştir, sağ taraftaki ise günlük leptin enjeksiyonları almıştır.



Fotoğraf; Dr. J. Sholtis'in izni ile; The Rockefeller University. Copyright © 1995 Amgen, Inc.

(zorlanma-deformasyon bu şekilde isimlendirildi) düşük metabolizması vardır, aşırı yer ve aşırı derecede yağ alır. Yetişkinlikte pek çok insanda olduğu gibi diyabet geliştirir. Çeşitli laboratuvarlardaki araştırmacılar obezitenin nedeninin keşfedildiğini bildirmişlerdir (Campfield ve ark.; Halaas ve ark., 1995; Pelleymounter ve ark., 1995). OB olarak isimlendirilen belirli bir gen leptin olarak isimlendirilen bir peptit oluşturur (zayıf "thin" Yunanca leptostan gelir). Leptin normal olarak iyi beslenmiş yağ hücreleri tarafından salgılanır. Genetik mutasyon nedeniyle ob farelerin yağ hücreleri leptin üretmeleri mümkün olmamaktadır.

Anti obezite hormonu olarak hareket eden leptinin metobolizma ve yeme üzerinde derin etkileri vardır. OB farelere günlük olarak leptin enjekte edildiğinde, metabolik hızları artmakta, vücut ısıları artmakta, daha aktif olmakta ve daha az yemektedirler. Sonuç olarak, ağırlıkları normale dönmektedir. Şekil 11.6 tedavi edilmemiş bir ob fareyi ve leptin enjeksiyonları almış bir ob fareyi göstermektedir (Bkz. *Şekil 11.16.*).

Ara Özet

Yemeyi Ne Durdurur?

Kısa vadeli tokluk sinyalleri yemeğin miktarını kontrol eder. Bu sinyaller mideye giren yiyecek ile aktive olan mide etkenlerden gelen geri bildirimi, mideden on iki parmak bağırsağına giden yiyeceğini geçişi tarafından aktive edilen bağırsağa dair etkenleri ve hepatik portal arter tarafından taşınmış olan kandaki yeni sindirilmiş besinlerin varlığı ile aktive olan karaciğere ait etkenleri içerirler.

Mideden gelen sinyaller oradaki yiyeceğin yoğunluğu ve kimyasal doğasına ilişkin bilgiyi içerir. Bağırsaktan gelen başka bir tokluk sinyali de mideden yiyecek aldığı zaman on iki parmak bağırsağı tarafından salgılanan CCK tarafından sağlanır. Bağırsaklar tarafından yemekten sonra salgılanan bir peptit olan PYY de bir tokluk sinyali olarak hareket eder. Başka bir tokluk sinyali de hepatik portal damar aracılığı ile bağırsaklardan alınan besinleri algılayan karaciğerden gelir. Son olarak, kandaki insülin düzeyindeki ilmik yükseklik, metabolizmanın emilim fazı ile bağlantılıdır ve beyne tokluk sinyali sağlar.

Yağ dokusundan gelen sinyaller açık bir biçimde kısa vadeli açlık ve tokluk sinyallerinin etkililiğini değiştirerek uzun vadeli bazda yiyecek alımını etkiler. Zorla beslenme tokluğa yol açar ve açlık onu keller. OB fareler üzerinde yapılan çalışmalar iyi beslenmiş yağ doku tarafından salgılanan ve hayvan metabolik hızını arttıran ve yiyecek alımını azaltan bir peptit hormonu olan leptinin keşfedilmesine yol açmıştır.

Düşündüren Sorular

1. *Açlığı nahoş buluyor musunuz? Ben çoğunlukla sevdiğim bir yiyecek* için beklediğimde nahoş buluyorum, yemekten çok fazla keyif almayacağımı düşündüğümde ise açlığı çok umursamıyorum- ama yemeden günlerce asla duramam.
2. Motivasyon ve pekiştirmeye ilişkin dürtü azalması hipotezi dürtülerin olumsuz ve doyumun keyifli olduğunu söyler. Açık bir biçimde açlığı tatmin etmek keyiflidir ama tokluk nasıldır? Hangisini tercih edersiniz, açken yemek yemeyi mi yoksa tamamen dolu hissettikten sonra mı?

Beyin Mekanizmaları

Her ne kadar açlık ve tokluk sinyallerinin kökeni, sindirim sistemi ve vücudun besin rezervuarları ise de, bu sinyallerin hedefi beyindir. Bu bölüm yiyecek alımını ve metabolizmasını düzenleyen beyin mekanizmalarına ilişin bazı araştırmaları ele almaktadır.

Leptin: Yağ doku tarafından salgılanan bir hormon; temelde kavisli çekirdekte NPY-salgılayan nöronları kontrol ederek yiyecek alımını azaltır ve metabolik hızı arttırır

Beyin Sapı

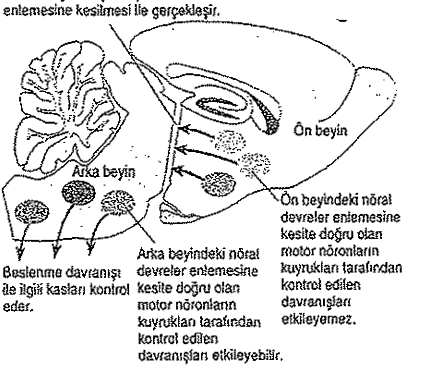
Sindirim davranışlarımız evrimsel (filogenetik) olarak eskidir, bütün atalarımız yemiş ve içmişlerdir ya da ölmüşlerdir. Bu nedenle temel sindirim davranışları

olan çiğneme ve uyuma evrimsel olarak eski zamanlardan kalma beyin devreleri tarafından programlanır. Gerçekten diensefal ve orta beyinleri ayrılmış farelerle yapılan çalışmalar da bu davranışların ortaya çıktığını göstermektedir (Norgren ve Grill, 1982; Flynn ve Grill, 1983; Grill ve Kaplan, 1990). Desebrasyon, beyin sapındaki motor nöronları ve spinal kordu normal olarak onları kontrol eden serebral hemisferdeki (serabral korteks ve bazal ganglia gibi) birbirinden ayırır. Ayrık beyinli (desebrate) hayvanların ortaya koyduğu tek davranışlar beyin sapında yerleşmiş olan nöral devreler tarafından kontrol edilenlerdir (Bkz. *Şekil 11.7*).

Ayrık beyinli (desebrate) fareler yiyeceğin yanına yaklaşamaz ve yiyemez; araştırmacılar yiyeceği sıvı halde ağızlarının içine yerleştirmelidirler. Ayrık beyinli fareler farklı tatları birbirinden ayırt edebilirler, tatlı ya da biraz tuzlu olanları içer ve yutarlar, acı olanları ise tükürürler. Hatta tokluk ve açlık sinyallerine tepki verirler. 24 saat gıdadan yoksun kaldıklarında daha fazla sakoroz (şekerli) su içereler ve midelerine önceden direk olarak sakoroz enjekte edildiği durumda daha az içerler. Glukoprivasyon durumuna tepki olarak da yerler. Bu araştırmalar beyin sapının açlık ve tokluk sinyallerini belirleyen ve en azından yiyecek alımının bazı kısımlarını kontrol eden nöral devreleri içerdiğini göstermektedir.

ŞEKİL 11.7

Desebrasyon: Ön beyni arka beyinden ayıran operasyon. Böylece, beslenme davranışı ile ilgili kaslar sadece arka beyin mekanizmaları ile kontrol edilir.



Medullanın iki bölgesi, *postrema alanı* ve *tek çekirdek sistemi* (AP/NST olarak ileride isimlendirilecek): Tada ilişkin bilgiyi dilden alır. Ayrıca iç organlardan; mideden, on iki parmak bağırsağından ve karaciğerdeki detektörlerden gelen bilgileri alır. Buna ek olarak bölge beynin kendi yakıtı olan glikoza duyarlı detektör kümelerini de içerir. Bütün bu bilgi yeme ve metabolizmanın kontrolü ile daha direk olarak ilgili olan ön beynin bölgelerine aktarılır. Kanıtlar açlığı oluşturan olayların AP/NST'deki nöronların aktivitesini arttırdığını göstermektedir. Aynı zamanda, bu bölgedeki lezyonlar hem glukoprivik hem de lipoprivik beslenmeyi durdurmaktadır (Ritter ve Taylor, 1990; Ritter, Dinh ve Friedman, 1994).

Hipotalamus

1940'larda ve 1950'lerde yapılan keşifler beslenme davranışı ile ilgilenen araştırmacıların dikkatini hipotalamusun iki bölgesine yoğunlaştırdı: Lateral (yan/yanal) alan ve ventromedial (alt orta) alan. Uzun zamandır araştırmacılar bu iki alanın açlık ve tokluğu kontrol ettiğine inanmaktadırlar, sırasıyla biri hızlandıran diğeri ise durdurandır. Temel olarak bulgular şunlardı: lateral (yan) hipotalamus hasar gördükten sonra hayvanlar yemeyi ve içmeyi durdurmuşlardır Anand ve Brobeck, 1951; Teitelbaum ve Stellar, 1954). Aynı bölgenin elektriksel uyarımı ise yeme, içme ya da her iki davranışı ortaya çıkarmıştır. Tam tersine ventromedial (alt orta) hipotalamustaki lezyonlar aşırı şişmanlık, obeziteye yol açmış oysa elektriksel uyarılma yemeyi baskılamıştır (Hetherington ve Ranson, 1942).

Açlıktaki Rolü

Geçen on yıldaki araştırmalar hipotalamustaki nöronlar tarafından oluşturulan çeşitli peptitlerin beslenme ve metabolizmanın kontrolünde özel bir rol oynadığını göstermektedir (Arora ve Anubhuti, 2006). Bu peptitlerden iki tanesi lateral hipotalamustaki nöronlar tarafından üretilen **melanin-konsantre hormonu (MCH)** ve **oreksin** açlığı uyarır ve metabolik hızı düşürür, böylece vücudun enerji depolarını yükseltir ve korur.

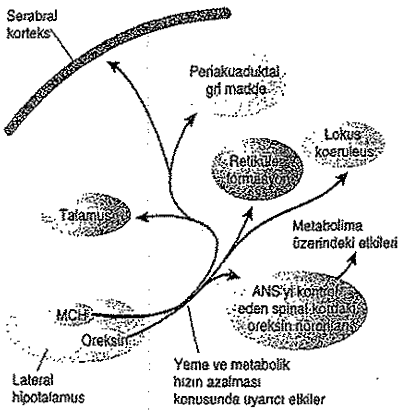
Desebrasyon: Beyin sapını kesen cerrahi bir yöntem; arka beyni ön beyinden ayırır.

Melanin-konsantre hormonu (MCH): Lateral hipotalamik nöronların sistemi içinde bulunan ve iştahı uyaran ve metabolik hızı düşüren iki peptit nörotransmitterden biri.

Oreksin: Lateral hipotalamik nöronların sistemi içinde bulunan ve iştahı uyaran ve metabolik hızı düşüren iki peptit nörotransmitterden biri. Aynı zamanda hipokretin olarak da isimlendirilir.

ŞEKİL 11.18

Beyindeki Besleme Devreleri: Bu şematik diyagram lateral hipotalamusun MCH nöronlarının ve oreksin nöronlarının bağlantılarını göstermektedir.



Melanin konsantre edici hormon ismini balık ve diğer memeli olmayan omurgalıların deri pigmentasyonlarındaki değişiklikleri düzenlemesindeki rolünden almıştır (Kawauchi ve ark., 1983). Memeliler nörotransmittere hizmet eder. Oreksin (Yunanca *orexiden* gelir, "istek, iştah") Sakurai ve ark. (1998) tarafından keşfedilmiştir. Bu peptit aynı zamanda *hipokretin* olarak da bilinir). Bölüm 8 de görmüş olduğumuz gibi oreksin salgılayan nöronların dejenerasyonu narkopleksiden sorumludur. Orada derlenmiş olan kanıtlar, "beynin uyumasında" rol oynadığını göstermektedir-uyanıklık durumundaki uyandırıcı düğme.

Araştırmacılar MCH ve oreksini *oreksigen*-iştah tetikleyen kimyasallar-olarak isimlendirirler. Lateral ventriküllere ya da beyindeki çeşitli bölgelere bu peptitlerden birinin enjekte edilmesi yemeyi tetikler. Eğer sıçanlar yiyecekten yoksun bırakılırsa, MCH ve lateral hipotalamustaki oreksin üretimi artar (Qu ve ark., 1996; Sakurai ve ark., 1998; Dube, Kalra ve Kalra, 1999). Bu ki oreksigenik hipotalamik peptitlerin içinde MCH beslenmeyi uyarması açısından daha önemli bir rol oynar. MCH genine karşı hedeflenen mutasyona uğramış fareler normal farelere göre daha az yemişler ve bunun sonucunda kiloları normalin altında olmuştur (Shimada ve ark., 1998) ve genetik mühendisliği ile hipotalamuslarındaki MCH üretimi aşırı yemişler ve kilo almışlardır (Ludwig ve ark., 2001).

MCH aksonları ve oreksin nöronları beynin motivasyon ve hareketle ilişkili olan, neokorteks, periakuaduktal gri madde, retiküler formasyon, talamus ve lokus koeruleusu içeren çok çeşitli yapılarına seyahat ederler. Bu nöronların aynı zamanda otonom siniri sitemini kontrol eden spinal koradaki nöronlarla da bağlantıları vardır; bu da vücudun metabolik hızını nasıl etkileyebildiklerini açıklamaktadır. (Sawchenko, 1998; Nambu ve ark., 1999). Bu bağlantılar Şekil *11.18*'de gösterilmiştir.

Daha önce gördüğümüz gibi boş bir mide tarafından ya da glukoprivasyon ya da lipoprivasyon tarafından ortaya çıkan açlık sinyalleri karın boşluğu ve beyin sapındaki detektörlerden ortaya çıkmaktadır. Bu sinyaller nasıl MCH ve lateral hipotalamustaki oreksin nöronlarını aktive ederler?

Yolun bir bölümüne nöronların bir sistemi dahil olur; bu sistem nöropeptit Y(NPY) adı verilen bir nöro tansmitter salgılar ve bu norotansmitter yiyecek alımı için son derece güçlü bir uyarım sağlar (Clark ve ark., 1984). NPY'nin hipotalamusa zerk edilmesi, yırtıcı yemeye, nerdeyse çılgınca yemeye neden olur.

NPY salgılayan nöronların büyük bir kısmının hücre gövdeleri üçüncü ventrikülün tabanına yerleşmiş olan hipotalamustaki kavisli (arkuat) çekirdekte bulunur. Kavisli çekirdek aynı zamanda hormonları ön hipofiz bezindeki salgılamaları kontrol eden nöroalgılayıcı hücreleri içerir (Bkz. *Şekil 11.19.*). NPY salgılayan nöronlar açlık ve tokluk sinyallerinden etkilenirler; Sahu, Kalra ve Kalra (1988) NPY'nin hipotalamik düzeyleri yiyecek yoksunluğu ile artmış ve yemeyi azaltmıştır. Medulladaki Glikoz-duyarlı nöronlar da NPY nöronlarını aktive eder. Sindelar ve ark. (2004) normal farelerde glukoprivasyonun NPY üretiminde artışa yol açtığını buldular. Aynı zamanda NPY için karşı olan gene hedeflenmiş, mutasyona uğratılmış farelerin glukoprivasyona karşı yeme eksikliği gösterdiklerini buldular.

Daha önce gördüğümüz gibi mide tarafından salınan ghrelin beyne güçlü bir açlık sinyali sağlar. Shuto ve ark. (2002) ghlerin reseptörlerinin hipotalamusta üretilmesini önleyen genetik değişiklik geçirmiş olan sıçanlar daha az yemiş ve normal farelere göre daha yavaş kilo alışlardır. Kanıtlar yemeyi uyaran ghlerin reseptörlerinin PY nöronlarında yerleşmiş olduğunu göstermektedir (Willesen, Kristensen ve Romer,

Nöropeptit Y (NPY): Kavisli çekirdek nöron sistemi içinde bulunan ve yemeyi, insülini ve glikokortikoid salınımını uyaran, trigliseridlerin yıkımını ve vücut ısısını azaltan bir peptit nörotransmitter.

Arkuat (kavisli) çekirdek: Hipotalamusun temelinde yer alan ve ön hipofiz bezinin salgılamalarını kontrol eden salgı bezi; NPY içerir-beslenme ve metabolizmanın kontrolüne ilişkin nöronların salgılanması.

1999; Nakazato ve ark., 2001; Van den Top ve ark., 2004). Böylece iki önemli açlık sinyali-glukoprivasyon ve ghlerin–oreksigenik NPY nöronlarını aktive eder.

Bununla birlikte hangi nöral bağlantılar NPY'nin yeme ve metabolik fonksiyonlar üzerinde çabalamışına yol açar? Kavisli çekirdeğin NPY nöronları, yemeyi uyaran lateral hipotalamustaki oreksin nöronlarına ve MCH'ye direk olarak yansıtma yollar (Broberger ve ark., 1998; Elias ve ark., 1998a). Ayrıca, NPY nöronları paraventriküler çekirdeğin (PVN) aksonlarına yansıtma gönderir–NPY aşılanmasının metabolik fonksiyonları etkilediği hipotalamusun bir bölgesi (Bai ve ark., 1985).

Hipotalamik NPY nöronlarının uçları nöropeptit Y'nin yanı sıra başka bir oreksigenik peptit salgılar: **Agouti ilişkili peptit**, başka bir biçimde **AGRP** olarak bilinir (Hahn e ark., 1998). AGRP, NPY gibi güçlü ve aşırı derece uzun süreli bir oreksijen. Sıçanların üçüncü ventriküllerinin içine bu peptitin çok az bir miktarda zerk edilmesi yiyecek alımında 6 gün süren bir artış oluşturmuştur (Lu ve ark., 2001).

Kısaca oreksijenik bileşimlerin bir başka kategorisinden bahsetmeliyim (Bakınız bu paragrafta geçen kanıtların derlemesi için Di Marzo ve Matias, 2005). Marihuanada bulunan THC'nin etkilerinden bir tanesi–özellikle lezzetli yiyecekler için–artmış bir iştahtır. THC tarafından eylemleri taklit edilen endokanabinoidler, açık bir biçimde MCH ve oreksin salınımını arturarak yemeyi uyarırlar (Bölüm 4'den haurlayacağınız gibi kanabinoidreseptörler diğer nörotransmitterlerin salınımını düzenleyen terminal düğmelerde bulunurlar). Endokannobinoidlerin düzeyi açlık durumunda en yüksektür ve yeme sırasında en düşüktür. Endokanabiodi yıkan enzimin üretimini bozan bir genetik mutasyon aşırı kiloya ve obeziteye yol açmaktadır. Kanabinoid agonistleri kanser hastalarında iştahı artırmak için kullanılıyordu ve Kanabinoid antagonistleri kilo verme konusunda yardımcı olmak için kullanılmaktadır (bu faydayı bu bölümde obezite konusunda taruşacağım).

Özet olarak, MCH aktivitesi ve lateral hipotalamusun oreksin nöronları yiyecek alımını arturır ve metabolik hızı düşürür. Bu nöronlar insülin salgısının ve metabolizmanın da kontrolünde rol onayan kavisli çekirdeğin NPY/AGRP salgılayan nöronları tarafından aktive olur. Endokanabinoidler MCH ve oreksin salınımını arturarak iştahı uyarır (Bkz. *Şekil 11.9.*).

Paraventriküler çekirdek (PVN): Üçüncü dorsal ventriküle bitişiğine yedeşmiş olan hipotalamusun bir çekirdeği; otonom sinir sistemi ve osterior hipofiz bezinin kontrolü ile ilişkili nöronları içerir.

Aguti-ilişkili protein (AGRP): MC-4 reseptörlerinin antogonisti olarak davranan ve yemeyi arttıran bir nöropeptitir.

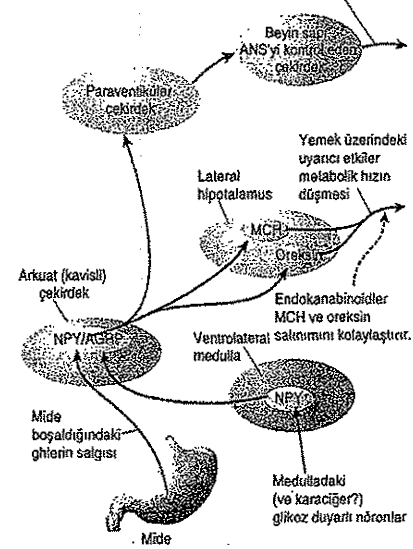
Tokluktaki Rolü

Bu bölümün başlarında gördüğümüz gibi, leptin, iyi beslenmiş yağ doku tarafından salgılanan bir hormon, yemeyi baskılar ve hayvanın metabolik hızını artırır. Bu uzun dönemli tokluk sinyalinin nöral devrelerle etkileşimin açlıkla ilişkisi şimdi keşfedilmiştir. Leptin davranışsal ve metabolik etkilerini beyindeki reseptörleri bağlayarak oluşturur- özellikle NPY ve AGRP oreksijenik peptitleri salgılayan nöronlar üzerinde.

Kavisli çekirdekte bulunan NPY/AGRP salgılayan nöronlarda bulunan leptin reseptörlerinin aktivasyonu bu nöronlar üzerinde ketleyici bir etkiye sahiptir (Glaum ve ark., 1996; Jobst, Enriori ve Cowley, 2004). NPY/AGRP nöronları normal olarak oreksin ve MCH nöronlarını aktive ettikleri için kavisli çekirdekte leptinin varlığı bu oreksigenlerin salınımını azaltır.

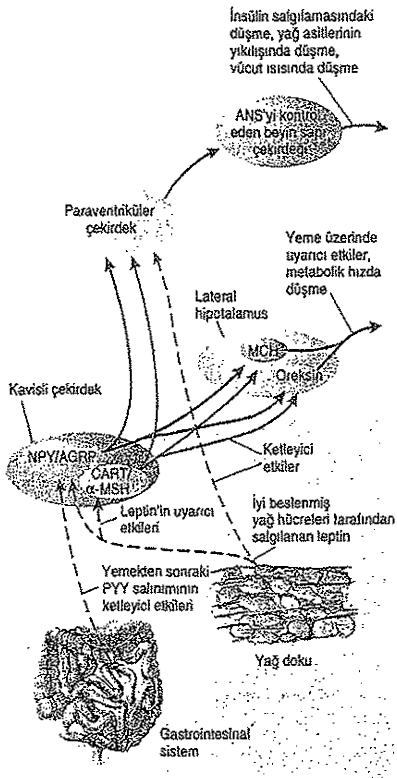
Şekil 11.19

Açlık Sinyallerinin Beyindeki Besleme Devreleri Üzerindeki Etkisi: Diyagram kavisli çekirdeği nöronlarının NPY nöronları ile olan bağlantılarını göstermektedir.



ŞEKİL 11.20

Açlık ve Tokluğun Kontrolü ile İlişkili Hipotalamik Nöronları Üzerindeki Tokluk Sinyallerinin Eylemi



Kavisli çekirdeği nöronları iki farklı peptit salgılayan her ikisi de *anoreksijenler* olarak hizmet veren nöron sistemleri içerir (iştah baskılayan kimyasallar). Douglass, McKinzie ve Couceyro (1995) şimdi CART olarak isimlendirilen bir peptit keşfetmişlerdir (*kokain ve amfetamin tarafından düzenlenmiş transkript*). Kokain ya da amfetamin hayvana verildiğinde bu peptitin düzeyi artar. Bu ilaçların iştah bastırdığı gerçeği ile ilgili yapılabilecek bir şey olabilir. CART nöronları toklukta önemli bir rol oynuyor görünmektedir. Eğere hayvanlar yiyecekten yoksun bırakılırsa CART düzeyleri düşer. Serebral boşluklarına CART enjeksiyonları CART antikor zerk edilmesi sırasında beslenmeyi arttırırken NYP tarafından uyarılan beslenme de dahil olmak üzere, beslenme ketlenir (Kristensen ve ark., 199).

CART nöronları kavisli çekirdeğe yerleşmiştir ve aksonlarını çeşitli yerlere gönderirler (Koyu ve ark., 1998). Hali hazırdaki konu bağlamında en önemli bağlantılar paraventriküler çekirdek ile ve lateral hipotalumusun MCH ve oreksin nöronları ile birliktedir. CART nöronları paraventriküler çekirdek ile olan bağlantıları vasıtasıyla metabolik hızı arttırırlar ve MCh ve oreksin nöronlarını inhibe ederek yemeyi baskılar görünmektedirler. CART nöronları uyarıcı etkiye sahip olan leptin reseptörleri içerir, böylece CART salan nöronlar leptininin doyurucu etkisinin bir kısmından sorumlu görünmektedir (Elias ve ark., 1998b).

İkinci bir anoreksijen (α-melonosit-uyarıcı hormon-MSH)'de CART nöronları tarafından salınır. Bu peptit melanokortin-4 reseptörünün(MC 4R) agonistidir; reseptörle bağlanır ve beslemeyi inhibe eder. Hatırlayacaksınız NPY nöronları aynı zamanda beslemeyi uyaran AGRP salgılar. Hem α-MSH hem de AGRP MC-4R ile bağlanır. Oysa AGRP MC4 reseptörleri ile bağlanır ve beslemeye yol açar(daha önceki alt bölümde gördüğümüz gibi). α-MSH MC4 reseptörleri ile bağlanır ve yemeyi *ketler*. CART / α-MSH nöronları leptin tarafından aktive olur ve NPY/AGRP nöronları da leptin tarafından ketlenir (spesifik referanslar için Bakınız Elmquist, Elias ve Saper, 1999 ve Wynne, Stanley ve McGowan, 2005). Böylece leptin CART ve α-MSH anoreksigenlerin salınımını uyarır ve NPY ve AGRP oreksigenlerin salınımını ketler.

Bu Bölümün başlarında, gastrointestinal bölgedeki hücreler tarafından oluşturulan henüz sindirilenlerle oranlı kalorili PYY isimi anoreksijenik bir peptiten bahsettim. PYY hipotalamusun kavisli çekirdeğindeki NPY/AGRP nöronlarındaki otoreseptörle bağlanır. PYY bu reseptörle bağlandığında, NPY ve AGRP'nın salınımını baskılar ve yiyecek alınımını da bastırır (Batterham ve ark., 2002).

Özet olarak, leptin kavisli çekirdekteki nöronları reseptörlerle bağlayarak doyurucu etkileri en azında bir kısmını gerçekleştirir. Leptin, beslenmeyi baskılayan NPY/GRP nöronlarını ketler, ki bu peptitler proveke etkileri metabolik hızdaki düşmeyi uyarır ve korurlar. Leptin lateral hipotalamustaki MCH ve oreksin nöronlarını baskılayan ve iştah üzerindeki uyarıcı etkilerinden koruyan CART'*MASH* nöronlarını aktive eder. Gastrointestinal bölge tarafından yemekten sonra salgılanan PYY oreksigenik NPY/AGRP nöronlarını inhibe eder (Bkz. *Şekil 11.20.*).

CART: Kokain ve amfetamin tarafından düzenlenmiş transkript; arkuat çekirdekte beslenmeyi ketleyen nöron sistemlerinde bulunan bir peptit nörotransmitter.

α-Melanosit-uyarıcı hormon (α-MSH): MC4 reseptörlerine agonist olarak davranan ve yemeyi ketleyen bir nöropeptit.

Melanokortin-4 reseptör (MC-4R): Beyinde bulunan ve α-MSH ile bağlanan agouti ilişkili protein; iştahın kontrolünde rol oynar.

Ara Özet

Beyin Mekanizmaları

Beyin sapı tatlı ve acı yiyeceklerin kabulünü ya da reddini kontrol edebilen nöral devreler içerir ve glikoz metabolizmasındaki düşme ya da sindirim sisteminde yiyeceğin var olması gibi tokluk ya da fizyolojik açlık sinyalleri ile ayarlanabilir. Posterma alanı ve tek sistemin çekirdeği (AP/NTS) dil ucu, ince bağırsak ve karaciğerden sinyalleri alır ve ön beynin pek çok bölgesine bilgi iletir. Bu sinyaller birbirini etkiler ve yiyecek alımının kontrolüne yardımcı olur. AP/NTS'deki lezyonlar glukoprivik ve lipoprivik yemeyi aksatır.

Lateral hipotalamus aktiviteleri yemeyi arttıran ve metabolik hızı azaltan iki nöron kümesi içerir. Bu nöronlar oreksin ve MCH peptitlerini salgılarlar (melanin-konsantre edici hormon). Yemekten mahrum olma bu peptitlerin seviyelerini arttırır ve MCH'ye karşı hedeflenen mutasyona uğramış fareler normalin altında yemişlerdir. Bu nöronların aksonları motivasyon, hareket ve metabolizmayla ilgili beyin bölgelerine yansırlar.

Lateral hipotalamusta Y'nin salınımı yırtıcı biçimde yemeye sebep olur, bu NPY-salgılayan nöronların oreksin ve MCH nöronları ile uyarıcı bağlantılarından kaynaklanan bir etkidir. Hipotalamustaki NPY nöronları medulladaki glikoza duyarlı nöronlardan girdi alır. Bunlar aynı zamanda kandaki yüksek düzeydeki ghlerin ile de aktive olurlar. NPY paraventriküler çekirdeğe zerk edildiğinde, metabolik hızı düşürür. NPY düzeyleri hayvan yiyecekten yoksun kaldığında artar ve hayvan yediğinde yeniden düşer. NPY nöronları aynı zamanda AGRP isimli bir peptit salgılar. Bu peptit NPY gibi MC4 reseptörlerine antagonist olarak hizmet eder ve yemeyi uyarır. TCH tarafından eylemleri taklit edilen Endokanabinoidler, marihuananın aktif bileşenidir, aynı zamanda açık bir biçimde MCH ve oreksin salınımını arttırarak yemeyi uyarırlar.

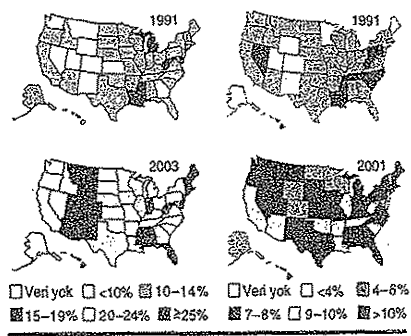
Uzun dönemli tokluk hormonu olan leptin iyi doldurulmuş yağ doku tarafından salgılanır ve beyni açlık sinyallerine karşı duyarsızlaştırır. Hipotalamustaki kavisli çekirdeğin reseptörleri ile bağlar ve NPY salgılayan nöronları ketlerken, metabolik hızı arttırır ve yemeyi baskılar. Kavisli çekirdek aynı zamanda CART salgılayan nöronları içerir (kokain ve amfetamine düzenleyen transkript). Leptin tarafından aktive edilen bu nöronların lateral hipotalamustaki MCH ve oreksin ile ketleyici bağlantıları vardır. CART nöronları aynı zamanda α-MSH olarak isimlendirilen MC4 reseptörlerine agonist olarak hizmet veren ve daha sonra yemeyi ketleyen bir peptit salgılarlar. NPY/AGRP nöronlarını aktive eden ve açlığı uyaran Ghrelin aynı zamanda CART/ α-MSH nöronlarını da ketler ve bu nöronlar tarafından salgılanan peptitlerin tok tutucu etkisini baskılar. Anoreksigenik bir peptit olan PYY ve gastrointestinal sistem tarafından salgılanan NPY nöronlarını inhibe eder.

Obezite

Obezite ciddi tıbbi sonuçları olan oldukça yaygın bir problemdir. Birleşik Devletlerde, erkeklerin yaklaşık yüzde 67'si ve kadınların yüzde 62'si aşırı kiloludur ve beden kütle indeksinin (BKİ) 25'in üzerinde olduğu belirtilmiştir. Son 20 yılda, obezitenin ortaya çıkma sıklığı, BKİ'nin 30'un üzerinde olması, tüm toplumda ikiye, ergenlerde üçe katlanmıştır. Obezite gelişmiş ülkelerde ev gelirlerinin yükselmesi nedeniyle de artmıştır. Örneğin, 10-yılı aşkın bir süredir, Çin'de şehirde yaşayan genç çocuklarda obezite görülme sıklığı sekiz kat kadar artmıştır. (Ogden, Carroll ve Flegal, 2003; Zorrilla ve ark., 2006). Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, felç, artrit ve bazı kanser türleri obezitenin sağlık üzerine bilinen zararlı etkilerindendir. Yüz yıl önce tip 2 diyabet 40 yaşın altındaki kişilerde hemen hemen hiç görülmemişti. Ancak, çocuklarda obezite görülme sıklığının artmasıyla bu hastalık 10 yaşındaki çocuklarda bile görülmektedir (Bkz. *Şekil 11.21.*).

ŞEKİL 11.21

Obezite ve Tip 2 Diyabet: Haritalar Birleşik Devletlerde obezite ve tip 2 ("yetişkin bazlı") diyabetin dağılımını gösterir.



Kaynak; Veriler Hastalıklara Kontrolü ve Önleme Merkezleri.

Olası Nedenler

Obezitenin sebebi nedir? Göreceğimiz gibi, genetik farklılıkların ve endokrin sisteminin gelişmesi üzerine



Obezitenin görülme sıklığındaki büyük artış özellikle endüstriyel toplumlarda ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir. Muhtemelen bu artış ucuz yüksek kalorili gıdaların hazır bulunabilme olasılığı dahil yaşam stillerinde değişimin bir sonucudur.

etkileri ve besin alımını ve metabolizmayı kontrol eden beyin mekanizmaları–aşırı obezitenin oluşumunda önemli bir sebep olduğu görünmektedir. Ancak, şimdi gördüğümüz gibi, son yıllarda obezite problemi, gittikçe artış göstermektedir. Açıkçası, gen havuzundaki değişiklikler bu artışın nedenini açıklayamaz; bunun yerine, insan davranışlarında değişimleri oluşturan çevresel nedenlere bakmalıyız.

Vücut ağırlığı iki faktör arasındaki farkın sonucudur: Alınan kalori ve harcanan enerji. Isı ve iş olarak harcadığımızdan daha fazla kalori alırsak kilo alırız. Aldığımızdan daha fazla harcarsak, kilo kaybederiz. Modern endüstriyel toplumlarda, ucuz, uygun, lezzetli, yüksek-yağlı gıdalar hazır olarak bulunurlar ki bunlar tüketim artışını körüklerler. Fast-food restoranlar elinizin altında, park yeri uygun (hatta parka bile ihtiyaç olmadan arabayla alıp gidebileceğiniz) ve servis ettikleri porsiyonlar son yıllarda artmış bulunmakta. İnsanlar, önceki yıllara göre daha fazla dışarıda yemek yiyorlar ve çoğunlukla ucuz fast-food restoranlara gidiyorlar.

Tabii ki, fast-food restoranlar artan obezite yaygınlığından sorumlu tek çevresel faktör değildir. Atıştırmalık besinler (snackfoods) kolayca marketlerde ve yiyecek satış makinelerinde bulunuyor ve hatta okul kantinleri yüksek-kalorili, yüksek-yağlı yiyecekler ve tatlandırılmış içecekleri genç öğrencilere sunuyorlar. Aslında, okul yöneticileri çoğunlukla otomat makinelerinin kurulmasına, sağladıkları gelirden dolayı olumlu bakıyorlar. Bray, Nielsen ve Popkin'in (2004) işaret ettiği gibi soft içecekler, meyveli içecekler, tatlandırılmış yoğurtlar ve fırınlanmış yiyecekler dahil birçok hazır gıdada bulunan yüksek früktozlu mısır şurubunun tüketilmesi obezite oluşumuna katkı sağlayabilir. Früktoz, glikoza benzemeksizin, insülin salınımını uyarmaz veya leptin üretimini artırmaz, bu yüzden şekerin bu formu beynin doygunluk mekanizmasını aktive etmeye daha az katkı sağlar. 1994-1996 yılarındaki bir araştırma 2 yaş üzerindeki bir Amerikalı kızın günlük früktoz alımının yaklaşık 318 kcal olduğunu bildirdi. Kesin olarak bu oran, günümüzde daha yüksektir (Nielsen, Siega-Riz ve Popkin, 2002).

Obezite epidemiğine katkı yapan diğer bir modern eğilim insanların enerji harcamasıyla ilgilidir. Çalıştukları işlerde yüksek seviyede fiziksel aktivite gerektiren insanların oranı, önemli ölçüde azalmıştır. Bu ortalama olarak öncekilerden daha az yemeye ihtiyacımız var demektir.

Arabaların yakıt etkinliğinde farklı oldukları gibi, yaşayan organizmalar da böyledir ve kalıtsal faktörler etkinliğin seviyesini belirleyebilir. Örneğin, çiftçiler yemlerin kas etine dönüşme etkinliklerinden dolayı sığır, domuz ve tavuk beslerler, araştırmacılar aynı şeyi fareler üzerinde yapmışlardır (Pomp ve Nielsen, 1999). İnsanların etkinlik şekillerinde farklılıklar vardır. Etkin metabolizmaya sahip olanlar uzun süreli besin depolarında depolamak için artık kalorilere sahiptirler; böylece, bu depolarının büyümesini engellemede zorluk yaşarlar. Araştırmacılar bu durumu ("tutumlu- fenotip" olarak belirtmişlerdir. Buna karşılık, yetersiz metabolizmaya sahip insanlar (tutumsuz-fenotip") kilo almadan fazla yemek yiyebilirler. Yakıt-etkin bir otomobil tercih edilir, ancak yakıt-etkin vücut, en azından yiyeceğin ucuz ve bol olduğu bir çevrede, obez olma riskini ortaya çıkarır. İkiz çalışmaları, insanların yüksek veya düşük kalorili diyetler uyguladıklarında kazandıkları veya kaybettikleri kilo üzerine güçlü genetik etkiler olduğunu göstermiştir (Bouchard ve ark., 1990; Hainer ve ark., 2001). Bu şekilde, kalıtımın insanların metabolik etkinliğini etkilediği görünmüştür.

Metabolik etkinlikte kalıtımın önemi epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Ravussin ve arkadaşları (1994) Birleşik Devletlerin güneybatısı ve kuzeybatı Meksikada

yaşayan, iki grup Pima Kızılderilisi ile çalıştı. İki grubun üyelerinin aynı genetik alt yapıya sahip olduğu gözlendi; aynı dili konuşuyorlar ve aynı tarihsel geleneklere sahiptiler. İki grup 700-1000 yıl kadar önce ayrıldılar ve şimdi çok farklı çevresel şartlarda yaşıyorlar. Güneybatı Amerika'daki Pima Kızılderilileri yüksek yağlı Amerikan diyeti ile besleniyorlar ve kadın erkek birlikte, ortalama 90 kg (198 lb) ağırlıktalar. Buna karşılık, Meksika Pimaların yaşam tarzları muhtemelen atalarınınkine çok benziyor. Kendilerini geçindirecek kadar yaptıkları tarımda uzun çalışma zamanı harcıyorlar ve düşük-yağ diyeti ile besleniyorlar- ve ortalama 64 kg (141 lb) ağırlıktalar. Amerikan Pimaların kolesterol seviyesi Meksikalı Pimalardan çok daha yüksek ve Amerikan Pimaların diyabet oranı beş kat daha fazla. Bu bulgular etkin metabolizmaya yol açan genlerin kalorileri için çok çalışması gereken insanların yararına olduğunu gösterir ancak bu aynı genler, insanlar fiziksel ihtiyaçları düşük ve yüksek-kalorili yiyeceklerin ucuz ve bol olduğu çevrede yaşadıklarında pasif duruma geçerler.

Daha önce gördüğümüz gibi, ob fare çalışması, iyi beslenen yağ dokusu tarafından salgılanan bir hormon olan leptinin keşfine neden oldu. Şimdiye kadar, araştırmacılar leptinin veya reseptörünün üretilmesinden sorumlu genin mutasyonuyla meydana gelen leptinin yokluğunun neden olduğu çeşitli ailesel obezite olayları tespit ettiler (Farooqi ve O'Rahilly, 2005). Leptin yetmezliği olan insanların leptin enjekte edilerek tedavisi insanların vücut ağırlığı üzerine dramatik etkiler göstermiştir (Bkz. *Şekil 11.22.*). Maalesef leptinin, leptin reseptörü içermeyen insanlar üzerine etkisi yoktur. Leptin veya leptin reseptör genlerinin mutasyona uğradığı durumlar nadir görülür, bu şekilde bunlar obezitenin önemli ölçüde sebebi olduğunu açıklamaz. Bu nadir durumlar hariç bırakıldığında, leptinin obezite tedavisinde faydalı olduğu ispat edilmemiştir. Aslında, obez insanların kan seviyelerinde leptin yükselmiştir ve ilave leptinin besin alınması veya vücut ağırlığı üzerine etkisi yoktur. Diğer bir deyişle, obez insanlar *leptin direnci* gösterirler.

Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, MC4 reseptörü yeme ve metabolizmanın kontrolünde rol oynar. Çeşitli araştırma grupları MC4 reseptör geninin mutasyonlarının neden olduğu ağır obeziteli aileler tespit ettiler (Farooqi ve O'Rahilly, 2005). MC4 reseptörü mutasyonunun ağır obezite durumlarına neden olan en yaygın genetik neden olduğu görünmektedir. Böyle insanların yaklaşık yüzde 4'ü bu reseptörlerin geninde mutasyona sahiptirler.

Araştırma, uncoupling protein (UCP) olarak adlandırılan bir proteinin kişinin metabolik etkinliğini belirlemede önemli bir rol oynayabildiğini ortaya çıkarmıştır.

Uncoupling protein (UCP): besinlerin ısıya dönüştürülmesini yönlendiren mitokondriyal protein.

ŞEKİL 11.22

Kalıtımsal Leptin Yetmezliği: Fotoğraflar kalıtımsal leptin yetmezliği olan üç hastayı 18 aylık leptin tedavisi (a) öncesinde ve (b) sonrasında göstermektedir. Hastaların yüzü gizlemek amacıyla örtülmüştür. İki normal-kilolu hemşire karşılaştırma amacıyla açık gösterilmiştir.



(a) (b)

Kaynak: Ucinio, J., Caglayan, S., Ozata, M. ve ark. Proceeding of the National Academy of Science, USA, 2004, 101, 4531-4536.

Bu protein mitokondride bulunur ve belki de vücudun kalorileri yakma hızını belirleyen faktörlerden biridir. Üç çeşit uncoupling protein bulunur. Bunlardan biri, UCP3, kasta bulunur ve bu form muhtemelen metabolik etkinlikte en önemli rolü oynar. Leptin dahil çeşitli metabolik sinyaller UCP3 üretimini artırır, böylece metabolik hız ve kalorilerin yakılması artar (Scarpace ve ark., 2000). Schrauwen ve ark. (1999) Pima Kızılderililerinde UCP3 seviyelerinin beden kütle indeksi ile negatif ve metabolik hızla pozitif ilişkili olduğunu buldular. Diğer bir deyişle, yüksek düzeyde UCP3 seviyesine sahip Pima Kızılderilileri, onları obezite gelişmesinden korumaya yardımcı olan tutumlu olmayan fenotipe sahiplerdi.

Tedavi

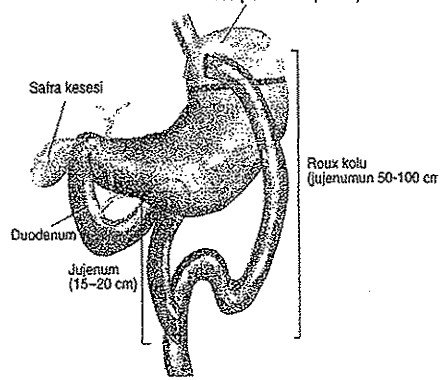
Obezitenin tedavisi oldukça zordur; diyet kitapları, sağlık spaları ve kilo vermekte zorluk çeken insanlara yönelik kilo verme programlarının inanılmaz finansal başarısı. Daha belirleyici olursak, birçok program başlangıçta insanların kilo kaybetmelerine yardımcı olur, ancak daha sonra kilo tekrar geri kazanılır. Kramer ve ark. (1989) 15 haftalık kilo verme programına katıldıktan sonra 4-5 yıl içersinde programa katılanların yüzde 3'ünden daha azının program süresince kilo kaybederek ulaşukları kilolarda kalabildiklerini bildirdiler.

Obezitenin sebebi ne olursa olsun, hayatın metabolik gerçeği budur: Eğer verilenden daha fazla kalori alınırsa o zaman vücut yağı artacaktır. Eşitliğin "kalorilerin verilme" tarafını arttırmak obez bir insanın kilolarını normale döndürmek için yeterince güç olduğundan obezite tedavilerinin çoğu "alınan kalorilerin" azaltılmasına yönelikür. Obez insanların kalan zaman süreleri içinde (yani, hayatlarının geri kalan sürelerinde) kalori alımını indirgemeye yeltenmenin olağanüstü zorluğu bazı olağanüstü tehlikelerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu bölümde, obez insanların daha az yemesini düzenleyecek bazı cerrahi, farmakolojik ve davranış yöntemlerini tanımlayacağım.

Obezlerin kilo kaybetmesine yardımcı olmaya çalışanlara cerrahlar da dahil olmaya başladı. Geliştirdikleri prosedürler (Grek dilinde barys "ağır" ve iatrikos "ubbi"den gelen baryatrik operasyon olarak adlandırılır) yemek boyunca yenebilen besinlerin miktarını veya ince bağırsaktan emilen kalorilerle etkileşmeyi azaltmak üzere dizayn edilmiştir. Baryatrik cerrahi mide, ince bağırsak veya her ikisini hedef alır.

ŞEKİL 11.23

Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB) Ameliyatı: Bu işlem grelin salgılanmasını neredeyse tamamen baskılar.



Baryatrik cerrahinin en etkin şekli *Roux-en-Y gastrikbypass* veya *RYGB* olarak adlandırılan özel bir gastrik bypassdır. Bu prosedürle midenin yukarı ucunda küçük bir kese oluşturulur. Jejunum (ince barsağın ikinci kısmı, duodenumun hemen aşağısı) kesilir, yukarı uç kısmı mide kesesine eklenir. Etkisi besinlerin duedonumu bypass ederek jejunuma girdiği küçük bir mide üretmektir. Duodenuma salgılanan sindirim enzimleri üst ince bağırsağa geçerler ve mide kesesinden henüz ulaşan yemekle karşılaşırlar (Bkz. *Şekil 11.23.*).

Çoğunlukla demir ve B12 yetmezliğine sebep olmasına rağmen RYGB prosedürünün iyi çalıştığı görünmektedir. Brolin (2002) ameliyat sonrası obez hastaların aşırı kilo kaybı ortalamasının yüzde 65-75 olduğunu veya başlangıç kilolarının yüzde 35 ini kaybettiklerini bildirdi. Daha az kilo kaybı gösteren hastaların bile hipertansiyon ve diyabette azalmalar dahil sağlıklarında iyileşme görüldü. Maggard ve ark. nın (2005) 147 çalışmasının meta-analizi RYGB

ameliyatı sonrası 1 yılda ortalama 43,5 kg (yaklaşık 95 lb) ve 3 yıl sonrasında 41,5 kg kilo kaybı bildirdi. Maalesef, Amerika Birleşik Devletlerinde bariyatrik operasyon geçiren 16155 hastada yapılan çalışma, daha önce bildirilenden daha yüksek oranda ölümle sonuçlandığını gösterdi (Flum ve ark. 2005). 30-gün, 60-gün ve 1-yıl sonrasında ölüm oranları sırasıyla yüzde 2,0, yüzde 2,8 ve yüzde 4,6 dır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla ölüm gerçekleşti ve ölüm oranı yaşla artıı. Ölüm oranı ortalamadan daha az performans deneyimi olan cerrahların hastalarında daha da yüksekti. Açıkçası, bariyatrik ameliyata gidiş kararı hafife alınmamalıdır.

RYGB operasyonunun başarısı için önemli bir nedenin ya ince bağırsağın yukarı kısmı ile mide arasındaki iletişimi keserek ya da vagus sinirde aferent aksonları hasara uğratarak grelinin salgılanmasını kesmesi olduğu görülür. Bu işlem PYY kan düzeyini de artırır (Chan ve ark., 2006; Reinehr ve ark., 2007). Bu değişikliklerin her ikisi gıda alımını azaltır: Grelinde azalma açlığı azaltır ve PYY de artış doygunluğu artırır. Grelin salgılanmasının azalması için olası bir açıklama ince bağırsağın yukarı kısmı ve mide arasındaki iletişimin hasara uğraması olabilir- hatırlayacağınız gibi, grelin mide tarafından salgılanmasına rağmen ince bağırsağın üst kısmı bu salgılamayı kontrol eder. Muhtemelen cerrahi operasyon yiyeceklerin ince bağırsağa doğru hareket hızını azalttığından daha fazla PYY salgılanır.

Obezite terapisi için daha az tehlikeli olan egzersizin önemli faydaları vardır. Daha önce bahsedildiği gibi, fiziksel aktivitenin azalması aşırı kilolu insan sayısının artışında önemli bir nedendir. Egzersiz kalorileri yakar, tabii ki, ancak aynı zamanda metabolik hız üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu da görünmektedir. Bunyard ve ark., (1998) orta yaş grubu erkekler 6 ay boyunca aerobik egzersiz programına katıldıklarında yağ oranlarının azaldığı ve günlük enerji gereksinimlerinin obez erkeklerde yüzde 5, zayıf erkeklerde yüzde 8 artttığını tespit ettiler (Daha az etkin bir metabolizmanın kilo almaktan uzak tutmayı kolaylaştırdığı anlamına geldiğini hatırlayınız.). Gurin ve ark., (1999) bir egzersiz programının obez çocuklarda yağ kaybına yardımcı olduğunu ve ek olarak kemik yoğunluğu artışı üzerine faydaları olduğunu buldular. Hill ve ark., (2003) egzersizle enerji harcanmasında günde sadece 100 kcal artışın çoğu insanlarda kilo almayı engellediğini hesapladı. Bu çaba için davranışlarımızda sadece küçük bir değişim gerekir; her gün yaklaşık 14 dakika yürüyüşle 100 kcal harcayabiliriz.

Obezite için umut vaat eden diğer bir tedavide ilaç tedavisidir. İlaçların insanların kilo kaybetmesine yardımcı olmasını mümkün kılan üç muhtemel yol vardır: Yedikleri yiyeceklerin miktarını azaltmak, yenilen yiyeceklerin bazılarının sindirilmesini engellemek ve metabolik hızı arttırmak (yani, "tutumsuz fenotip" kazandırmak).

Bazı serotonerjik agonistler yemeyi baskılar. Bray (1992) bir yazısında bu ilaçların kilo-kaybetme programlarında faydaları olabileceğine ilişkin bir sonuca ulaşıldığını bildirdi. Ancak, bu amaç için en yaygın kullanılan ilaçlardan biri, fenfluraminin, pulmoner hipertansiyon ve kalp kapakçıklarının zarar görmesi dahil tehlikeli yan etkiler gösterdiği bulundu, bu yüzden ilaç Birleşik Devletlerde satıştan çekildi. (Blundell ve Halford,1998). Fenfluramin, 5-HT'nin salınımını uyararak etkili olur. Şanslıyız ki diğer bir ilaç, sibutramin, benzer terôpatik etkilere sahiptir ve şimdiye kadar ciddi yan etkileri görülmemiştir.

Diğer bir ilaç, orlistat, ince bağırsaktan yağların emilimini etkiler. Sonuç olarak, kişilerin diyetindeki yağın bir kısmı, sindirim sistemi boyunca geçer ve dışkı ile atılır. Yağda çözünen vitaminlerin eksikliği ve sindirilmemiş yağın anüsten sızması olası yan etkileridir. Çift-kör denemeli, plasebo-kontrollü bir çalışmada Hill ve arkadaşları (1999) orlistatın, konvansiyonel kilo kaybetme programına katılan bireylerin kaybettikleri kiloların kalıcı olmasına yardımcı olduğunu buldular. Plasebo verilen kişilerin, kaybettikleri kiloları yeniden kazanma eğilimi daha fazlaydı.

Daha önce bahsedildiği gibi, marihuananın genelde oldukça lezzetli yiyecekler için iştah uyandırdığı gerçeği endokanabinoidlerin iştah açıcı etkilerinin keşfine

yol açmıştır. CBI kanabinoid reseptörlerini bloklayan ilaç rimonabantın iştahı baskıladığı bulunmuştur. Toplam 5580 hasta üzerinde rimonabantın iki büyük faz III klinik denemeleri Kuzey Amerika ve Avrupa'da gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar belirgin bir kilo kaybı, kanda daha düşük trigliserid ve insülin seviyeleri kanda HDL ("iyi" kolesterol) seviyelerinde artış ve minimal düzeyde olumsuz yan etkiler göstermiştir (Di Marzo ve Matias, 2005). Rimonabant halihazırda 42 ülkede obezite tedavisi için onay almıştır ancak ABD İlaç ve Yiyecek Yönetimi bunu henüz onaylamamıştır (Isoldi ve Arrone, 2008). Bölüm 16 da göreceğimiz gibi, rimonabantın insanların sigarayı bırakmalarına yardımcı olduğu gösterilmiştir, bu da gösteriyor ki nikotine duyulan istek de beyinde endokanabinoidlerin salınımını gerçekleştirmektedir.

Gördüğümüz gibi, iştah NPY, MCH, oreksin ve grelin reseptörlerinin aktivasyonu ile uyarılır ve leptin, CCK, CART ve MC4 reseptörlerinin aktivasyonu ile baskılanır. Bu oreksijen ve anoreksijen kimyasallar metabolizmayı da etkilerler: Oreksijenik kimyasallar metabolik hızı azaltma ve anoreksijenik kimyasalları artırma eğilimindedirler. Ek olarak, uncoupling proteinler besinlerin "yanmasına" neden olurlar-yağ doku yerine ısıya dönüştürürler. Bu buluşlar obezite tedavisi için herhangi bir ümit vermekte midir? Araştırmacıların bu reseptörleri bloklayacak veya uyaracak ilaçları bulma, böylece insanların iştahlarını azaltma ve kalorilerin depolanmak yerine yakıldığı metabolik hızı artırma olasılığı var mıdır? İlaç firmaları kesinlikle umutludurlar ve bunu gerçekleştirmek için tedavi etme yöntemleri üzerine yoğun şekilde çahşıyorlar, çünkü bunu ödemeye gönüllü olan çok sayıda insan olduğunu biliyorlar. Eğer açlık sinyalleri, doygunluk sinyalleri ve yemeyle sağlanan desteğin fizyolojisi hakkında daha çok şey öğrenirsek yeme konusunda bizi teşvik eden sinyalleri azaltan ve yemeyi durdurma konusunda bizi teşvik eden sinyalleri kuvvetlendiren güvenilir ve etkili ilaçlar geliştirmeyi başarabiliriz.

Ara Özet

Obezite

Obezite önemli sağlık problemleri ortaya çıkarır. Daha önce gördüğümüz gibi, doğal seçim bize güçlü açlık mekanizmaları ve daha zayıf uzun dönemli tokluk mekanizmaları sunmuştur. Obezite oluşumunda kalıtımın etkisi büyüktür. Bazı insanlar kilo kaybetmelerini zorlaştıran tutumlu bir metabolizmaya kalıtımsal olarak sahiptirler. Birleşik Devletlerde yaşayan ve fazla yağlı diyet tüketen Pima Kızılderililerin büyük bir yüzdesi obez olmuşlar ve buna bağlı olarak, diyabet geliştirmişlerdir. Buna karşılık, kendi çiftliklerinde çalışan ve az yağlı diyet tüketen Meksika Kızılderilileri zayıf kalmışlar ve düşük obezite insidansı göstermişlerdir.

İnsanlarda obezite birkaç ailede sadece leptin veya leptin reseptörünün kalıtımsal yokluğuna bağlıdır. Genelde, obez insanların kanlarında leptin seviyesi çok yüksektir. Ancak, görünüşte leptinin kan-beyin bariyerine taşınımının azalılması nedeniyle bu peptidin etkilerine direnç gösterirler. Aşırı obezitenin en önemli basit genetik nedeni, oreksijen AGRP ve anoreksijen α-MSH a cevap veren MC4 reseptöründeki mutasyondur. Besinlerin mitokondri tarafından ısıya dönüştürülmelerini kontrol eden uncoupling proteinde genetik değişimler de insanların metabolik etkinliği üzerinde etkin olabilirler.

Araştırmacılar obezite tedavisi için davranışsal, cerrahi ve farmakolojik bazı yöntemleri denemişlerdir, ancak her derde deva ilaç (panase) henüz bulunamamıştır. Gastrik by-pass operasyonunun özel bir şekli olan RYGB işlemi bariyatrik cerrahinin en başarılı şeklidir. Bu operasyonun etkinliği muhtemelen, başlıca, grelin salınımının baskılanması ve PYY salgılanmasının uyarılmasından kaynaklanır. Gelecek için en iyi umut muhtemelen ilaçlardan gelecektir. İlaçlardan biri, rimonabant kanabinoid reseptörleri bloklar ve iştahı baskılar. Şu anda bazı ilaç firmaları bu bölümde anlatılan oreksijen ve anoreksijenlerin keşfiyle elde edilen sonuçları antiobezite ilaçların geliştirilmesi için uygulamaya çalışıyorlar.

Bu ve bundan önceki bölümlerde yeme ve metabolizmanın kontrolünde rol oynayan bazı nöropeptidler ve periferal peptidler ele alınmıştır. Tablo 11.1 bu bileşikler hakkındaki bilgileri içerir (Bkz. *Tablo 11.1*).

Düşündüren Sorular

Halk arasında kabul gören son önyargılardan biri şişman insanlardan hoşlanılmamasıdır. Metabolizmadaki genetik farklılıkların obezitenin önemli bir nedeni olması adil midir?

TABLO 11-1 Besin Alımı ve Metabolizmanın Kontrol Edilmesinde Sorumlu Nöropeptidler ve Periferal Peptidler

NÖROPEPTİDLER

Adı	Hücrede Yeri	Terminallerin Lokasyonu	Diğer Peptidlerle Etkileşim	Fizyolojik veya Davranışsal Etkiler
Melanin konsantre edici hormon (MCH)	Lateralhipotalamus	Neokorteks, periakuaduktal gri madde, talamus, lokuskoeruleus, sempatik sinir sistemini kontrol eden spinalkordda nöronlar	NPY/AGRP ile aktive edilir, leptin ve CART/α-MSH ile inhibe edilir.	Yeme, metabolik hızda azalma
Oreksin	Lateralhipotalamus	MCH nöronlarına benzer	NPY/AGRP ile aktive edilir, leptin ve CART/α-MSH ile inhibe edilir.	Yeme, metabolik hızda azalma
Nöropeptid Y (NPY)	Hipotalamus kavisli çekirdeği	Paraventriküler çekirdek, lateralhipotalamusun MCH ve oreksin nöronları	Grelin ile aktive edilir; leptin ile inhibe edilir.	Yeme, metabolik hızda azalma
Agouti-related protein (AGRP)	Hipotalamus kavisli çekirdeği (NPY yanında yer alır)	NPY nöronları ile aynı yerlerde	Leptin ile inhibe edilir.	Yeme, metabolik hızda azalma; MC4 reseptörlerinde antiagonist olarak rol oynar.
Kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART)	Hipotalamus kavisli çekirdeği	Paraventriküler çekirdek, lateralhipotalamus, periakuaduktal gri madde, sempatik sinir sistemini kontrol eden spinalkordda nöronlar	Leptin ile aktive edilir.	Yemenin baskılanması, metabolik hızda artış
α-melanocyte stimulating hormone (α-MSH)	Hipotalamus kavisli çekirdeği (CART ile aynı yerde)	CART nöronları ile aynı bölgelerde	Leptin ile aktive edilir.	Yemenin baskılanması, metabolik hızda artış; MC4 reseptörlerinde agonist olarak rol alır.

PERİFERAL PEPTİDLER

Adı	Üretildiği Yer	Etki Bölgesi	Fizyolojik veya Davranışsal Etkiler
Leptin	Yağ dokusu	NPY/AGRP nöronları inhibe eder; CART/α-MSH nöronları uyarır	Yemenin baskılanması, metabolik hızda artma
İnsülin	Pankreas	Leptine benzer	Leptine benzer
Grelin	Gastrointestinal sistem	NPY/AGRP nöronları aktive eder	Yeme
Kolesistokinin (CCK)	Duodenum	Pilorusta nöronlar	Yemenin baskılanması
Peptid YY_{3-36} (PYY)	Gastrointestinal sistem	NPY/AGRP nöronları inhibe eder	Yemenin baskılanması

Anoreksiya Nervoza/Bulimia Nervoza

Anoreksiya nervoza: Çoğunlukla genç kadınların başına gelen bir hastalık; aşırı diyet veya kompulsif egzersiz yapmaya sürükleyen kilo alma kaygısının abartılması; açlıkla sonuçlanabilir.

Bulimia nervoza: Aşırı açlık ve yemeyi yarıştırır, çoğunlukla kusma veya laksatifle çıkarma yoluna gidilir; bazen anoreksiya nervozalı kişilerde görülür.

İnsanların çoğu, eğer bir yeme problemine sahipse, aşırı yeme eğilimindedirler. Ancak, bazı insanlar, özellikle ergenlik dönemindeki kızlar, tam tersi bir probleme sahiptirler: Çok az yerler, hatta açlık sınırında yerler. Bu bozukluk **anoreksiya nervoza** olarak adlandırılır. Diğer bir yeme bozukluğu, **bulimia nervoza**, yemek yemenin kontrolünün kaybedilmesiyle karakterize edilir (bulimia terimi Yunanca *bous*, "öküz" ve *limos* "açlık" tan gelir.). Bulimia nervozalı kişiler periyodik olarak, özellikle öğleden sonra veya akşam üzerleri tatlı veya hazır gıdalarla kendilerini tıka basa doyururlar. Bu aşırı alımları, genellikle depresyon ve suçluluk duygularıyla birlikte yürüyen kendi kendini kusturma veya laksatif kullanma izler. Bulimia krizleri anoreksiya nervozalı bazı hastalarda da görülür. Anoreksiya nervoza görülme sıklığı yüzde 0,5-2 olarak tahmin edilmektedir; bulimia nervozanın ise yüzde 1-3 tür. Anoreksiya nervozanın ortaya çıkma oranı kadınlarda erkeklere oranla 10-20 kez daha fazla ve bulimia nervozanın ortaya çıkma oranı ise yaklaşık 10 kat daha fazladır (Bkz. Klein ve Walsh, 2004)

Olası Nedenler

Anoreksiya kelimesinin kelime anlamı iştah kaybını ifade eder, ancak bu bozukluğa sahip insanlar özellikle besinlerle –doymuş olsalar bile- ilgilenirler. Başkalarının yiyebileceği yemekler hazırlamaktan hoşlanabilirler, yemek tarifleri toplarlar ve hatta yemedikleri yiyecekleri biriktirirler. Anoreksikler besinlerin etkilerine ilgisiz olmamalarına rağmen, şiddetli obez olma korkusu gösterirler ki tehlikeli boyutlarda zayıflasalar bile buna devam ederler. Çoğu bisiklet kullanma, koşma veya yürüme egzersizleri yaparlar.



Anoreksia nervoza çoğunlukla genç kadınlarda görülür.

Anoreksiya ciddi bir rahatsızlıktır. Yüzde 5 ila 10 kadarı hastalığın komplikasyonları sonucu ölürler veya intihar ederler. Anoreksiklerin çoğu osteoprözden şikayet ederler, kemik kırılmaları yaygın görülür. Kilo kaybı şiddetlendiğinde anoreksik kadının menstrütasyonu durur.

Bazı araştırmacılar ve klinisyenler anoreksiya nervoza ve bulimia nervozanın semptomlarının altında mental rahatsızlıkların yattığı sonucuna varmışlardır. Ancak, kanıtlar tam aksini göstermektedir: Yeme bozuklukları belirtileri gerçekte açlık belirtileridir. Minnesota Üniversitesinde Keyes ve arkadaşları tarafından yapılan meşhur bir çalışmada (Keyes ve ark., 1950) yarı açlığın etkilerini gözlemlemek üzere fiziksel ve fizyolojik sağlığı yerinde otuz altı genç erkeği topladılar. 6 ay boyunca erkek denekler önceden yediklerinin yaklaşık yüzde 50'sini yediler ve sonuçta başlangıç vücut ağırlıklarının yaklaşık yüzde 25'ini kaybettiler. Gönüllüler kilo kaybederlerken yeme ve içme konusunda kaygı duyma, ritualistik yeme, saati saatine uymayan ruh hali, eşleşmemiş algı problemi ve vücut ısısının düşmesi gibi fizyolojik değişimleri içeren rahatsız edici belirtiler göstermeye başladılar. Besin olan ve olmayan objeleri biriktirmeye başladılar ve hiç kullanmadıkları objeleri toplamak için neden çaba sarfettiklerini (kendilerine bile) açıklayamadılar. Önceleri girişkendiler ancak zamanla içe dönük ve izole hale geldiler. Cinselliğe ilgilerini kaybettiler ve hatta "genç yetişkin erkeklerde normalde var olan seksüel gerginlik ve korkudan uzaklaşan özgürlüğe ulaştılar" (Keyes ve ark., 1950, p840).

Yeme ve kilo kaybı takıntısı ve anoreksiya nervoza ortaya çıkan insanların zorunlu ritüelleri obsesif-kompülsif rahatsızlıklarla olası bir bağlantı ileri sürer (Bölüm 15'te daha detaylı anlatılmıştır). Ancak,

Minnesota çalışmasındaki deneklerde, bu çalışmadan sonra görülen bu obsesif-kompulsif davranışlar daha önce görülmemişti. Bu davranışlar, yeme bozukluğu nedenleri değil, etkileri olduğunu ortaya çıkarır.

Hem anoreksiya hem de yarı açlık, ruh hali kaymaları, depresyon ve uykusuzluk gibi belirtiler gösterir. Anoreksiyalı hastalarda intihar oranı popülasyonun geri kalanında olduğundan daha yüksektir (Pompili ve ark., 2004). Minnesota çalışmasında gönüllülerin hiç biri intihara teşebbüs etmedi, ancak biri üç parmağını kesti. Bu gönüllü "hayatımda hiç olmadığım kadar depresyona girdim... beni kasvedi ortamdan çekip çıkaracak, yani beni (deneyden)ayıracak tek şey olduğunu düşündüm. Bazı parmaklarımı kesip atmaya karar verdim... Kasıtlı yapılmıştı" dedi (Keyes ve ark., 1950, s. 894-895).

Deli gibi yeme, anoreksiya belirtisi olmasına rağmen, çok yavaş yeme de aynı etkiyi gösterir. Anoreksiyalı hastalar yemekte çok uzun zaman geçirme eğilimindedirler, Minnesota çalışmasındaki gönüllüler de böyle davrandılar. "daha önce dakikalar içinde yemek yiyen erkeklerin bazıları açlığın sonlarına doğru yemekte hemen hemen iki saat geçirmeye başladılar (Keyes ve ark., s. 833).

Gördüğümüz gibi, aşırı egzersiz anoreksiyanın önde giden bir belirtisidir (Zandian ve ark., 2007). Aslında, Manley, O'Brien ve Samuels (2008) bazı fitnes eğitimcilerinin, müşterilerinin bir kısmının yeme bozukluğu olduğunu ve sınıflarında veya etkinliklerinde böyle kişilere izin vermelerinin ne kadar etik olduğunu veya sorumlulukları olup olmadığı konusunda endişelerini ifade ettiler.

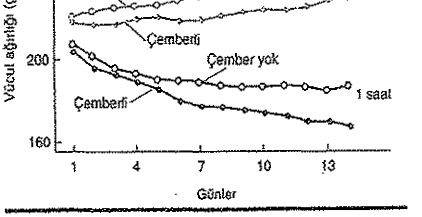
Hayvan denemelerinde aktivite artışının açlığın bir sonucu olabileceği gösterilmiştir. Ratlara her gün yiyeceklere 1 saat ulaşma izni verildiğinde, sağlanan bir çemberde çok daha uzun süre koşmuşlar ve kilo kaybetmişler ve giderek aşırı zayıflama (emaciation) sonucu ölmüşlerdir (Smith, 1980). Nergardh ve ark. (2007) ratları farklı kafeslere koydular. Bazı kafesler, koşma aktiviteleri seviyelerinin ölçüldüğü koşu çemberleri ile donatıldı. Kafeslere adapte olduktan sonra, hayvanlara 1 ile 24 saat arasında değişen zaman uzunluğunda günde bir kez yiyeceğe ulaşma izni verildi (gıda kısıtlaması yoktu). Kısıtlanmış programla yiyeceğe ulaşan koşu çemberli kafesteki fareler koşmaya daha fazla zaman ayırmaya başladılar (Bkz. *Şekil 11.24.*).

Yarı aç diyetteki ratların artan aktivitesini, onların refleks olarak yiyecek bulamadıkları zaman yiyecek arama eğilimlerinden kaynaklanacağı şeklinde bir açıklama getirilmiştir. Normal olarak, ratlar çevrelerini araştırarak ve yiyecek arayarak aktivitelerini genişletmiş olacaklardır ancak hapsedilmiş olmalarından dolayı araştırma eğilimi sadece boşuna koşu çemberinde dönmeyle sonuçlanır. Diğer olası bir açıklama yarı doygunluk diyetinde ortaya çıkan düşük beden ısısıdır (Gerçekte, anoreksiyalı hastalar üşüdüklerinden şikayet ederler.). Aktivite artışı sıcak kalmaya dönük bir refleks olabilir. Hangi açıklama doğru olursa olsun gerçek şudur ki aç kalan ratların aktivitelerini artırmaları, anoreksik hastaların aşırı aktivitelerinin basit bir kilo verme stratejisi değil açlığın bir belirtisi olabileceğini ileri sürmektedir.

Kanda NPY seviyesi anoreksiyalı hastalarda artırıldı. Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, NPY normalde yemeyi uyarır. Negardh ve ark. (2007) NPY'nin intraserebroventrikülere verilmesiyle sınırlı beslenme programında ratların, koşmaya harcadıkları zamanı artırdığını buldular. Normal olarak NPY yemeyi uyarır (sınırsız yemeye ulaşabilen farelerde olduğu gibi), ancak açlık şartlarında bunun yerine koşu çemberi aktivitesinde artmaya neden oldu.

ŞEKİL 11.24

Aktivite, Gıda Kısıtlaması ve Kilo Kaybı: Grafik her gün gıdaya erişimi 1-saat veya 24-saat yasaklanmış ratların vücut ağırlıklarındaki değişimi gösterir. Koşu çemberine ulaşabilen ratlar, özellikle sadece 1 saat gıda erişimi olanlar, zamanlarını koşma için harcadılar ve kilo kaybettiler.



Kaynak: Nergårdh, R., Ammar, A., Brodin, U. ve ark. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32, 493-502.

Şimdiye kadar, muhtemelen anoreksiyanın neden ilk sırada yer aldığını merak ediyorsunuzdur. Anoreksiya belirtileri büyük oranda açlıkta ortaya çıkanlar gibi olsa bile açlığa yol açan davranışı ne başlatır? Basit yanıt hâlâ bilmediğimizdir. Bir olasılık bu davranış için genetik yatkınlıktır. Önceki iki çalışmalarından anoreksiya nervoza gelişmesinde kalıtımsal faktörlerin önemli rol oynadığını gösteren iyi kanıtlar vardı (Russell ve Treasure, 1989; Walters ve Kendler, 1995; Kortegaard ve ark. 2001). Aslında, anoreksiya nervoza oluşmasında değişkenliğin yüzde 58 ila 76 arasında genetik faktörlerin kontrolü altında olduğu görünür (Klein ve Walsh, 2004). Ek olarak, anoreksiya nervoza insidansının prematüre doğmuş veya zor geçen doğumlar sonucunda dünyaya gelen travma yaşayan kızlarda daha yüksek olması (Cnattingius ve ark., 1999), kalıtıma bağlı biyolojik faktörlerin bunda bir rol oynayabileceğini ileri sürer. Belki de bazı genç kadınlar (ve az sayıda genç erkekler) vücut ağırlıklarını ideal olarak algıladıkları kilolara yakın değere getirmek için diyete girerler. Bir kez bu yolla kilo kaybetmeye başladıklarında, fizyolojik ve endokronolojik değişimler yeni bahsettiğimiz açlık belirtilerine neden olur ve kısır döngü başlar.

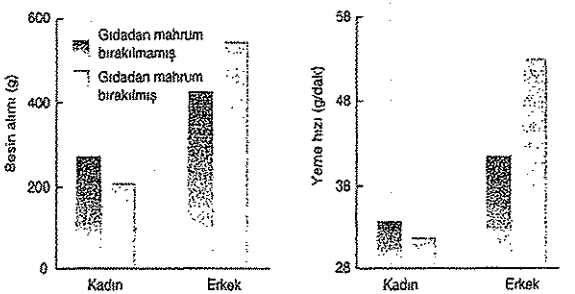
Anoreksiya nervoza olgusu hem biyolojik hem de sosyal açıklamalarla körüklenen, genç kadınlarda daha çok görülür. Psikologların çoğunun katıldığı ikinci neden ise modern endüstrileşmiş toplumlarda özellikle kadınlardan fit (zayıf) olması beklentisidir. Diğer olası neden ergenliğe eşlik eden hormonlardaki değişim olabilir. Nedeni ne olursa olsun genç erkek ve kadınlar kısa süreli açlıkta bile farklı yanıt verirler. Södersten, Bergh ve Zandian (2006) lise öğrencilerini alıp, bir gün öğlen saati öğlen yemeği için yemek istedikleri bütün yiyeceklerin verildiği laboratuvarlarını ziyaret ettiler. Yedi gün sonra tekrar laboratuvara döndüler. Bu kez bir önceki günün öğlen saatinden beri aç duruyorlardı. Erkekler ilk seferde yediklerinden daha fazla yemek yediler. Ancak, kızlar daha önce yediklerinden daha az yediler (Bkz. *Şekil 11.25.*). Açıkçası kızlar yemek yoksunluğu periyodunu daha fazla yiyerek telafi (komponse) etmekte güçlük çektiler. Yazarın dikkat çektiği gibi, "diyet kadınlarda ve özellikle fiziksel olarak aktif olup bundan dolayı daha fazla yeme ihtiyacı duyanlarda, (Örneğin) atletlerde, tehlikeli olabilir (s. 575).

Tedavi

Anoreksiyanın başarıyla tedavi edilmesi çok zordur. Birçok klinisyen tarafından en etkili yaklaşım olarak kabul edilen zihinsel davranış terapisi 1 yıllık tedavi süresi boyunca yüzde 22 oranında tekrar nüksetmiş ve yüzde 50'den az oranda başarı

ŞEKİL 11.25

Açlıkta Genç Erkek ve Kadınların Reaksiyonları: Grafikler, normal zamanlarında yemeğini yiyen kişilerin 24-saatlik bir süre sonrasında açık büfe öğlen yemeği boyunca veya sonrasında genç erkek ve kadınların gıda alma ve yeme hızlarını gösterir.



Kaynak: Södersten, P., Bergh, C., ve Zandian, M. *Hormones and Behavior*, 2006, *50*, 572–578.

sağlamıştır (Pike ve ark., 2003). Steinhausen (2002) tarafından yapılan bir meta-analiz anoreksiya tedavi oranında başarının son 50 yılda gelişmediğini belirtmiştir. Ben Tovim'in (2003) not ettiği gibi "tedavi üzerine yayınların çoğu ve yeme bozuklukları çıktıları yönetim bilimsel sağlamlıktan yoksundur ve temel epidemiyolojik özellikleri görmezden gelir. Tedavi etkinliği için geçerli kanıtların yokluğu, anoreksiya ve bulimia nervozada yoğun tedavi kaynağını korumada zorluğun artmasını sağlar ve bozuklukların nedenleri konusunda varolan teorileri kurmaya dönük etkin programlar yaratmada da spesifik değillerdir. Yeni modellere şiddetle ihtiyaç vardır" (s. 65).

Araştırmacılar laboratuvar hayvanları veya yeme bozukluğu olmayan insanlar üzerinde iştahı artıran birçok ilaçla anoreksiya nervozayı tedavi etmeye uğraştılar-örneğin, antipsikotik medikasyonlar, adrenerjik α_2 reseptörleri, L-DOPA ve THC'yi (marihuananın aktif bileşeni) uyarıcı ilaçları tedavide kullandılar. Maalesef bu ilaçların hiçbirinin yararlı olduğuna ilişkin bir kanıt bulunamadı (Mitchell, 1989). Besinlere karşı obsesif olan anoreksik vakaların her biri (ve yüksek seviyede nöropeptid Y ve grelin gösterir) bozukluğun açlık yokluğu ile ortaya çıkmadığını ileri sürer. Araştırmacılar bulimia nervoza konusunda daha şanslıydılar; bazı çalışmalar fluoksetin gibi seretonin agonistlerinin bu hastalığın tedavisinde yardımcı olabileceğini açığa çıkardılar (Advokat ve Kutlesic, 1995; Kaye ve ark., 2001). Ancak, fluoksetin anoreksik hastalara yardım etmez (Attia ve ark., 1998).

Bergh, Södersten ve arkadaşları (Zandian ve ark., 2007; Court, Bergh ve Södersten, 2008) anoreksiya için özel ve etkili bir tedavi protokolü ortaya çıkardılar. Hastalarını, gerçek ve ideal yeme zamanını gösteren bir bilgisayara eklenmiş elektronik bir çizelge üzerine yemek tabağını yerleştirdiklerinde daha hızlı yiyeceklerini düşündüler. Yemekten sonra, hastalar sıcak bir odada tutuldular, bu onların kaygılarını ve aktivite seviyelerini düşürdü. Koşu çemberli kafeslerdeki ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada (Hillebrand ve ark., 2005) hayvanlar kısıtlanmış beslenme programına tabi tutuldu ve önceden bahsedilen belirtiler gözlemlendi: Hiperaktivite, azalmış yeme isteği, şiddetli kilo kaybı ve vücut ısısında düşme. Sıcak bir metal tabak kafese konduğunda, besinlere erişimi kısıtlanmış ratlar aktivite çemberinde daha az koşma zamanı ve sıcak tabakta daha fazla zaman geçirdiler. Besinlere ulaşımı kısıtlanmamış olan ratlar sıcak tabağın varlığını önemsemediler.

Anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza ciddi durumlardır; nedenlerini anlamak akademik bir meseleden çok daha fazlasını içerir. Ümit ederiz ki beslenme ve metabolizmanın sosyal ve biyolojik kontrolü ve kompülsif davranışların nedenleri üzerine çalışmalar bu karmaşık ve tehlikeli hastalıkları anlamamıza yardımcı olacaktır.

Ara Özet

Anoreksiya Nervoza/Bulimia Nervoza

Anoreksiya nervoza ciddi –hatta hayatı tehdit eden- bir hastalıktır. Anoreksik hastalar yemekten çekinseler de yemekle çok yakından ilgilenirler. Bulimia nervoza belirtileri periyodik olarak kusarak çıkartma, lağımla çıkartma ve düşük vücut ağırlığıdır. Anoreksiya nervozanın kuvvetli kalıtımsal bileşeni vardır ve öncelikle genç kadınlarda görülür.

Bazı araştırmacılar anoreksiya belirtilerinin –yemekle ve yemeyle ilgili, ritüalistik yeme, içe dönük (erratic) ruh hali, aşırı egzersiz, paylaşılmayan bilişsel performans ve vücut ısısında azalma gibi fizyolojik değişimler- açlık belirtileri olduğuna inanırlar ve anoreksiyanın belirtileri olarak belirtmezler. 50 yıl önce yapılan bir çalışmada birkaç aylık yarı açlığın önceden sağlıklı insanlar için gösterilen benzer belirtilere neden olduğu bulundu. Eğer ratların her gün belirlenen bir zaman için besinlere ulaşmasına izin verilseydi, varsa koşu çemberinde daha fazla zaman geçirecekler ve giderek daha az yiyecekler ve kilo kaybedeceklerdi. Bu yanıt, doğal çevrede, yiyecek keşfiyle sonuçlanabilen keşif davranışı artışını yansıtabilir. Aynı zamanda açlığın düşürdüğü vücut ısısını arttırmaya dönük bir yanıtma da olabilir. Normal ergenlerle yapılan bir çalışmada 24 saat açlık sonrasında daha fazla yeme yerine, kızlar gerçekte daha az yediler, ki bu besin kıtlığı süresiyle başa çıkmakta zorlandıklarını ortaya çıkardı. Belki de diyet süresi, bazı genç kadınların açlığı ve izleyen semptomlarını doğuran şiddetli bir döngüye başlamasına neden olur. Bunlar gibi teröpatik protokol bazlı bulguların anoreksik hastaların hastalıkla

başa çıkmasına yardımcı olmasında ümit verici olduğu gösterildi. Araştırmacılar, iştahı arttıran ilaçlarla anoreksiyayı tedavi etmeye çalıştılar, fakat hiçbiri etkili bulunmadı. Ancak, fluksetin, depresyon tedavisinde kullanılan bir seretonin agonisti, bulimia nöbetlerini baskılamaya yardımcı olabilir.

Düşündüren Sorular

Şüphesiz ki anoreksiyanın hem çevresel hem de fizyolojik nedenleri vardır. Bu bölümün son kısmını okuduktan sonra bu rahatsızlığın görülme sıklığında cinsiyet farklılığının (yani, hemen hemen tüm anoreksiklerin kadın olduğu gerçeği) nedeni hakkında ne düşünüyorsunuz? Tamamen sosyal faktörler mi sebep olmaktadır (örneğin, toplumdaki zayıflık vurgusu), yoksa biyolojik faktörlerin de önemli rol oynadığını düşünüyor musunuz?

SON SÖZ Doymak Bilmez Açlık

Bölümün önsözünde gördüğümüz gibi, Carrie'nin doğumdan itibaren çeşitli tıbbi sağlık sorunlarından sıkıntı çektiği açıktır. Zayıf bir bebekti, bakımı zordu ve dar alın, badem şekilli gözler, orta derecede şaşılık (çapraz gözler), ince üst dudak, küçük eller ve ayaklar ve aşağı dönük ağız gibi çeşitli fiziksel anormallikler göstermekteydi. O zaman, erken çocukluk döneminde aşırı yemeye başladı ve obez oldu. Diğer davranışları da değişti; öfke nöbetleri vardı; kendi derisini çimdiklemek gibi kompulsif davranışlar sergiledi ve orta derecede zihinsel engelliydi.

Carrie'nin durumunun nedeni genetikti (Wattendorf ve Muenke, 2005; Bittel ve Butler, 2005). Hasarlı genler kromozom 15 üzerinde bulundu ve beynin –özellikle hipotalamusun– fonksiyonu ve normal gelişiminde kritik olan proteinlerin üretiminde yer aldığı görüldü. Aşırı yemenin, açlığın artmasından ziyade doygunluğun beyin mekanizmasında bir hasarı nedeniyle ortaya çıktığı görünmektedir. Normalde, insanlar yemek yediklerinde yeme hızı başlangıçta yüksektir ancak doygunluk mekanizması kontrolü ele almaya başlar, yeme yavaşlar ve giderek durur. Ancak, Lindgren ve ark. (2000) Prader-Willi sendromlu kişilerin yemeği obezlerden daha yavaş yemeye başlamalarına veya zayıf nesne kontrolünü rağmen daha uzun sürede yemeye devam ettiklerini ve yeme hızlarının sabit kaldığını ve hatta hızlandığını buldular. Yemenin yetersiz doygunluk sinyali sağladığı görüldü.

Grelin seviyesi Prader-Willi sendromlu kişilerde anormal derecede yüksektir. Bu aşırı yemenin açlığın artmasından dolayı ortaya çıkabileceğini ileri sürülmektedir. Ancak Tan ve arkadaşlarının bir çalışmasında (2004) somatostatin, pankreas tarafından salgılanan bir peptid, enjeksiyonu ile grelin salgılanmasının baskılanmasının iştah üzerine bir etkisi olmadığı bulundu.

Henüz doygunluk mekanizmasının bozulma nedenlerini bilmiyoruz. Leptin seviyesi, tıpkı diğer obez insanlarda olduğu gibi, Prader-Willi sendromlu insanlarda yüksektir ve leptin reseptörleri normal görünmektedir. Buna ek olarak, NPY ve AGRP üretimleri normal görünmektedir (Bittel ve Butler, 2005). Prader-Willi sendromlu kişilerle daha ileri çalışmalar yeme davranışlarını kontrol eden beyin mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi edinmemize yardımcı olabilir.

Anahtar Kavramlar

FİZYOLOJİK DÜZENLEYİCİ MEKANİZMALAR

1. Düzenleyici sistemler dört temel özellik içerirler: sistem değişkeni, alıcı noktası, detektör ve düzeltme mekanizması. Maddelerin sindirim sisteminden emilmesi zaman aldığı için yeme ve içme davranışları da doygunluk mekanizması tarafından kontrol edilir.

İÇME

2. Vücuttaki su hücre içi ve hücreler arası bölümlerde yer alır; ikincisi interstisyel sıvı ve kan plazmasından oluşur.
3. Normal su kaybı her iki önemli bölümü boşalır ve hem ozmometrik hem de volumetrik susuzluk ortaya çıkarır.
4. Ozmometrik susuzluk anteroventral hipotalamustaki nöronlar tarafından belirlenir; volumetrik susuzluk anjiyotensin üreten bir enzim salgılayan böbrekler ve beyinle direkt olarak iletişim kuran, kalbin atriyalında baroreseptörler tarafından belirlenir.

YEME: METABOLİZMA HAKKINDA BAZI GERÇEKLER

5. Vücutta iki besin deposu vardır: glikojen (bir karbohidrat) içeren kısa-dönemli depo ve yağları içeren uzun-dönemli depo.
6. Metabolizma, öncelikle insülin ve glukagon hormonları tarafından kontrol edilen sindirme ve açlık fazlarına ayrılır.

YEMEYİ NE BAŞLATIR?

7. Açlık günün belirli saatleri ve diğer insanların varlığı gibi sosyal ve çevresel faktörlerden etkilenir.
8. Açlık için en önemli fizyolojik sinyal, reseptörler karaciğerde yer aldığında ve beyin düşük besin sinyali aldığında ortaya çıkar.

YEMEYİ NE DURDURUR?

9. Doygunluk belirli bölgelerdeki reseptörlerle kontrol edilir. Midedeki besin reseptörleri beyne sinyal gönderirler. Sindirim sistemi tarafından CCK ve PYY'nin salgılanması besin alınımını azaltır. İnce bağırsaklarda ve karaciğerde yer alan reseptörler vücutta sindirilen ve emilen yemeğin besin maddelerini tanırlar.

BEYİN MEKANİZMALARI

10. Beyin hücrelerindeki nöral mekanizma besinin kabulü veya reddini, ön beyinden izole edildiklerinde bile, kontrol edebilir.
11. Hipotalamus yeme kontrolünden sorumludur. MCH veya oreksin salgılayan lateral hipotalamustaki nöronlar iştahı artırır ve metabolik hızı azaltır. Bu nöronlar, sırasıyla, nöropeptid Y ve AGRP salgılayan nöronlar tarafından aktive edilirler. Mide tarafından salgılanan grelin NPY/AGRP nöronlarını aktive eder ve açlığı uyarır.
12. İyi-beslenmiş yağ dokusu leptin hormonu salgılar bu da hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden öropeptid-Y-salgılayan nöronlar üzerindeki leptin reseptörleri ile bağlanarak yemeyi baskılar ve onları inhibe eder. Leptin aynı zamanda MCH ve oreksin salgılayan lateralhipotalamik nöronları da inhibe eder ve aktivitesi ile yemeyi baskılayan CART- ve α-MSH-salgılayan nöronları uyarır.

OBEZİTE

13. Obezitenin önemli bir nedeni genetik temellere dayalı olabilen etkin bir metabolizmadır. Uncoupling protein bir kişinin metabolizmasının etkinliğini belirlemeden sorumlu olabilir.
14. MCH, oreksin, NPY, CART veya MC-4 reseptörleri ile etkileşen veya uncoupling proteinin aktivitesini değiştiren ilaçlar obezite tedavisinde faydalı olabilirler.

ANOREKSİYA NERVOZA/BULIMIA NERVOZA

15. Anoreksiya nervoza özellikle genç kadınlarda görülen besin alınımında ve kilo kaybında tehlikeli bir azalma ile ilerleyen ciddi bir yeme bozukluğu hastalığıdır. Bulimia nervoza, genellikle kusma veya boşaltmayı izleyen periyodik aşırı yeme furyası ile karakterize edilir.
16. Son yapılan araştırmalar aneroksiyada görülen semptomların aslında açlık durumunda görülenlere benzediğini ileri sürer. Hassas bireylerde, gönüllü açlık süresinde bu semptomlar ortaya çıkar ve kısır döngü başlar.
17. Bu analize dayanan görünüşte başarılı bir tedavi aneroksiyalı hastalara daha çabuk yemeyi öğretir ve anksiyetelerini ve aktivite seviyelerini azaltmak için yemeklerden sonra sıcak bir odada tutarak hiperaktiviteyi azaltır.

Önerilen Kaynaklar

Arora, S., and Anubhuti. Role of neuropeptides in appetiteregulation and obesity-A review. *Neuropeptides*, 2006, *40*, 375–401.

Aylwin, S., and Al-Zaman, Y. Emerging concepts in the medicaland surgical treatment of obesity. *Frontiers in Hormone Research*, 2008, *36*, 229–259.

Barsh, G.S., and Schwartz, M.W. Genetic approaches to studying energy balance: Perception and integration. *Nature Reviews: Genetics*, 2002, *3*, 589–600.

Crookes, P.F. Surgical treatment of morbid obesity. *Annual Review of Medicine*, 2006, *57*, 243–264.

de Castro, J.M. The control of eating behavior in freelivinghumans. In *Neurobiology of Food and Fluid Intake*, 2nd ed.,edited by E. Stricker and S. Woods. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2004.

Johnson, A.K. The sensory psychobiology of thirst and saltappetite. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2007, *39*,1388–1400.

Kreipe, R.E., and Mou, S.M. Eating disorders in adolescentsand young adults. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2000, *27*, 101–124.

Rolls, E.T. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2007,*66*, 96–112.

Woods, S.C., Lutz, T.A., Geary, N., and Langhans, W. Pancreatic signals controlling food intake: Insulin, glucagon andamylin. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2006, *361*, 1219–1235.

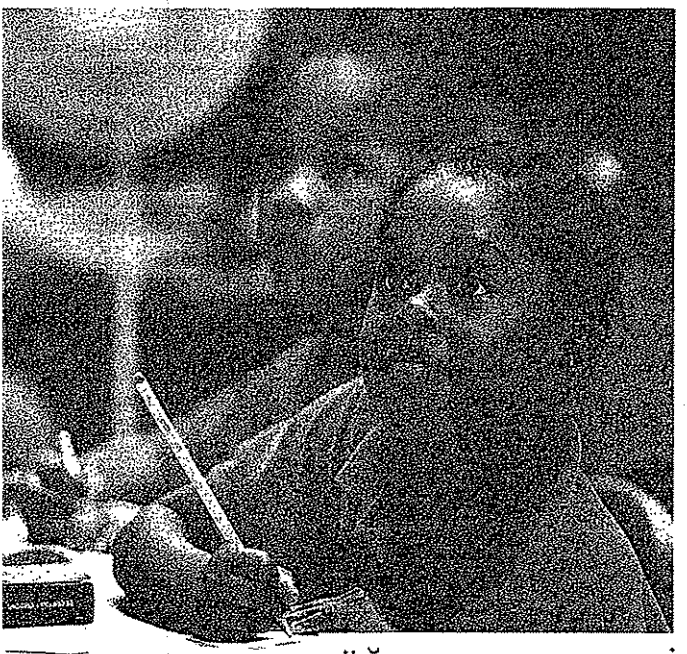
Ek Kaynaklar

Bu bölümde yer alan materyal konusunda ek gözden geçirme ve pratik yapma açısından www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin. PsikoYardım ile birlikte test pratikleri yapabilir ve gözden geçirmenize yardımcı olacak ihtiyacınıza göre düzenlenmiş bir kişisel çalışma planı elde edebilirsiniz. Bunun yanı sıra düzinelerce animasyon, öğretici materyal ve internet adresi de mevcuttur. Ayrıca isterseniz bu kitabın interaktif elektronik versiyonunu da gözden geçirebilirsiniz. PsikoYardım için kayıt olmanız gerekmektedir. Ayrıntılar için www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin.

bölüm

12

Öğrenme ve Bellek*



- Öğrenmenin Doğası
- Sinaptik Plastisite: Uzun Süreli Güçlendirme (Potentiation) Uzun Süreli Depresyon
  - Uzun Süreli Potansiyel Artışı
  - NMDA Reseptörlerinin Rolü
  - Sinaptik Plastisite Mekanizması
  - Uzun Süreli Depresyon
- Algısal Öğrenme
- Klasik Koşullanma
- Araçsal Koşullanma
  - Bazal Gangliaların Rolü
  - Pekiştirme
- İlişkisel Öğrenme
  - İnsan Anterograde (İleriye Dönük) Amnezisi
  - Farklı Öğrenme Becerileri
  - İfade Edilebilen (Declarative) ve İfade Edilemeyen (Nondeclarative) Bellek
  - Antergrade Amnezisinin Anatomisi
  - Hippokampal Oluşumun Hafıza Konsalidasyonundaki Rolü
  - Epizodik ve Anlamsal Bellek
  - Uzamsal Bellek
  - Laboratuvar Hayvanlarında İlişkisel Öğrenme
  - Hippokampal Nörojenezin (Hücre Doğumu) Öğrenmedeki Rolü

ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Öğrenmenin dört temel formunun (algısal öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesi, motor öğrenme ve ilişkisel öğrenme) her birinin tanımlanması.
2. Hippokampusun anatomisinin tanımlanması, uzun süreli potensiyalizyonun oluşumunun tanımlanması ve bu fenomende NMDA reseptörlerinin rolünün tartışılması.
3. Uzun süreli potensiyasyon ve uzun süreli depresyon boyunca sinaptik plastisitini (bozulma ya da yaralanmalardan sonra dokuların yeniden oluşturulmasının) fiziksel temelini araştıran araştırmaların tartışılması.
4. Görsel algısal öğrenmede alt temporal korteksin rolünü araştıran araştırmaların tanımlanması.
5. Canlı uyaranlara karşı geliştirilen klasik koşullandırılan duygusal tepkinin fizyolojisinin tartışılması.
6. Araçsal öğrenmende bazal gangliyonların rolünün tanımlanması.
7. Beyin uyarılmasında dopaminin rolünün tanımlanması ve dopamin antagonistleri ve agonistleri yönetme etkilerinin tartışılması.
8. İleriye dönük bellek kaybının doğasının tanımlanması ve öğrenmenin örgütlenmesine ilişkin önerilerin açıklanması.
9. Epizodik ve uzamsal öğrenmeyi içeren ilişkisel öğrenmede hipokampusun rolünün tanımlanması ve hipokampal zemin hücrelerinin fonksiyonlarının tartışılması.

* Çeviren: Dr. Seval ERDEN İMAMOĞLU

ÖN SÖZ Her Gün Tek Başına

Hasta H. M. nispeten saf bellek kaybı yaşamaktadır. H. M.'nin zihinsel becerisi ve sözel belleği normal görünmektedir. Arka arkaya sıralanmış yedi numarayı düz bir şekilde ve beş numarayı da tersten tekrarlayabilmekte, konuşmalara katılmakta, cümleleri yeniden yapılandırmakta ve zihinden hesap yapabilmektedir. Beyin ameliyatından önceki birkaç yıl içinde gerçekleşen olayları hatırlayamazken, daha eski olan anıları çok iyi hatırlayabilmektedir. Ameliyat sonrası herhangi bir kişilik değişikliği göstermeyen H. M., genelde kibar ve iyi huylu birisidir.

Ancak H. M. ameliyat sonrasında yeni hiçbir şey öğrenememiştir. Ameliyattan bu yana tanıştığı insanları isimleri ile tanıyamamıştır (1953 yılında 27 yaşındayken ameliyat olmuştur). Ameliyat sonrası ailesi yeni bir eve taşınmış ancak H. M., etrafındaki yeni komşularını aslâ öğrenememiştir. (Ebeveynlerinin ölümünden sonra bakım evinde yaşamıştır.) H. M. hastalığının farkındaydı ve sık sık şu tür şeyler söylerdi:

Her gün kendimle kaldım, yalnız yaşadım, zevk ve acı veren her neyse hepsini kendi başıma yaşadım... Şimdi merak ediyorum. Yaşadığım ya da yaptığım her şey kayboldu mu? Şu anda olan her şey bana açık, net görünüyor ama hemen öncesinde ne oldu? İşte, beni endişelendiren bu. Bir rüyadan uyanır gibi ben sadece hatırlayamıyorum (Milner, 1970, s. 37).

H.M., dikkati başka yöne çekilmediği, başka bir şeyle oyalanmadığı sürece az da olsa bir miktar sözel bilgiyi hatırlayabilme yeteneği vardı. Bilgiyi sürekli egzersiz ile tekrarlaması, ivedi belleğindeki bilgilerin uzun süre saklanmasını sağlamıştır. Ancak egzersiz ve tekrarlar, uzun süreli etki oluşturmamış görünmektedir. Eğer bir an bile olsa dikkati başka yöne kayarsa, egzersiz ve tekrarlar ile edindiği her şeyi tamamen unutabilmektedir. Tekrarlayıcı görevleri oldukça iyi şekilde yerine getirmiştir. Aslında H.M. daha önce öğrendiklerini çok çabuk unutmasına karşın sıkılmadan tekrarlama çabalarını sürdürebilmektedir. Aynı dergiyi defalarca okuyabiliyor, aynı espriye her seferinde gülebiliyor ve bunları her seferinde ilk kez duyuyormuş gibi ilgilenebiliyordu. Zamanının çoğunu genellikle bulmaca çözmek ve televizyon seyretmekle geçiriyordu.

H. M., Henry Molaison, 2 Aralık 2008'de 82 yaşında yaşamını yitirmiştir.

Deneyimler bizi değiştirir, çevre ile yüz yüze gelmek sinir sistemimizde değişiklikler yaparak, davranışlarımızın değiştirir. Pek çok araştırmacının dediği gibi, bellek fizyolojisinin anlaşılması, nörobilim araştırmasının nihai hedefidir. Beyin son derece karmaşık, öğrenme ve hatırlama da aynı oranda komplekstir. Ancak bu zorluklara karşın, bu çalışmalar, uzun yıllar sonra bir yere gelineceğini göstermektedir. Yeni yaklaşımlar ve metotlar, eski olanların geliştirilmesi ile oluşturulmuş; asıl ilerleme, öğrenme ve hatırlamanın anatomisinin ve fizyolojinin anlaşılmasıyla gerçekleşmiştir.

Öğrenmenin Doğası

Öğrenme, yaşantılar yoluyla sinir sistemimizde ve böylece davranışlarımızda değişiklik meydana getirme sürecini ifade etmektedir. Biz oluşan bu değişiklikleri bellek/hafıza olarak ifade ederiz. Her ne kadar anıları sanki dosyalara yerleştirilmiş notlar gibi tanımlamak uygun olsa da, bu durum kesinlikle deneyimlerin beyinde yansıtıldığını söylemek anlamına gelmez. Deneyimler "depolanamaz"; biz onları algılarız, sergileriz, düşünür ve planlarız yani deneyimler değişir. Sinir sisteminin yapısındaki fizyolojik değişiklikler yoluyla, nöral devreler değiştirilerek algılama, performans, düşünme ve planlamada değişimler olmakta ve böylece deneyimler değişmektedir.

Öğrenme, en az dört temel formda ele alınabilir: algısal öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesi, motor öğrenme ve ilişkisel öğrenme. Algısal öğrenme, daha önceden algılanmış olan uyarıcıyı tanımayı öğrenme becerisidir. Bu tür öğrenmenin temel fonksiyonu, nesneleri ve durumları tanımlayabilme ve kategorize edebilme becerisidir. Biz her hangi bir şeyi tanımayı öğrenemezsek, bu durum karşısında nasıl davranmamız gerektiğini öğrenmez, deneyimlerimizden istifade edemez ve bu deneyimden bir şey öğrenemeyerek tüm bunlardan kazanç elde edemezdik.

Algısal öğrenme: Belli uyarıcıları tanımayı öğrenme.

Uyarıcı-tepki öğrenmesi: Belli uyarıcılara karşı otomatik olarak belli tepkileri verme ile gelişen öğrenmedir. Klasik ve araçsal koşullanmayı içerir.

Klasik koşullanma: Başta belli bir tepki oluşturmayan, sadece savunma ya da iştah açma gibi tepki (koşulsuz tepki) oluşturan, koşulsuz uyarıcıların uyarıcıların birkaç defa üst üste sunulmasının ardından, artık o uyarıcıların (koşullu uyarıcı) kendi başına belli tepkiyi (koşullu tepki) ortaya çıkarması ile karakterize olan öğrenme sürecidir.

Duyu sistemimizin her biri algısal öğrenme yeteneğine sahiptir. Biz nesneleri dış görünüşleri, çıkardıkları sesler, ne hissettirdikleri ya da nasıl koktuklarını öğrenerek tanırız. İnsanları, yüzlerinin şekli, yürürken yaptıkları hareketler ya da ses tonlarından tanıyabiliriz. İnsanları konuşurken duyduğumuzda, söyledikleri kelimeleri tanıyabiliriz ve belki de duygu durumlarından tanıyabiliriz. Görebileceğimiz gibi algısal öğrenme, temelde duyusal çağrışımsal korteksteki değişimlerle ilişkili gibi görünmektedir. Yani karmaşık görsel uyarıcıyı tanımayı öğrenmek, korteksteki görsel bağların değişikliklerini öğrenmeyi; karmaşık işitsel uyarıcıyı tanımayı öğrenmek de, korteksteki işitsel bağların değişikliklerini öğrenmeyi kapsamaktadır.

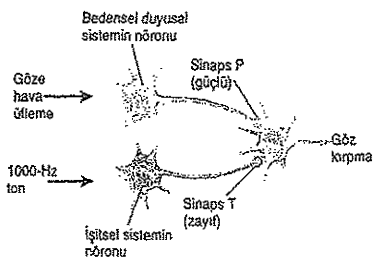
Uyarıcı-tepki öğrenmesi, belli bir uyarıcıya karşı belli bir davranışın sergilenmesini öğrenme becerisidir. Bu durum algı ve hareket içeren devreler arasında bağlantılar kurmayı içermektedir. Bu davranış savunma refleksi gibi otomatik tepki olabilir ya da bir takım hareketlerin karmaşık bir dizisi olabilir. Uyarıcı-tepki öğrenmesi, öğrenmede iki temel kategoriyi içerir. Bunlar; *klasik koşullanma* ve *araçsal koşullanmadır.*

Klasik koşullanma, bir öğrenme stili olarak, önemli olmayan bir uyarıcının önemli bir uyarıcı özelliği kazanması ile öğrenmedir. *İki uyarıcı arasında kurulan bir bağı* kapsar. Başlarda davranış üzerinde çok az etkisi olan uyarıcı, daha sonra refleks türü, türe özgü tipik davranışı, uyarıcı hale gelebilir. Örneğin, bir tepki olan göz kırpma davranışı, bir tona/sese karşı koşullanabilir. Eğer bir tavşanın gözüne doğru, doğrudan birazcık bir hava üflenirse, göz otomatik olarak kırpılacaktır. Bu tepki koşulsuz tepki olarak isimlendirilmektedir, çünkü tepki koşullanmadan bağımsız olarak herhangi bir özel öğrenme olmaksızın ortaya çıkmıştır. Koşulsuz tepkiyi ortaya çıkaran bu uyarıcı da (hava üflenmesi), koşulsuz uyarıcı olarak isimlendirilir. Şimdi denemeye başlayalım. İlk etapta 1000-Hz tonunda kısa bir ses serisi sunduk. Bu serinin her bir 500ms sonunda hava üflenmektedir. Birkaç denemeden sonra tavşan, hava üflenmeden önce gözlerini kapatmaya başlamıştır. Bu noktada klasik koşullanma oluşmuştur. Koşullu uyarıcı (1000-Hz tonu), şimdi koşullu tepkiyi (göz kırpma) ortaya çıkarmıştır (Bkz. *Şekil 12.1.*).

Klasik koşullanma oluştuğunda, beyinde ne tür değişiklikler oluşmaktadır? Şekil 12.1 basit şekilde, öğrenme türü olarak açıkladığımız nöral döngüyü göstermektedir. Bu sayede; koşullu olmayan uyarıcının (hava üflenmesi) bedensel-duyusal (somato-sensory) sistemlerinde yer alan bir nöron aracılığıyla algılandığını ve koşullu uyarıcının (1000-Hz tonu) da, işitsel sistemdeki bir nöron tarafından algılandığını farz edebiliriz. Aynı zamanda tepkinin- göz kırpmanın- motor sistemdeki bir nöron tarafından kontrol edildiğini de varsayabiliriz. Tabii ki öğrenme, aslında binlerce nöronu- duyusal, nöronlar arası ve motor nöronları- kapsamaktadır ama bu basit şekil ile sinaptik değişimin temel ilkelerini ortaya konmuştur (Bkz. *Şekil 12.1.*).

ŞEKİL 12.1

Klasik Koşullanmanın Basit Nöral Modeli: Sadece göze hava verilmeden hemen az önce 1000-Hz'lik ton sunulduğunda, sinaps T güçlendirilmiştir.



Şimdi bu döngünün nasıl işlediğine bakalım. 1000-Hz tonunu verildiğinde hayvanlar bu tona tepki vermezler çünkü hayvanların motor sistemindeki ton-duyarlılıklarına ait sinaptik bağ zayıftır. Yani, hareket potansiyeli sinapsların son (terminal)T (ton)düğmesine ulaştığında, motor nöronun dentritinde oluşan ateşleyici, postsinaptik potansiyel-nöronu ateşlemek için çok zayıf kalmaktadır. Ancak eğer göze hava üflersek, göz kırpılır. Hayvanın bedensel-duyusal (somato-sensory) nöronu ile motor nöronu arasında güçlü bir sinaptik bağ, gözün kırpılmasına sebep olur (sinaps P, "hava üfleme" için). Klasik koşullanmayı oluşturmak için biz önce 1000-Hz tonu verdik ve hemen ardından hızlıca hava üfledik. Bu uyarıcı çifti arka arkaya birkaç defa tekrarlandıktan sonra, hava üflemeyi bırakığımız halde 1000-Hz tonun kendi başına göz kırpma tepkisini ortaya çıkardığını gördük.

50 yılı aşkın bir süre önce Donald Hebb, davranışlarda değişimlere neden olan deneyimlerin nöronları nasıl değiştirdiğini açıklayabilecek bir kural önermiştir (Hebb,1949). Hebb'in kuralı şöyledir: Eğer bir sinaps sürekli aktif olmaya başlarsa ve aynı zamanda postsinaptik nöron ateşlenirse (aktive olursa), sinapsın yapısında ya da kimyasında değişiklik olacaktır ve sinaps güçlü hale gelecektir. Hebb'in kuralı bizim döngüde nasıl işleyecektir? Eğer önce 1000-Hz ton verilirse, ardından zayıf sinaps T (ton için) aktif olmaya başlar. Eğer hemen ardından hava verilirse, güçlü sinaps P aktif olmaya başlar ve motor nöronlarda ateşleme oluşturur. Ateşleme hareketi, hemen önce aktifleşmeye başlamış olan motor nöron ile herhangi bir sinapsı güçlendirir. Tabii ki burada bahsedilen sinaps T'dir. Bu iki uyarıcı birkaç defa eşleştikten sonra ve güçlendirme birkaç defa artırıldıktan sonra, sinaps T motor nöronun kendi başına ateşleyebilmeye yetecek kadar güçlenmeye başlayacaktır. Öğrenme oluşmuştur (Bkz. *Şekil 12.1.*).

Hebb bu kuralı formülleştirirken, doğru ya da yanlış olduğunu belirleyememiştir. Şimdi, son durumda, bireysel sinapsların gücünü belirleyecek laboratuvar tekniklerinde yeterli ilerleme kaydedilmiştir ve araştırmacılar da öğrenmenin fizyolojik temellerini çalışmaktadırlar. Bu yaklaşımların bazılarının sonuçlarını, bu ünitenin ilerleyen bölümlerini inceleyeceğiz.

Uyarıcı-tepki öğrenmesinin ikinci önemli formu araçsal koşullanmadır (aynı zamanda edimsel/operant öğrenme olarak da isimlendirilmektedir). Klasik koşullanma otomatik, türe özgü tipik tepkileri kapsarken; araçsal öğrenme öğrenilen davranışları kapsamaktadır. Ve klasik koşullanma iki uyarıcı arasındaki bağı kapsarken; araçsal öğrenme *bir tepki ve bir uyarıcı arasındaki bağı* kapsamaktadır. Araçsal öğrenme, öğrenmenin daha esnek formudur. Bu öğrenme organizmaya, davranışların sonuçlarına göre davranışlarını ayarlama izni verir. Yani eğer bir davranışı istenilen/arzu edilen sonuçlar izlerse, bu davranışın ortaya çıkma olasılığı artacak; istenmeyen sonuçlar izlerse de ortaya çıkma olasılığı azalacaktır. Tüm bunlardan yola çıkarak, "istenen/arzu edilen sonuçlar" pekiştirici uyaran ve "istenmeyen sonuçlar" da cezalandırıcı uyaran olmaktadır. Örneğin aç olan bir organizma için yemek bulmayı sağlayan tepki pekiştirilecek ve acı veren tepki cezalandırılacaktır (Psikologlar bu kavramları, pekiştireçler ve cezalandırıcılar olarak isimlendirirler).

Şimdi de pekiştirme sürecine bakalım: Pekiştirme hayvanın sinir sisteminde belli bir uyarıcının, belli bir tepkiyi ortaya çıkarma olasılığını arttıracak değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin bir aç fare özel bir edimsel bölmeye konulduğunda (Skinner kutusu), duvara monte edilmiş kaldıraca basması olası değildir. Ancak duvardaki kaldıraca basar ve hemen (basar basmaz) bir parça yiyecek elde ederse, bu tepkiyi tekrar sergileme olasılığı artacaktır. Başka bir deyişle, pekiştirme, duvardaki kaldıracı görmeye neden olmaktadır ki bu kaldıraca basma tepkisini ortaya çıkaracak uyarıcı olarak hizmet etmektedir. Basit şekilde belli bir davranışın daha sıklıkla oluşmaya başladığını söylemek doğru olmayacaktır. Eğer kaldıraç olmasaydı, fare ona basmayı havadan pençesine gelen bir dalga ile öğrenemeyecektir. *Kaldıracı görme* tepkiyi üretmek için gerekliydi. Böylece pekiştirme süreci, algıyı (kaldıracı görme) kapsayan nöral döngü ile hareketini (kaldıraca basma hareketini) kapsayan nöral döngü arasındaki bağı güçlendirmektedir. Daha sonraki bölümlerde göreceğimiz gibi, beyin bu süreci kontrol edecek olan pekiştirme mekanizmasını barındırmaktadır (Bkz. *Şekil 12.2.*).

Öğrenmenin üçüncü temel kategorisi, motor öğrenmedir. Bu öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesinin bir ögesidir. Bu basitlik sayesinde algısal öğrenmeyi, beynin duyusal sistemi içindeki değişimin oluşturulması olarak; uyarıcı-tepki öğrenmesini de duyusal sistem ve motor sistem arasındaki bağın oluşturulması ve *motor öğrenmeyi ise motor sistem içindeki değişikliklerin oluşumu olarak düşünebiliriz.* Fakat aslında motor öğrenme, çevreden gelen duyusal rehber olmadan oluşamamaktadır. Örneğin, en çok beceri gerektiren hareketler nesnelerle etkileşim içerir; bisiklet, pinbol makinesi, tenis raketi, şişler vb. Hatta beceri gerektiren hareketleri kendi başımıza yaparız. Mesela tek başına dans etme. Dansın adımları eklemlerden, kaslardan, denge unsurlarından ve gözlerden gelen geribildirimleri ve zemin ile adımlar arasında

Hebb'in kuralı: Donald Hebb tarafından önerilen kurala göre öğrenmenin hücresel temeli sürekli aktif bir sinaps güçlendirilmesini içerir. Postsinaptik nöron ateşlendiği zaman bu sinapslar sürekli aktif olur.

Araçsal koşullanma: Bu öğrenme sürecinde, belli bir ortamda ortaya çıkan belli bir davranışın sonucu, davranışın ortaya çıkma olasılığını artırır (pekiştirme) ya da azaltır (ceza). Bu öğrenme, edimsel öğrenme olarak isimlendirilir.

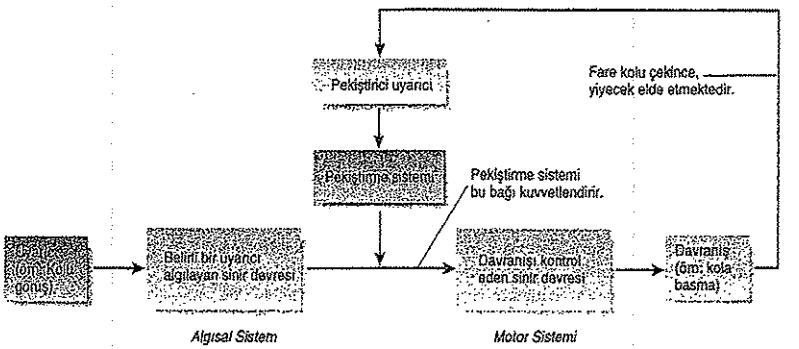
Pekiştirici uyarıcı: Belirli bir davranışı ortaya çıkaran arzu edilen/hoş etki yaratan uyarıcı, ileride o davranışın daha sık ortaya çıkmasına sebep olur.

Cezalandırıcı uyarıcı: Belirli bir davranışı ortaya çıkaran ancak arzu edilmeyen/hoş etki yaratmayan uyarıcı, ileride o davranışın ortaya çıkma sıklığını düşürecektir.

Motor öğrenme: Yeni bir tepki vermeyi öğrenme.

ŞEKİL 12.2

Araçsal Koşullanmanın Basit Nöral Modeli



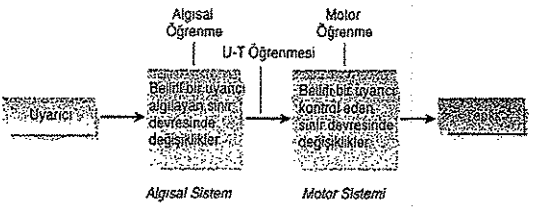
ilişkinin kurulmasını kapsar. Motor öğrenme, öncelikle öğrenilen davranışın yeni biçimlerini öğrenme derecesi açısından diğer öğrenme biçimlerinden farklıdır. Her yeni davranış, beynin değiştirilmesi gereken motor sisteminde daha fazla nöral döngüye neden olmaktadır (Bkz. *Şekil 12.3.*).

Belli bir öğrenme durumu, farklı miktarlarda öğrenmenin her üç tipini içerir. Bu öğrenme türleri algısal, uyarıcı-tepki ve motor öğrenmedir. Örneğin, eğer bir hayvana daha önce hiç görmediği bir uyarıcıyı sunup ona tepki vermesini öğretirsek, hayvanın bu uyarıcıyı tanımayı (algısal öğrenme), tepki vermeyi (motor öğrenme) ve bu yeni iki bellek arasında ilişki kurmayı (uyarıcı-tepki öğrenmesi) öğrenmesi gerekmektedir. Eğer hayvana yeni uyarıcı sunduğumuz her durumda, öğrendiği tepkiyi sergilemesini öğretirsek, bu durumda sadece algısal ve uyarıcı-tepki öğrenmesi gelişecektir.

Şimdiye kadar tanımlanan öğrenmenin üç formu sadece bir duyu sisteminde, duyu ve motor sistemi arasında ya da sadece bir motor sistemde değişiklikleri içerir. Açık şekilde görülmektedir ki, öğrenme tüm bunlardan daha karmaşıktır. Öğrenmenin dördüncü formu, ilişkisel öğrenme, bireysel uyaranlar arasındaki ilişkileri öğrenmeyi içerir. Örneğin, bir odanın içindekileri tanımak için ne öğrenmemiz gerektiğini düşünelim. İlk olarak, her nesneyi tanımayı öğrenmeliyiz. Ayrıca nesnelerin göreceli konumlarını birbiri ile ilişkilerini göz önüne alarak öğrenmemiz gerekir. Sonuç olarak, kendimizi odanın belli bir yerinde bulduğumuzda, nesnelere ve yerlerine ilişkin algılamalarımız bize tam olarak odanın neresinde olduğumuzu söyleyecektir.

ŞEKİL 12.3

Algısal, Uyarıcı-Tepki ve Motor Öğrenmeye Genel Bir Bakış



İlişkisel öğrenme: Bireysel uyaranlar arasındaki ilişkileri öğrenmedir.

İlişkisel öğrenme türü, diğer öğrenme türlerinden daha da karmaşıktır. *Epizodik öğrenme* – tanık olduğumuz olayların oluş sırasını hatırlama –sadece bireysel olayları değil aynı zamanda olayların oluş sırasını takip etmemizi ve hatırlamamızı gerektirmektedir. Bu ünitenin son bölümünde göreceğimiz gibi hipokampus ve ilgili yapıları kapsayan özel sistemin, basit algısal, uyarıcı-tepki ya da motor öğrenmenin ötesinde fonksiyonları koordine etme işlevini gerçekleştirdiği görülmektedir.

Ara Özet

Öğrenmenin Doğası

Öğrenme algılamamızda, hareket etmemizde, düşünmemizde ve hissetmemizde farklılıklar oluşturur. Bu durum sinir sitemindeki algı, hareket ve bu ikisi arasındaki bağlantıdan sorumlu devrelerde arasında değişimler ortaya çıkarmaktadır.

Algısal öğrenme, öncelikle uyarıcıyı tanımamızı sağlayan algısal sistemdeki değişiklikleri içermektedir. Böylece biz onlara uygun tepkiler verebiliriz. Uyarıcı-tepki öğrenmesi, algısal ve motor sistemler arasında bağları içermektedir. Bu tür öğrenmenin en önemli formları, klasik ve araçsal koşullanmadır. Klasik koşullanma, doğal olarak koşulsuz tepki (UR) ortaya çıkaran koşulsuz uyarıcının hemen ardından nötr uyarıcının verildiği durumlarda oluşur. Bu eşleşmeden sonra nötr olan uyarıcı, artık kendi başına tepki ortaya çıkarabilmektedir ki bu tepki koşullu tepki (CR) olarak isimlendirilmektedir.

Araçsal koşullanma, tepkiyi, pekiştirici uyarıcının izlediği durumlarda ortaya çıkar. Örneğin susuz bir hayvan için su içme durumu gibi.* Pekiştirici uyaran, sunulan diğer uyaranın verilecek tepkinin olasılığını arttırır. Uyarıcı-tepki öğrenmesinin bu ilkel formu, Hebb'in kuralında tanımladığı güçlenmiş sinaptik bağların bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir.

Motor öğrenme her ne kadar hareketleri kontrol eden nöral devirlerdeki değişimleri içerse de, bu öğrenme duyusal uyarıcı tarafından yönetilmektedir. Böylece bu öğrenme gerçek bir uyarıcı-tepki öğrenme formu olmaktadır. İlişkisel öğrenme, öğrenmenin en karmaşık formu olarak, birden fazla duyusal şekil aracılığıyla nesneleri hatırlamayı, çevredeki nesnelerin göreli yerini hatırlamayı sağlayan becerileri ve belli anılardaki olayların oluş sırasını hatırlamayı içermektedir.

Düşündüren Sorular

Bu bölümde açıklanan öğrenme kategorilerin her birine ilişkin belirgin örnekler düşünebiliyor musunuz? Birden fazla kategoriye dahil bazı örnekler düşünebiliyor musunuz?

* Editörün Notu: Suyu içer (Tepki) Susuzluğu geçer (Pekiştireç).

Sinaptik Plastisite: Uzun Süreli Güçlendirme (Potentiation) ve Uzun Süreli Depresyon

Sadece teorik hususlar göz önüne alındığında, öğrenmenin sinaptik plastisite (istenen şekli alabilmesi) içerdiği görülmektedir. Sinapsların yapısındaki ya da biyokimyasındaki değişiklikler, sinapsların postsinaptik nöronlar üzerindeki etkilerinide değiştirebilir. Son yıllarda araştırmacılara mikroskobik küçük yapılarda yapısal ve biyokimyasal değişiklikler gözlemeye olanak sağlayan metotların gelişmesi sayesinde, sinapsların presinapstik ve postsinaptik yapıları ile ilgili çalışmalarda patlama olmuştur.

Uzun Süreli Potansiyel Artışı

Hipokampal formasyon içerisindeki elektriksel uyarım, öğrenmeden sorumlu devreler arasında uzun vadeli sinaptik değişikliklere yol açabilmektedir. Lomo (1966), entorhinal korteksten dentat kıvrımlarına uzanan aksonların yoğun elektriksel uyarımlarının, postsinaptik nöronlardaki postsinaptik potansiyellerde uyarıcıların büyüklüğünde uzun vadeli bir artışa neden olduğunu keşfetmiştir. Bu artış, uzun süreli potensiasyon olarak isimlendirilmektedir (*Potentiate*, güçlendirmek anlamına gelmektedir.).

İlk olarak, bazı anatomik yapıları gözden geçirelim. Hipokampal oluşum, temporal lob içinde yer alan limbik korteksin özel bir bölümüdür. (Şekil 3.14'te gösterilen insan beynindeki bölgedir.). Hipokampal oluşum tek boyutta

Uzun süreli potensiasyon (LTP): Bir nöronunu uzun süreli uyarılabilirliğindeki artış, özel bir sinaptik girdinin tekrarlanan yüksek frekanslı girdisi tarafından oluşturulur.

Hipokampal formasyon: Hipokampus; limbik sistemin önemli bir parçasını oluşturan temporal lobun birden beyin yapısıdır. (Ammon çıkıntısı), dentatgirus vesubiculumu içerir.

katlanmış ve daha sonra bir diğerine kavisli hale geldiğinden, kompleks bir yapıda, üç boyutlu şekil halindedir. Bu nedenle bu şekli iki boyutlu bir kâğıt ya da bir diyagram ile göstermek oldukça zordur. Neyse ki, hipokampal oluşumunun yapısı düzenli olup, devrelerin aynı seti içeren herhangi bir yerinden onun eğri uzun eksenine dik bir dilim halini almıştır.

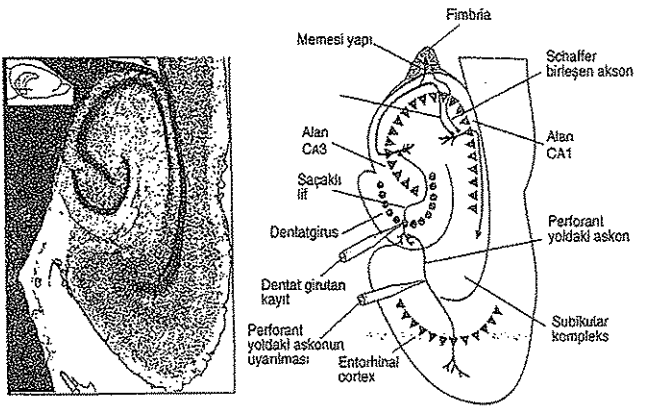
Şekil 12.4 hipokampal oluşumun bir dilimini, uzun süreli güçlendirme üretiminin tipik sürecini, göstermektedir. Hipokampal oluşumun temel girdisi, *entorhinal korteksten* gelmektedir. Entorhinal korteksteki nöronların aksonları perforant yolundan geçmekte ve girintili kıvrımların granül hücreleri ile şekillenmektedir. Uyarıcı elektrot perforant yolunda ve kayıt elektrot da granül hücrelerine yakın girintili kıvrımlarda yer almaktadır (Bkz. *Şekil 12.4.*). İlk olarak elektrik uyarımının tek bir atımı perforant yoluna taşınır ve sonra bu durum girintili kıvrımlarda kaydedilen EPSP populasyonuna sebep olur. **Populasyon EPSP,** uyarıcı postsinaptik potansiyelin hücrelerarası ölçümleridir. EPSP, perforant yol aksonları girintili granül hücreleri ile birlikte sinapslar tarafından üretilir. İlk populasyon EPSP'nin büyüklüğü, uzun süreli güçlendirmede yer almadan hemen önceki sinaptik bağların gücünü göstermektedir. Uzun süreli güçlendirme, perforant yolundaki elektrik uyarımının yaklaşık 100 atımlık patlaması ile tetiklenen aksonun uyarılması ile ortaya çıkmakta ve tüm bunlar birkaç saniye içerisinde iletilmektedir. Uzun süreli potensiasyonun oluşumunun kanıtı, tekli atımları periyodik olarak periferik yollara teslim edilmesi ve dentat kıvrımlardaki tepkilerin kaydedilmesidir. Eğer bu tepkiler, atımların patlamaları ulaştırılmadan öncekilerden daha büyük ise, uzun süreli güçlendirme oluşur (Bkz. *Şekil 12.5.*).

Uzun süreli güçlendirme, hipokampal oluşumun diğer bölgelerinde ve beyinde birçok yerinde üretilebilmektedir. Bu durum birkaç hafta sürebilir (Bliss ve Lømo, 1973). Hipokampal oluşumun ayrılmış parçaları kadar yaşayan hayvanların beyinlerindeki bu üretim, araştırmacılara bireysel nöronları uyarma ve kayıt etme, biyokimyasal değişiklikleri analiz etme olanağı sağlamaktadır. Beyin, kafatasından

Popülasyon EPSP: Uyarılmış potansiyel, nöronların popülasyonlarının EPSP'ni temsil eder.

ŞEKİL 12.4

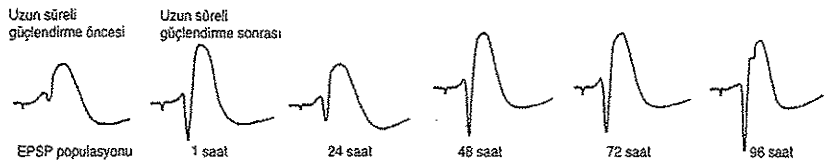
Hipokampal Oluşum ve Uzun Süreli Potensiasyonun: Bu şematik diyagram, hipokampal oluşumun ögelerinin bağlantılarını ve uzun süreli potensiasyon üretimini göstermektedir.



Kaynak; Swanson; L. W., Köhler, C., ve Björklund, A., *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 5: Integrated Systems of the CNS, Part I.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987. İzin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 12.5

Uzun Süreli Güçlendirme: EPSP populasyonu, uzun süreli güçlendirmeye neden olan elektriksel uyarıcıların öncesi ve sonrasındaki dental kıvrımlardan kaydedilmiştir.



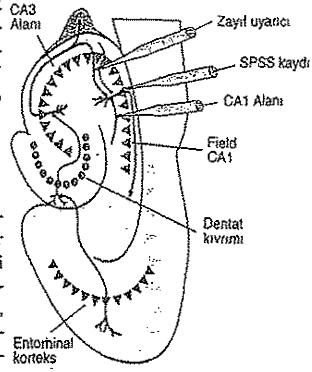
Kaynak: Berger, T. W. Science, 1984, 224, 627–630. Copyright © 1984. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

ayrılır, hipokampal yapılarını parçalara ayrılır ve dilimler çatlaklardan sızan sıvı ile dolu ısı kontrol odasına yerleştirilir. Optimal koşullar altında bir dilim, 40 saate kadar canlı kalır.

Birçok araştırmacı hipokampal dilimlerdeki uzun süreli güçlendirmenin Hebb'in kanunlarını takip edebileceğini göstermiştir. Yani bir tek nöron hücresi için zayıf ve güçlü sinapslar yaklaşık olarak aynı zamanlarda uyarıldığında, zayıf sinaps güçlenmeye başlamaktadır. Bu olgu, iki sinaps seti arasında zaman içinde ilişkili olarak oluştuğu için "çağrışımsal/ilişkisel uzun süreli güçlendirme" (associative long-term potentiation) olarak isimlendirilmektedir (Bkz. *Şekil 12.6.*).

ŞEKİL 12.6

İlişkisel/Çağrışımsal Uzun Süreli Güçlendirme: Eğer zayıf ve güçlü uyarıcılar aynı zamanda uyarıldığında, zayıf uyarıcılar güçlenmeye başlamaktadır.



NMDA Reseptörlerinin Rolü

Çağrışımsal/ilişkisel olmayan uzun süreli güçlendirme bazı tür ek etkileri gerektirmektedir. Yani, en yüksek oranda taşınan atımların serisi bir patlama oluşturup, uzun vadeli potansiasyon üretir ancak aynı sayıdaki atımlar yavaş verildiğinde ise uzun vadeli güçlendirme üretmez. Bu olgunun sebebi şimdi açıkur. Deneyler, nöğotransmitter moleküllerinin, dendritik omurgada bulunan postsinaptik reseptörleri ile bağlandığı zaman sinapsların güçlendiğini göstermiştir. Yani kutuplaşma ortadan kalkar. Kelso, Ganong ve Brown (1986), eğer CA1'de kutuplaşmayı ortadan kaldıracak nöronları yapaylaşurmak için bir mikroelektrot kullanılır, daha sonra bu nöron ile biçimlenmiş aksonlar uyarılırsa, sinapsların güçlenmeye başladığını bulmuşlardır. Yani dendritik omurgada daha güçlü postsinaptik potansiyel üretilmiştir. Ancak sinapsların uyarılması ve nöronların depolarizasyonları farklı zamanlarda oluşursa, bu etkiler görülmez. Bu durumda nörotransmitterin serbest kalması ve postsinaptik membranın depolarizasyonunun aynı zamanda oluşması gerekir (Bkz *Şekil 12.7.*).

Deneyler, az önce bahsedilen deney, uzun süreli potensiasyonun iki olayı gerektirdiğini göstermiştir. Bunlar; sinapsların aktivasyonu ve postsinapsitk nöronların depolarizasyonu. Bu olguya ilişkin açıklamada, en azından beynin bazı parçalarında, glutamat reseptörlerinin oldukça özel türünün karakteristik özelliklerin yattığı görülmektedir. NMDA reseptör bazı sıra dışı özelliklere sahipdir. Hipokampal oluşumda özellikle CA1 alanında bu özellikler bulunmaktadır. Buranın adı aktive eden bir ilaçtan gelir. N-metil-D-aspartat. NMDA reseptörleri, kalsiyum iyon kanallarını kontrol eder. Ancak bu kanal normal olarak magnezyum (Mg^{2+}) kanalları tarafından tıkanır ki bu kanallar hücrenin glutamate tarafından uyarıldığında, hücreden kalsiyum iyonlarının girişini engeller. Ama eğer postsinapsitk zar depolarize olursa, iyon kanallarından magnezyum (Mg^{2+}) çıkar ve kalsiyum (Ca^{2+}) iyonları taşıyan kanallar serbest kalır. Böylece kalsiyum iyonları NMDA reseptörleri tarafından kontrol edilen kanallar yoluyla hücrelere girer. Bu durum sadece

Çağrışımsal/ilişkisel uzun süreli potensiasyon: Zayıf bir uyarıcı ile güçlü sinapsın çakışıp, nörona verilerek zayıf olanın güçlü hale gelmesidir.

NDMA reseptörü: Mg^{2+} tarafından normal olarak tıkanan kalsiyum kanallarını kontrol eden iyonları toplayan özel bir glutamate reseptörü. NDMA uzun süreli potantiationu içerir.

mypsychkit

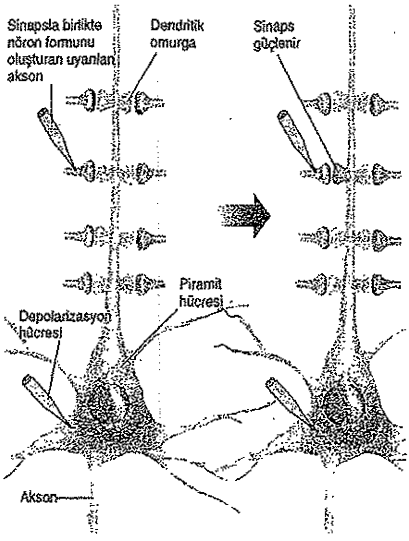
Animasyon 12.1
NMDA Reseptörü

glutamate'in var olduğu ve postsinapsitk zarın depolarize olduğu durumlarda oluşur. Bu, iyon kanalının kontrol eden NMDA hücresinin bir nörotransmitter ve voltaj bağımlı iyon kanalı anlamına geldiğini göstermektedir (*Bkz. Şekil 12.8* ve *MyPsychKit 12.1, NMDA Reseptörü*.).

Hücre biyologları, kalsiyum iyonunun birçok hücre tarafından çeşitli enzimleri aktive eden ve biyokimyasal reaksiyonların tetikleyen ikincil mesaj taşıyıcısı olarak kullanıldığını bulmuşlardır. Kalsiyum iyonlarının kalsiyum kanalı boyunca girişi NMDA reseptörleri tarafından kontrol edilmesi, uzun süreli potensiasyon için gerekli olan ilk adımdır (Lynch ve ark., 1984). AP5 (2-amino-5-phosphonopentanoate), NMDA reseptörünü tıkayan bir ilaç, kalsiyum iyonunun dendrit omurga girişini engellemekte ve böylece LTP oluşumunu bloke etmektedir (Brown ve ark., 1989). Bu sonuçlar, NMDA reseptörünün aktivasyonunun LTP oluşum sürecinin gereken ilk basamağını oluşturduğunu göstermektedir. Bu ilk adım, kalsiyum iyonlarının dendrit omurgaya girişidir.

ŞEKİL 12.7

Uzun Süreli Potensiasyon: Sinapslar aktif olduğunda ancak postsinaptik hücre depolarize iken, sinaps güçlenir.

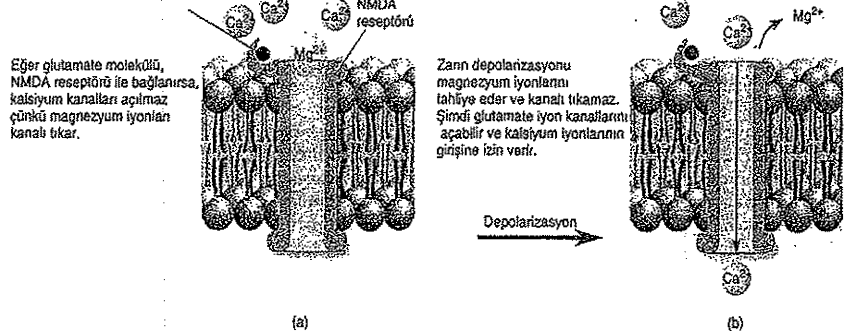


İkinci bölümde, sadece aksonların aksiyon potansiyelleri üretebilme kapasitesine sahip olduklarını öğrenmiştik. Aslında bunlar hipokampal oluşumun CA1 alanını içeren piramit hücrelerin bazı türlerinin dendritlerinde de oluşabilir. **Dendritik elektriksel olayı (dendritic spikes)** için uyarma eşiği (buna aksiyon potansiyelleri denir) oldukça yüksektir. Bildiğimiz gibi, bunlar sadece eylem potansiyelinin piramidal hücre aksonu içinde tetiklendiğinde oluşur. Depolarizasyonun hücre gövdesi boyunca geri akması, dendrit omurgasını tetikler ki, akım o dendrit haznesine kadar yayılır. Bu, piramidal hücre aksonunun ateşlendiği her yerde, oradaki tüm dendrit omurgalarının kısa sürede depolare olacağı anlamına gelir.

İlişkisel/çağrışımsal uzun süreli potensiasyon hakkında bildiklerimizi düşünüp, bu olguya NMDA reseptörlerinin rolünü de katabiliriz. Eğer zayıf sinapslar kendi kendilerini aktive ederlerse, hiçbir şey oluşmaz çünkü dendrit

ŞEKİL 12.8

NMDA Reseptörü: NMDA Reseptörü, nörotransmitter ve voltaj bağımlı iyon kanalıdır. a) Postsinaptik membran istirahat potansiyeli olduğu zaman, Mg^{2+} iyon kanallarını bloke eder, Ca^{2+} girişini engeller. b) Membran depolarize olduğunda, magnezyum iyon tahliye eder. Böylece glutamate etkinin bağlayıcı siteye bağlanması, iyon kanalının açılmasına sebep olur, kalsiyum iyonlarının dendritik omurgaya girmesine izin verir.



omurgasının zarı, NMDA reseptörleri tarafından kontrol edilen kalsiyum kanalları açmak için yeteri kadar depolarize olmaz (Hatırlayın bu kanalların açılması için, öncelikle postsinaptik zar depolarize olmalı ve onları normal olarak bloke eden Mg^{2+} iyonları yer değiştirmelidir.). Ancak eğer postsinaptik hücrenin herhangi bir yerindeki güçlü sinapslar aktive olursa, hücre ateşlenir ve ardından dendrit omurgası, postsinaptik zarı NMDA reseptörleri tarafından kontrol edilen kalsiyum kanalları açmak için yeteri kadar depolarize eder. Böylece, NMDA reseptörlerinin belirgin özellikleri sadece uzun vadeli potansiasyon varlığını açıklamamakta aynı zamanda ilişkisel niteliği de oluşturmaktadır (Bkz. *Şekil 12.9* ve *MyPsychKit 12.2, İlişkisel LTP*.).

mypsychkit

Animasyon 12.2
İlişkisel LTP

Sinaptik Plastisite Mekanizması

Uzun süreli potensiasyon boyunca sinaptik güçlenmenin artmasından sorumlu olan nedir? Piramitsel CA1 hücreleri üzerindeki dendrit elektriksel akımı iki tür glutamate alıcıları içerir. Bunlar **NMDA** ve **AMPA reseptörleridir.** Araştırmalar bireysel sinapsın güçlenmesi, ek olarak AMPA alıcılarının dendrit elektriksel akımının postsinapsitik zarına girmesi katkısıyla oluşmaktadır. AMPA alıcı hücreleri, sodyum kanallarını kontrol etmekte böylece glutamate tarafından aktifleştirildiklerinde dendrit omurgasında EPSP üretmektedirler. Bu durumda, daha fazla AMPA alıcı hücreleri ile glutameti sonlandırılan buton tarafından serbest bırakılmakta, postsnapstik olası uyarıcının oluşmasına neden olmaktadır. Bir başka ifade ile sinapslar güçlenmeye başlamaktadır.

Yeni AMPA alıcı hücresi nereden gelmektedir? Shi ve ark. (1999) AMPA reseptörünün alt birimlerine koymak için zararsız virüs kullanarak, doku kültürleri boyunca farenin hipokampal nöronlarına bırakmışlardır. Gen tarafından üretilen

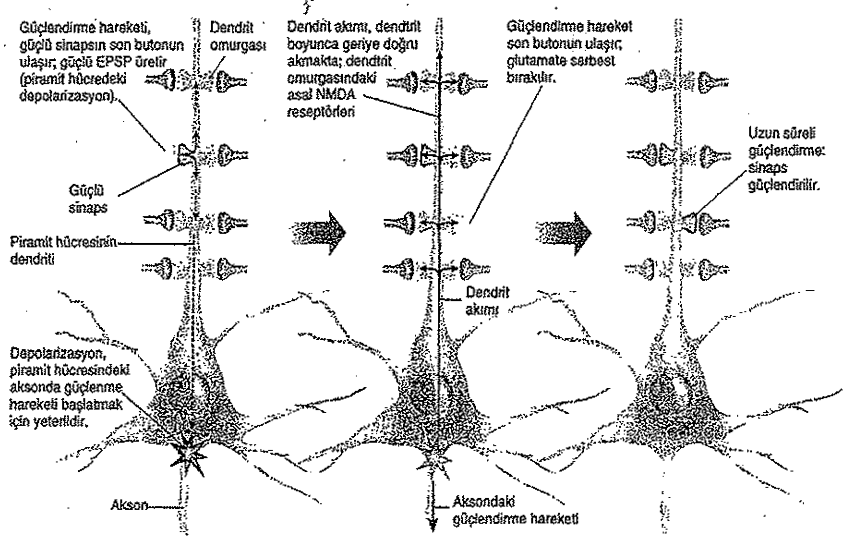
APS: 2-amino-5-fosfonopentanoate; NMDA reseptörünü tıkayan bir ilaç.

Dendritik elektriksel olayı: Piramit hücrelerinin bazı türlerinin dentritlerinde oluşan olası hareket.

AMPA reseptörleri: Sodyum kanallarını kontrol eden ionotropik glutamate alıcıları. Açık olduğunda EPSP üretir.

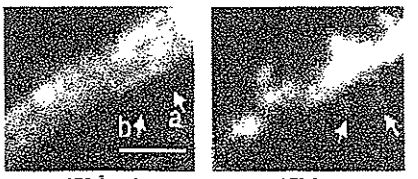
ŞEKİL 12.9

İlişkisel/Çağrışımsal Uzun Süreli Potensiasyon: Eğer güçlü sinapsların aktivitesi nöronda eylem potansiyelini tetiklemek için yeterli ise, dendrit elektrik akımı dendrit omurgasındaki zarı depolarize edecek, NMDA reseptörlerini boşaltacaktır. Böylece zayıf olan sinapslar, bu anda güçlenmeye başlayacaktır.



ŞEKİL 12.10

Uzun Süreli Potensiasyonda AMPA Reseptörlerinin Rolü: Yaşayan hipokampal dilimlerin CA1 bölgesinin iki foton lazer tarama mikroskopisi, uzun vadeli potensiasyonundan sonra AMPA reseptörlerinin dendritik omurgalarına taşır. AMPA reseptörleri, floresan boya molekülü ile etiketlendi. a ve b olarak etiketlenen oklar, uzun vadeli kuvvetlenmenin indüksiyonu sonrasında AMPA reseptörlerinin dolmaya başlayan dendritik omurgalarını işaret etmektedir.



LTP Öncesi LTP Sonrası

Kaynak: Shi, S.-H., Hayashi, Y., Petralia, R. S., ve ark. *Science*, 1999, *284*, 1811–1816. Copyright © 1999. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

AMPA reseptörleri ışık yayan boya moleküllerini yapıştırmış, böylece araştırmacıların CA1 nöronlarındaki dendrit elektriksel akım içindeki AMPA reseptörlerinin tam yerini mikroskobik olarak incelemeleri olanaklı olmuştur. Araştırmacılar, LTP'yi sinapslarla birlikte bu dendritlerle şekillenen uyarıcı aksonlarla başlatmışlardır. LTP başlatılmadan önce, AMPA reseptörlerinin dentritik elektrik akımının temelinde kümelendiği görülmüştür. LTP başlangıcından 15 dakika sonra, AMPA reseptörleri omurgaya akmış ve postsinaptik zarda yerleşik olan sapa doğru hareket etmiştir. AMPA reseptörlerinin bu hareketi, NMDA reseptörlerini tıkayan ilaç AP5 kültüre eklendiği zaman oluşmaz (Bkz. *Şekil 12.10.*).

Dendritik omurgaya giriş yapan kalsiyum yükleri AMPA reseptörlerinin postsinaptik membrana taşınmasına nasıl sebep olmaktadır? Bu süreçte, dendritik omurgada bulunan CaM-KII (Tip 2 kalsiyum kalmodulin kinaz) enzimi rol oynar. CaM-KII enzimi, kalsiyum yüklerinin ona bağlanmasıyla etkin hale gelen *kalsiyuma bağımlı* bir enzimdir. Araştırmalar, CaM-KII enziminin uzun süreli potansiyel artışta önemli bir rol üstlendiğini bize göstermektedir. Örnek olarak, Silva ve ark. (1992) farelerde CaM-KII üretiminden sorumlu genlerde hedefli bir mutasyon oluşturdular. Farelerin görünürde noroanatomik bir bozukluğu bulunmuyordu ve NMDA reseptörlerinden gelen yanıtlar olağan düzeydeydi. Fakat araştırmacılar, bu hayvanlardan alınan hipokampal örneklerin CA1 bölgelerinde LTP üretimini gerçekleştiremiyordu. Lledo ve ark. (1995) CA1 piramit hücrelerine enjekte edilen etkin haldeki CaM-KII'nın LTP'nin yaratığı etkileri taklit ettiğini gördüler: Hücrelerdeki sinaptik transmisyon daha güçlü bir hale geldi. Shen ve Meyer (1999) LTP'nin uyarıldıktan sonra, postsinaptik reseptörlerin de bulunduğu, dendritik omurganın postsinaptik yoğunluklarındaki CaM-KII moleküllerinin daha yoğun hale geldiğini bulmuşlardır.

LTP'ye eşlik eden diğer iki değişim, sinaptik yapılardaki başkalaşma ve yeni sinapsların üretimidir. Birçok araştırma göstermiştir ki LTP'nin kuruluşu, dendritik omurganın boyutlarında ve şekillerindeki değişimlerle gerçekleşmektedir. Örneğin, Bourne ve Harris (2007) LTP'nin, ince omurgayı daha genişletip, mantar şeklini almalarına neden olduğunu öne sürmüştür. Şekil 12.11, dendritik omurgaların ve bağlı oldukları postsinaptik yoğunluğun alabileceği farklı şekilleri göstermektedir (Bkz. *Şekil 12.11.*). Nägerl ve ark. (2007) LTP kuruluşunun yeni dendritik omurgaların oluşmasına neden olduğunu bulmuştur. 15 ila 19 saat sonrasında, yeni omurganın, yakınlarında bulunan akson uçlarıyla sinaptik bağlantılar kurduğu gözlenmiştir (Bkz. *Şekil 12.12.*).

Araştırmacılar, LTP'nin, üç düğmeden gönderilen glutamat miktarındaki artış gibi, var olan sinapslarda da presinaptik değişikliklere yol açtığını düşünmektedir. Ama dendritik omurgalarda postsinaptik olarak başlayan bir süreç, nasıl olur da presinaptik değişimlere yol açar? Cevap, bir hücreden diğerine mesaj iletimini sağlayan kendi halinde bir molekül olan nitrik oksittedir. 4. Bölümde de gördüğümüz üzere nitrik oksit; nitrik oksit (NO) sentezi olarak bilinen enzimin etkinliğiyle amino grup asit arjininde oluşan, çözülebilir bir gazdır. NO, oluştuktan çok kısa bir süre sonra yok olur. Bu nedenle, eğer hipokampal biçimlendirmede yer alan dendritik omurgalarda üretiliyor olsaydı, ancak yakınlardaki üç düğmeye kadar yayılabilirdi ve burada LTP'nin başlamasıyla ilişkili olabilecek değişimlere yol açardı.

Birçok araştırma, nitrik oksit sentezini engelleyen ilaçların CA1 bölgesinde LTP'nin kuruluşunu engellediğini gözler önüne sermiştir (Haley, Wilcox ve Chapman, 1992). Arancio, Kandel ve Hawkins (1995) tarafından NO'in, presinaptik

CaM-KII: Tip 2 kalsiyum-kalmodulin kinaz, kalsiyum tarafından aktive edilmesi gereken bir enzim olup, uzun süreli potansiyel oluşumunda rol oynamaktadır.

Nitrik oksit (NO) sentezi: Nitrik oksitin üretiminden sorumlu olan enzimdir.

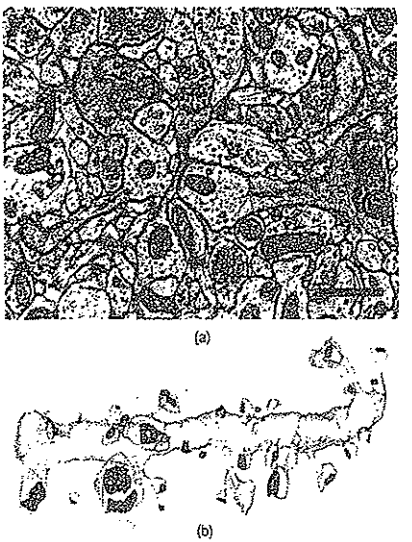
uçlarda oluşan ve ikinci haberci olan GMP döngüsünün oluşumunu tetikleyerek hareket ettiğine dair somut kanıtlar elde edilmiştir. NO'nun, her ne kadar dendritik omurgalar (dikenler) tarafından üç düğmeyle iletişim kurarken kullanılan bir sinyal olduğunu ispatlayan kanıtlar mevcut olsa da, çoğu araştırmacı başka sinyallerin de olması gerektiğini düşünmektedir. Bununla birlikte, sinapslardaki değişimler presinaptik ve postsinaptik elementlerde eşgüdümlü değişimleri de gerektirir.

Bu keşfin devamındaki yıllarda da, araştırmacılar LTP'nin tekil bir süreçten oluştuğunu düşündüler. Fakat o zamandan günümüze kadar, LTP'nin birkaç aşamadan geçtiği netleşti. Raymond'a göre (2007), aslında üç tip LTP vardır. İlk form, LTP1, AMPA reseptörlerinin de katılımıyla sinaptik dirençte anlık değişimlere yol açmaktadır. İkincisi, LTP2, yerel protein sentezini içerir. Dendritler yapılarında, proteine dönüşebilen RNA moleküllerini barındırırlar. Bu RNA'lar ise yapılarında çeşitli enzimler için kodlar, reseptör bileşenleri ve yapısal proteinleri barındırır (Martin ve Zukin, 2006). Uzun süreli potansiyel artışının en dayanıklısı, LTP3, daha sonra protein sentezini gerçekleştirmek üzere dendrite gönderilecek olan RNA moleküllerinin çekirdekte üretiminden sorumludur. Bu uzun süre dayanabilen LTP türünün, D1 reseptörlerini dendritler üzerinde harekete geçiren dopaminede ihtiyacı vardır. Uzun süreli belleğin kurulumunda dopaminin önemi, ilerleyen bölümlerde anlatılacaktır.

Şekil 12.13 bu alt bölümde anlatılmış olan biyokimyayı özetlemektedir. Tanıtılan bu yeni terimler nedeniyle kafanız karışmış olabilir fakat şekil daha iyi anlamanıza yardımcı olacaktır. Şu ana dek gördüğünüz kadarıyla, üç düğmenin etkin hale geçmesiyle salgılanan glutamat, dendritik omurganın postsinaptik membranındaki NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. Eğer bu membran dendritik omurga tarafından depolarize olmuşsa, o zaman kalsiyum iyonları NMDA reseptörleri tarafından kontrol edilen kanallardan geçecek ve kalsiyuma bağımlı

ŞEKİL 12.11

CA1 Alanındaki Dentrit Omurgaları (Dikenleri): Bourne ve Harris (2007)'e göre uzun süreli potensiasyon, ince omurgayı mantar şeklinde bir omurgaya çevirebilir. (a) Bu renkli mikrografik resimde dendrit aksında/ekseninde sarı, omurganın boynu mavi, başı yeşil ve sinaps öncesi son nokta portakal rengindedir. (b) Dendritin (sarı) bir kısmının üç boyutlu yeniden oluşumu, postsinapstik yoğunluğun çeşitliliğinin, büyüklüğünün ve şeklini gösterir.



Current Opinion in Neurobiology, 17, Bourne, J. ve Harris, K. M., Do Thin Spines Learn to be Mushroom Spines that Remember?, 381–386,Copyright 2007, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 12.12

Uzun Süreli Potensiasyon Sonrasında Dentrit Omurgaların Büyümesi: İki photon mikroskobik resim, uzun süreli güçlendirme oluşturan elektriksel uyarıcının öncesinde ve sonrasında CA1 piramit nöronun dentritinin bir parçasını göstermektedir. Her kutudaki numaralar, uyarıcı öncesi ve sonrası zamanı işaret etmektedir.



Kaynak: Nägerl, U. V., Köstinger, G., Anderson, J. C., et al. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 8149–8156. İzin alınarak basılmıştır.

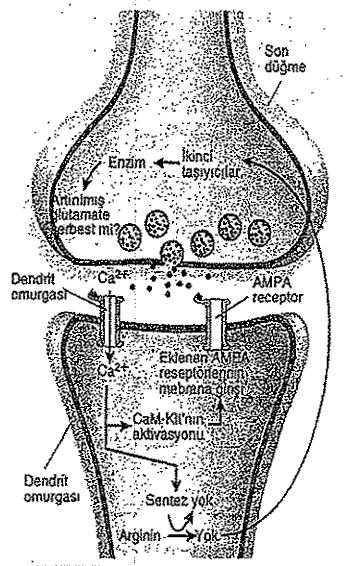
mypsychkit

Animasyon 12.3
LTP'nin Kimyası

protein kinaz olan CaM-KII'ı etkin hale getirecektir. Etkin hale geçen CaM-KII dendritik omurganın postsinaptik yoğunluğunda hareketine başlar ve AMPA reseptörlerinin postsinaptik yoğunluğa girişine neden olur. Bunun yanında, LTP sinaptik yapıda hızlı değişimlere sebep olur ve yeni sinapsların üretimini başlatır (Bkz. *Şekil 12.13.*). Kalsiyum girişi, kalsiyuma bağımlı NO sentezini ayrıca etkin hale getirir ve yeni üretilmiş olan NO dendritik omurgaya dağılır, ardından geri dönerek üç düğmeye ulaşır. İşte bu sırada, glutamatın salgılanma miktarını değiştirecek bazı bilinmedik kimyasal olaylar tetiklenebilir (Bkz. *Şekil 12.13.*). Sonunda, dayanıklı olan LTP için (LTP2 ve LTP3), faaliyeti arttırılmış sinapsın yapısında meydana gelmekte olan değişimleri dengeleyecek olan yeni proteinlerin yerel ve uzaktan kontrollü sentezleri ile dopamin devreye girer (Bkz. *MyPsychKit 12.3, LTP'nin Kimyası*).

ŞEKİL 12.13

Uzun Süreli Güçlendirmenin Kimyası: Bu kimyasal reaksiyon, yeterli miktarda kalsiyumun dendrit sapına girmesi ile tetikleniyor gibi görünmektedir.



Uzun Süreli Depresyon

Sinaptik girdilerin düşük frekansta uyarılmalarının, hücrelerin gücünü yükselteceği yerde *azalttığından* önceki bölümlerde bahsetmiştik. Bu olaya **uzun süreli depresyon (long-term depression, LTD)** denir ve olay öğrenmeyi de etkiler. Görünen o ki, bellek kaydıyla ilgili olan sinirsel dolaşımlar bazı sinapsların güçlenip, diğerlerinin azalmasıyla oluşmaktadır. Yine önceden bahsettiğimiz gibi, LTP sinaptik girdilerin etkin hale gelmesiyle yani postsinaptik membranın kararlı depolarizasyonu sonucu oluşur (Bkz. *Şekil 12.7.*). Bu duruma zıt olarak, LTP postsinaptik membran daha zayıf bir şekilde depolarize olduğunda ya da hiperpolarize olduğunda sinaptik girdilerin etkin hale gelmesiyle de oluşur (Debanne, Gähwiler ve Thompson, 1994; Thiels ve ark., 1996).

Görünen o ki, LTP'nin ilk oluşum sürecinde dendritik omurganın postsinaptik membranındaki AMPA reseptörlerinin sayısında bir artış olmaktadır. Fakat LTD tam aksine de neden olmaktadır: AMPA reseptörlerinin sayısında bir düşüş de gözlenmektedir (Carroll ve ark., 1999). LTP oluşum sürecinde, AMPA reseptörleri dendritik omurgaya giriş yaparken bir yandan omurgadan kesecikler halinde dışarıya atılırlar (Lüscher ve ark., 1999).

Ara Özet

Sinaptik Plastisite: Uzun Süreli Potansiyel Artışı ve Uzun Süreli Depresyon

Hipokampal oluşumdaki uzun süreli potansiyel artışı araştırması, öğrenme sırasında oluşan sinaptik değişimlerin en azından bir kısmının bir mekanizma tarafından yönetildiğini öne sürmektedir. Hipokampal oluşum esnasında bir dizi sinirsel dolaşım entorhinal korteksten geçer. Bu dolaşımda aksonların yüksek-frekansta uyarılmaları, sinapsları güçlendirir ve postsinaptik nöronların dendritik omurgalarındaki EPSP'lerin (Uyarıcı Postsinaptik Potansiyel) boyutlarında artışa sebep olur.

İlişkilendirmeli uzun süreli potansiyel, güçlü olanları tarafından daha dayanıklı hale getirilmiş zayıf yapıdaki sinapslarda da gerçekleşebilir. Aslına bakarsak, LTP'nin oluşumu için tek gereklilik, sinapslar aktif olduğu anda postsinaptik membranın depolarize olmasıdır.

CA1 bölgesinde, dişli beyin kıvrımında ve beynin diğer birkaç bölgesinde, NMDA reseptörleri LTP oluşumunda önemli bir rol oynar. Bu glutamata duyarlı olan reseptörler, kalsiyum kanallarını kontrol ederler fakat ancak membran depolarize olmuşsa bu kanalları açabilirler. Bunun yanı sıra, membran depolarizasyonu birleşimi (örneğin, güçlü sinapslar tarafından üretilmiş bir dendritik omurgadan) ve bir NMDA reseptörünün etkin hale gelmesi, kalsiyum iyonlarının giriş yapabilmesine yol açar. Kalsiyum seviyesindeki artış, CaM-KII gibi, kalsiyuma bağımlı birkaç enzimi de harekete geçirir. CaM-KII sayesinde, AMPA reseptörleri üç düğmeden salgılanan glutamata daha duyarlı hale gelebilir ve dendritik omurgadaki membrana girebilir. Bu oluşuma, dendritik omurganın şeklindeki değişimler ya da yeni omurgaların oluşumu gibi yapısal değişiklikler

eşlik eder ve bu sonuçta yeni sinapslar oluşur. LTP ayrıca, nitrik oksidin üretiminden sorumlu enzim olan NO sentezi süresince presinaptik değişimler de geçirir. Bu çözülebilir gaz, yakınındaki üç düğmeye doğru yayılarak glutamatın salgılanmasına olanak sağlar. LTP'nin uzun süren formlarının (LTP2 ve LTP3) protein sentezi ve dopamine ihtiyacı vardır. Uzun süreli depresyon, postsinaptik membran hiperpolarize olduğunda ya da daha az kararlı bir şekilde depolarize olduğunda sinapsların etkin hale gelmesiyle oluşur.

Düşündüren Sorular

Beyin, vücudumuzdaki hem en karmaşık hem de en yumuşak başlı organdır. Her deneyim, değişen sinapslarda küçük de olsa bir iz bırakır. Birine bir şey söylediğimizde ya da bir karşılaşmada siz karşınızdakini değil fakat karşınızdaki sizi hatırladığında, tam anlamıyla beyindeki bağlantıların yerlerini değiştiriniz. Peki, bir günde kaç sinaps değişir? Bize ait bilgileri taşıyan bireysel bellek kayıtlarımızın karışıp kaybolmasını engelleyen nedir?

Algısal Öğrenme

Öğrenme çevreye uyum sağlamamızı ve çevreyi değiştirmek için tepki vermemize olanak verir. Kısmi olarak öğrenme, uygun ortamlarda uygun davranışlar sergileme becerisi sağlar. Öğrenme durumları sinek vızıltısı kadar basit olabileceği gibi bir grup insanın sosyal ilişkileri kadar karmaşık da olabilmektedir. Öğrenmenin ilk parçası, kısmi uyarıcıları algılamaya dayanan öğrenmeyi kapsamaktadır. Bu bağlamda kısaca bu bölümde, sadece algısal öğrenme tartışılacaktır. Öğrenme araştırmalarından elde edilen genel prensipler, diğer alıcı yollar ile algılanan uyarıcının tanımlanması yönündedir. Ayrıca 13. Bölümde dilin kazanımı ve kullanımında öğrenmenin rolü tartışılacaktır.

Long-term depression (LTD): Postsinaptik membran (zar) hiperpolarize ya da sadece biraz depolarize iken bir nöronun belirli bir sinapsın girişinin terminal butonu tarafından uyarılmasında uzun süreli azalmaya sebep olur.

Algısal öğrenme nesneleri, şeyleri gösterildiğinde ne olduklarını *tanımaya ilişkin öğrenmeyi* kapsarken; *onunla ne yapıldığını* öğrenmeyi kapsamamaktadır. (Ne yapıldığına ilişkin öğrenme, bu ünitede ilerleyen üç bölümde tartışılacaktır.). Algısal öğrenme tamamen yeni olan uyarıcıyı tanımayı ya da benzer durumlardaki varyansları ya da değişiklikleri öğrenmeyi kapsamaktadır. Örneğin, arkadaşınız yeni bir saç modeli denediğinde ya da gözlük yerine lens takığında o kişiye ait algısal belleğimiz değişmektedir. Kısmi/ belli bir uyarıcıyı, belli bir yerde, konumda ya da diğer uyarıcıların varlığı ile de öğreniriz. Kısmi epizotları bile öğrenebilir ve hatırlayabiliriz. Epizotlar, belli durumlarda ve yerlerde oluşan olayların sıralamasıdır. Algısal öğrenmenin daha karmaşık formu bu ünitenin son bölümünde, ilişkisel öğrenme ile bağlantılı olarak tartışılacaktır.



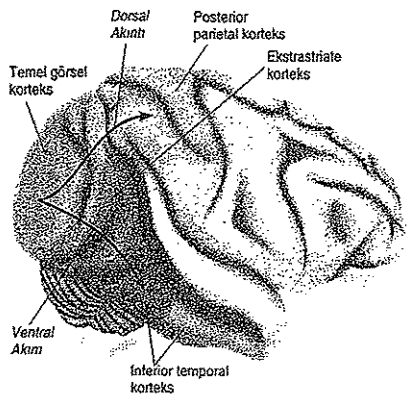
Başka birinin yüzünü tanıma algısal öğrenmenin önemli bir formudur.

6. Bölümde gördüğümüz gibi, temel görsel korteks talamusun yanal bükülmüş çekirdeğinden gelen bilgiyi alır. Bu ilk düzeydeki analizden sonra bilgi, temel algısal korteksi (striate korteks) saran extrastriate kortekse gönderilir. Şekil, renk ve eylem gibi görsel senaryoya, olaya ilişkin yüklemelerin analizinden sonra bilgi, extrastriate korteksin alt bölümleri birleşik algısal korteksin bir sonraki aşamasına gönderilir. Burası iki akım halindedir. *Ventral akım*, nesne tanımayı kapsar ve temporal korteksin alt ventraline doğru devam eder. Sırta Doğru *(dorsal) akım* ise nesnenin yerine ilişkin, algılamayı barındırır ve üst parietal korteksin sırtı boyunca devam eder. Bazı araştırmacıların dediği gibi ventral akım görsel algının *ne* olduğunu; dorsal akım ise *nerede* olduğunu kapsar (Bkz. *Şekil 12.14.*).

Birçok araştırma temporal korteksin zarar görmesiyle oluşan lezyonlar, farklı algısal uyarıcılar arasındaki ayrımları fark edebilme becerisini zarara uğratır. Bu lezyonlar kısmi görsel bilgi türlerini algılama becerisini (ve böylece tanımayı öğrenmeyi) azaltır. 6. Bölümde gördüğümüz gibi, alt temporal korteksi zarar gören

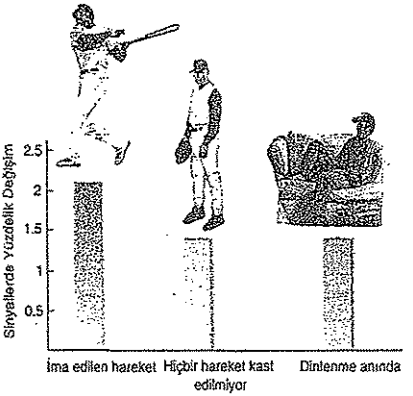
ŞEKİL 12.14

Rasus Maymunlarının Görsel Korteksinin Ana Bölümleri: Oklar, dorsal ve ventral akımdaki bilgi akışının temel yönünü göstermektedir.



ŞEKİL 12.15

Hareketlerin Görsel Anılarının Kaldığının Kanıtları: Çubuklar, fMRI'in ölçtüğü MT/MST, hareketleri tepki veren görsel çağrışımsal bölgelerin aktivasyon düzeyini göstermektedir. Katılımcılardan, hareketli gibi görünen ya da statik sahnelere bakmaları istenmiştir.



Uyarlanan kaynak: Kourtzi, A. ve Kanwisher, N. Journal of Cognitive Neuroscience, 2000, 12, 48–55.

hastalar mükemmel bir görüşe sahip olabilirler ancak makas, çamaşır mandalı ya da ampul gibi günlük yaşamda kullanılan, tanıdık nesneleri, hatta arkadaşlarının ve akrabalarının yüzlerini bile hatırlamada sorun yaşarlar.

Algısal öğrenme, açık şekilde, birleşik algısal korteksteki sinaptik bağları barındırır. Daha sonraki zamanlarda, benzer uyarıcılar tekrar görüldüğünde ve aynı davranış örüntüleri kortekse iletildiğinde, döngü yeniden aktifleşir. Bu aktivite, görsel bellek okumayı ve dolayısıyla konuşma gibi uyarıcıları hatırlamayı oluşturur. Örneğin Yang ve Maunsell (2004) görsel uyarıcılardaki küçük farklılıkları ortaya çıkarmak için maymunları eğitmişlerdir. Maymunların hayalleri, zihinsel resimleri retinalarındaki özel bölümlere yansıtılmaktadır. Eğitim tamamlandıktan sonra maymunlar, ilk aşamadan daha başarılı şekilde daha küçük ayrıntıları fark edebilmişlerdir. Ancak örüntüler retinanın öbür bölümlerine yansıtıldığında, maymunlar bu farklılıkları ayırt edememişlerdir. Birleşik algısal korteksteki tek nöronların kayıtları, retinanın "öğrenilen" (trained) bölgesinden (diğer bölgelerden değil) bilgi alan nöronlara oransal tepkinin, uyarılmada küçük farklılıklarda bile duyarlı olduklarını göstermektedir. Açık şekilde, bu bölgedeki nöral döngü, öğrenmeyi tek başına değiştirebilmektedir.

Şimdi insanlarla gerçekleştirilen ve duyusal çağrışımsal korteksteki nöral kıvrımların aktivasyonunun, algısal belleğin "dışardan görünen" kısmını oluşturduğunu destekleyen çalışmaların bazı kanıtlarına bakalım. Birkaç yıl önce Penfield ve Perot (1963) çalışmalarında hastaları ameliyat sürecindeyken görsel ve işitsel çağrışımsal korteklerini uyardıklarında, hastaların tanıdıkları bir sokağın resmi, annelerinin sesi gibi işitsel ve görsel anıları rapor ettiklerini keşfetmişlerdir (nöbet ameliyatı lokal anestezi altında yapılmaktadır. Bu durum cerrraha, beyin uyarılmasının hastanın bilişsel becerilerine etkisini, yaşamsal fonksiyonları sergileyen dokuların almadığından emin olmak için test etme şansı sunmaktadır.).

Beyin bölgesindeki zarar, görsel algıda sadece görsel uyarıcıyı tanıma değil aynı zamanda bildiği uyarıcının görsel özelliklerinin, bellekte bozulmasını da kapsar. Örneğin Vandenbulcke ve ark. (2006), sağ fusiform kıvrımları hasara uğramış J.A. isimli bayan hastanın hayvanlar, sebzeler, meyveler, araçlar, aletler ya da mobilya parçaları gibi görsel özellikleri çizmesi ya da tanımlamasını gerektirecek görevlerde düşük düzeyde performans sergilediğini bulmuşlardır. Bu kadının nesnelerin görsel olmayan özelliklerini tanımlama gibi zihinsel becerileri normaldir. Ayrıca fMRI çalışmalarında normal olan kontrol grubundaki katılımcılardan görsel görevleri yerine getirmeleri istendiğinde, J.A.'nın düşük düzeyde performans sergilediği, oluşan aktivasyonun J.A.'nın lezyonuna uygun bölgede oluştuğunu bulmuşlardır.

Kourtzi ve Kanwisher (2000), özel bir çeşit olan görsel bilginin, görsel çağrışımsal korteksin oldukça özel bölgelerini aktive edebildiğini bulmuşlardır. 6. Bölümde, görsel çağrışımsal korteksin bir bölgesinin, MT/MST, hareket algısında oldukça önemli bir rol oynadığını gördük. Araştırmacılar, katılımcılara hareket içeren resimler sunmuşlardır: Örneğin; topu fırlatmak üzere olan hazır olan bir oyuncu gibi. Bu tür resimlerin, MT/MST alanını aktive ettiğini ancak halen fotoğrafların akılda tutulmadığını bulmuşlardır. Belirgin şekilde resimdeki hareket etmemekte ama katılımcıların belleklerindeki bilgiden yola çıkarak daha önceki gördüklerinden dolayı hareket ettiğini fark ettikleri görülmüştür (Bkz. *Şekil 12.15*).

Goldberg, Perfetti ve Schneider (2006), fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında bireylere görsel, işitsel, dokunsal ve sindirimle ilgili bilgileri içeren sorular sormuşlardır. Bulgularda, soruları cevaplamanın çağrışımsal korteksin ilişkili duyusal bilgilerin algısını içeren bölgelerini aktive ettiği sonucuna varılmıştır. Örneğin, aroma hakkındaki sorular sindirimle ilgili korteksi, ilişki ile ilgili sorular bedensel-duyusal korteksi ve görsel ve işitsel bilgilerle ilişkili sorular da görsel ve işitsel çağrışımsal korteksi uyarmaktadır.

Ara Özet

Algısal Öğrenme

Algısal öğrenme, duyusal çağrışımsal korteks içindeki sinaptik bağların değişimi sonucu oluşmaktadır. Alt temporal korteksin zarar görmesi- görsel çağrışımsal korteksin ventral akımının en yüksek düzeyi- görsel algısal öğrenmeyi bozmaktadır. İnsanlarla gerçekleştirilen yapısal görüntüleme çalışmaları sonuçlarına göre, bellekten resimlerin, seslerin, hareketlerin ya da uzamsal yerlerinin çağrılması yani hatırlanması, duyusal çağrışımsal korteks bölgelerini uygun şekilde aktive etmektedir.

Düşündüren Sorular

1. Algısal belleğin ne kadarı beynimizde yer almaktadır? Ne kadar görüntü, ses ve koku hatırlıyorsunuz ve kaç tane nesneyi ya da yüzeyi dokunarak tanıyabiliyorsunuz? Bu hesapları yapabilecek bir yol var mı?
2. Gördüğünüzü şeyleri hatırlamak için ne kadar zaman düşünmeniz gerekli ve bunu yapabilmek için zihninizde tutmayı mı, algıladığınız uyarıcıyı hayal etmeyi mi tercih edersiniz?

Klasik Koşullanma

Sinir sistemini araştıran bilim adamları, *deniz salyangozunda* (bir deniz omurgasızı) solungacını geri çekme refleksi ya da tavşanda göz kırpma refleksi gibi birçok modelin refleks ölçümleri üzerinde klasik koşullanmanın psikolojik ve anatomik boyutunu incelemişlerdir (Lavond, Kim ve Thompson, 1993; Bailey ve Kandel, 2008). Ben ise memelilerde basit bir klasik koşullanma şeklini –koşullu duygusal tepkiyi- belli başlı araştırma sonuçlarıyla anlatmayı tercih ettim.

Amigdala, uyarıcı-tepki (U-T) formu öğrenmenin önemli bir kısmında rol oynayan sistemin bir parçasıdır. Bu kısım "klasik koşullanmış duygusal tepkiler"dir. Acı veren bir elektrik şoku gibi kaçınmalı bir uyarıcılar, organizmada bir dizi hareketi otonomik ve hormonel tepkiyi doğurur. Bunlara donup kalma, kan basıncının yükselmesi, adrenalin hormonunun yükselmesi gibi örnekleri gösterebiliriz. Klasik koşullanmış duygusal tepki, bir sinirsel uyarıcının (belli bir frekanstaki uyarıcı gibi) ve bir kaçınmalı uyarıcının (ani elektrik şoku gibi) işbirliğiyle oluşur. 10. Bölümde gördüğümüz gibi, bu uyarıcıların eşleşmesinin ardından, söz konusu uyarıcı koşullu uyarıcıya dönüşür; dönüştüğünde ise, organizmada koşulsuz uyarıcının gösterdiği tepkileri gösterir.

Koşullu duygusal bir tepki, işitsel korteks etkinlik göstermediği zaman oluşabilir (LeDoux, Sakaguchi ve Reis, 1984); bu nedenle, konumuzu bu süreçteki korteksaltı etmenlerle sınırlı tutacağım. Koşullu uyarıcının (uyarıcının) bilgisi, amigdalanın lateral çekirdeğine ulaşır. Bu bölge ayrıca somatosensori sisteminden koşulsuz uyarıcının (yerden verilen ani şok) bilgisini de alır. Bununla birlikte, bu iki bilgi kaynağı lateral çekirdeğin bir noktasında birleşirler, bu da demektir ki öğrenmeden sorumlu sinaptik değişmeler bu bölgede oluşur.

Kuramsal bir sinirsel dolaşım Şekil 12.16'da gösterilmiştir. Amigdalanın lateral çekirdeği, aksonları merkez çekirdeğe yöneltilmiş nöronları içinde barındırır. Üç düğmede, işitsel ve somatosensorik bilgiyi ileten nöronlar ve lateral çekirdek aralığındaki dendritik omurgaya sahip sinapsları şekillendirir. Bir fare, acı verici bir uyarıcıyla karşılaştığı zaman, somatosensorik girdi, lateral çekirdekteki güçlü sinapsları uyarır. Sonuç olarak, bu çekirdekteki nöronların harekete geçmesiyle merkez çekirdekteki nöronlar da uyarılır ve öğrenilmemiş (koşulsuz) bir duygusal tepki meydana gelir. Eğer uyarıcı acı verici değil, lateral amigdaladaki uyarıcının sesine yanıt vermekle görevli olan zayıf sinapslar Hebb kuralı gereğince güçlenirler (Bkz. *Şekil 12.16.*).

Bu hipotezi doğrulayacak yeterli kanıt elimizde mevcuttur. Amigdalanın lateral çekirdeğindeki lezyonlar, işitsel uyaranlar içeren koşullu uyarıcılar ve yerden verilen şok gibi koşulsuz uyarıcıları içeren koşullu duygusal tepkilerimizin bozulmasına yol açar (Kapp ve ark., 1979; Nader ve ark., 2001). Bu nedenle öğrenmeyi etkileyen sinaptik değişimler bu dolaşımda yer alıyor olabilir.

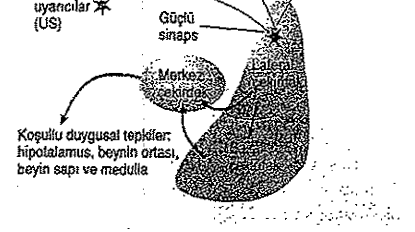
Quirk, Repa ve LeDoux (1995) amigdalanın lateral çekirdeğinde sinaptik değişimler olduğuna dair kanıtlar bulmuştur. Serbest halde olan farelere yerden verilen elektrik şoklarının öncesinde, şokun verildiği sırada, ve sonrasında farelerin bu çekirdeklerindeki nöronların hareketlerini kaydetmişlerdir. Birkaç deneme sonrasında görülmüştür ki öncesinde tepki vermeyen nöronlar bile uyarana duyarlı hale gelmeye başlamıştır. Uyaran, şok olmadan verilmeye devam edildiğinde ise tepki sönmüş, nöron hareketleri de temel çizgisine geri dönmüştür (Bkz. *Şekil 12.17.*).

Wilensky, Schafe ve LeDoux (1999) inhibitör GABA reseptörlerini devreye sokup nöronlardaki hareketliliği durduran "musimol denen ilacı" kullanarak lateral amigdalayı geçici süreliğine inaktif duruma getirmişlerdir. Hayvanların, koşullu ve koşulsuz uyarıcıların yer aldığı bir koşullanma sürecinde, koşullu duygusal tepki geliştiremediklerini görmüşlerdir.

Birçok araştırma sonucu, koşullu duygusal tepki geliştirmek için lateral amigdalanın geçirdiği değişimlerde LTP'nin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. LTP, amigdalada dahil olmak üzere beynin birçok bölümünde NMDA reseptörlerinin etkinliğiyle oluşur. Rodrigues,

ŞEKİL 12.16

Koşullanmış Duygusal Tepki: Şekil, ayak şoku tonu ile eşleşme sonucu oluşan klasik koşullu duygusal tepkinin ürettiği sinapslardaki değişimin olası yerleşimini göstermektedir.

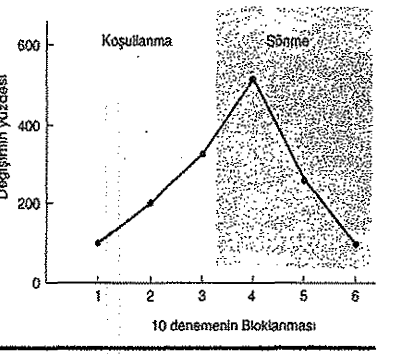


Schafe ve LeDoux (2001) NMDA reseptörleri üzerinde, alt ünitelerini durduracak bir ilaç kullanmıştır. İlaç lateral amigdalaya doğru dağılınca koşullu duygusal tepki oluşumunun engellendiğini saptamışlardır.

Rumpel ve ark. (2005) AMPA reseptörlerine fluorısmalı boya yerleştirebilmek için yerleşimi mümkün zararsız bir virüs kullanarak farelerin lateral amigdalalarını incelemişlerdir. Elektrik şoku içeren uyaran gönderilmesi sonucunda koşullu duygusal tepkinin geliştiğini görmüşler ve öğrenme deneyiminin, sinapsların dendritik omurgalarına yönelip lateral amigdala nöronlarına işitsel girdi sağlayan AMPA reseptörleri sayesinde gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, koşullanma gerçekleşmemektedir ve hatta lateral amigdalanın çekirdeğinde LTP'nin oluşumunu engelleyen çeşitli ilaçların kullanımı sonucunda koşullu duygusal tepki de gerçekleşmemektedir. (Rodrigues, Schafe ve LeDoux, 2004; Schafe ve ark., 2005; Schafe, Doyère ve LeDoux, 2005). Tüm bu araştırmalar, NMDA reseptörleri aracılığıyla lateral amigdalada bulunan LTP'nin koşullu duygusal tepkilerin geliştirilmesinde kritik bir rol oynadığı sonucunu desteklemektedir.

ŞEKİL 12.17

Lateral Amigdalada Klasik Koşullanma: Grafik, lateral amigdaladaki kısmen temel düzeydeki tona karşı verilen tepkinin nöronların ateşlenme oranının değişimini göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Quirk, G. J., Repa, J. C. ve LeDoux, J. E. *Neuron*, 1995, *15*, 1029–1039.

Ara Özet

Klasik Koşullanma

Koşullu duygusal tepkinin ne olduğunu 10. Bölümde görmüştük. İşitsel bir uyaran (koşullu uyarıcı) koşulsuz uyarıcıyla bir araya gelince, bu iki tür bilgi amigdalanın lateral çekirdeğinde buluşur. Bu çekirdek, bazal ve yan bazal çekirdekler üzerinden doğrudan ve dolaylı olarak, duygusal tepkinin çeşitli unsurlarını kontrol eden beynin bölümleriyle bağlantılı olan merkez çekirdekle bağlantılıdır. Bu dolaşımdaki herhangi bir lezyon tepkinin oluşmasını engeller.

Lateral amigdala çekirdeğine verilecek bir zarar ya da sinirsel aktiviteyi engelleyecek bir durum, koşullu duygusal tepki oluşmasını engeller. Bu çekirdekteki nöronları tekil olarak incelediğimizde, klasik koşullanma sonucunda nöronların koşullu uyarıcıya verdikleri tepkinin değiştiğini görebiliriz. Sinaptik plastisite mekanizması burada NMDA aracılı LTP olarak karşımıza çıkar. Organizmaya yerden elektrik şoku verildiğinde, lateral amigdaladaki nöronlar işitsel uyarana karşı daha duyarlı hale geliyor. NMDA'nın lateral girişini engelleyen ilaçların infüzyonu, koşullu duygusal tepki geliştirilmesine engel olurken, AMPA reseptörlerinin lateral çekirdekteki sinapslara girişi, organizmanın bu uyarını almasının bir sonucu olarak görülebilir.

Araçsal Koşullanma

Araçsal (operant) koşullanma, biz insanların (ve diğer hayvanların) anladığı şekilde deneyimlerden kazanç elde etmektir. Eğer, belirli bir durumda, verdiğimiz tepki ödül mahiyetinde dönütler sağlıyorsa, tepkiyi yeniden vermeye eğilimli oluruz. Bu bölümde, öncelikle araçsal koşullanmada yer alan sinirsel dolaşımlar, daha sonra ise pekiştirmenin sinirsel temelleri anlatılacaktır.

Bazal Ganglia'nın Rolü

Araçsal koşullanma, bu bölümün başlarında bahsettiğimiz gibi, belli bir uyarını çıkaran sinir devreleriyle belli bir tepkiyi üreten sinir devreleri arasındaki bağlantıların güçlenmesiyle oluşmaktadır. Açıkça görülüyor ki araçsal koşullanmadan



Bireyler araba kullanma gibi kompleks bir beceriyi ilk kez öğrenirken tüm dikkatleri ile odaklanmalıdırlar. En sonunda iyice arabayı kullanmayı öğrendikten sonra onlar düşünmeden araba kullanırken yanlarındaki yolcularla kolayca konuşabilirler.

sorumlu olan sinirsel dolaşımlar, algılamanın gerçekleştiği duyu bağlantı korteksinin çeşitli bölgelerinde harekete geçmekte ve hareketlerimizi kontrol eden frontal lobun motor bağlantı korteksinde son bulmaktadır. Peki, hangi geçiş yolları izlenir ve öğrenmeden sorumlu sinaptik değişimler nerede gerçekleşir?

Duyu bağlantı merkezi ve motor bağlantı merkezi arasında iki temel yol vardır. Bunlar; direkt transkortikal bağlantılar (serebral korteksin bir ucundan diğerine olan bağlantılar) ve bazal ganglialar ile talamus arasındaki bağlantılar. Bu iki yolda araçsal koşullanmada etkilidir fakat ikisi de farklı görevler üstlenir.

Hipokampal oluşumla bağlantılı olarak, transkortikal bağlantılar epizodik belleğin –şahit olduğumuz ya da bize anlatılan olayların dizilimlerinin karmaşık algısal bellek kayıtlarının oluşturulmasında rol oynar. (Bu belleğin edinimi hakkında bilgilendirme, bölümün sonunda mevcuttur.) Transkortikal bağlantılar, üzerine düşünme, tartışma, açıklama yapma gibi karmaşık davranışların oluşumunda da rol oynarlar. Örneğin, düz vitesle araba kullanmayı öğrenen bir kişi, şunları söyleyebilir: "Şimdi, önce debriyaja basalım, vitesi sola benden uzağa kaydıralım -vites tamam, şimdi ayağı debriyajdan çekelim –ah! Yetişemedim- gaza daha çok basmalıydım. Tekrar deneyelim, debriyaja bas, anahtarı cevir..." Ezberlenmiş bir takım kurallar (ya da yanımızdaki rehber) bize takip etmemiz gereken bir yol gösterir. Tabii ki de bunu dışımızdan sesli konuşarak yapmak zorunda değiliz, konuşma kaslarımız hareket bile etmeyebilir; çünkü gözlemlenebilir bir davranışa neden olmayacak sinirsel aktiviteyle sessiz de düşünebiliriz.

Başta, gözlem ya da belli kuralların takibini içeren bir davranışı sergilemek yavaş ve garip bir süreçtir. Kuralları anımsayıp, davranışımızı onlara göre uygularken söz konusu birçok zihinsel beceriyi aynı anda gösteririz; bu nedenle de ortamdaki diğer uyarıcılara karşılık veremeyiz ve dikkatimizi dağıtanları göz ardı etmek zorunda kalırız. Fakat sonradan, pratik yaparak, davranışı gerçekleştirmemiz daha akıcı hale gelir. Sonuç olarak, davranışı düşünmeden gerçekleştirmeye başlarız, hatta aynı zamanda başka şeyler de yapabiliriz; araba sürerken yanımızdaki insanla konuşmak gibi.

Bulgular, davranışların, bazal gangliaya aktarıldıkça otomatik ve rutin hale geldiğini göstermektedir. Süreç görünürde böyle işlemektedir. Kasten karmaşık bir hareket gerçekleştirirken bazal ganglia, uyarıcı ile ve vereceğimiz tepkilerle ilişkili bilgi edinir. Başlangıçta durumun pasif "gözlemcisi" olan bazal ganglia, davranış tekrar edildikçe ne yapması gerektiğini öğrenir. Sonuçta sürecin detaylarının çoğu tamamlanarak, transkortikal devreleri başka bir şey yapmak üzere bırakır. Artık ne yapacağımızı düşünmeye ihtiyaç duymayız.

Neostriatum –kuyruklu çekirdek (kaudat) ve putamen- serebral korteksin her yerinden duyulara ait bilgiyi toplar. Ayrıca, frontal lobdan planlı ya da sürmekte olan hareketlerin de bilgisini alır (Gördüğünüz gibi bazal ganglia, araba kullanmayı öğrenirken başvuracağınız her türlü bilgiyi kendinde bulundurmakta.). Kuyruklu çekirdek ve putamen'in çıkuları, bazal ganglia'nın bir diğer kısmı olan "globus pallidus"a gönderilir. Bu yapının çıkuları ise frontal kortekse: Hareketlerin planlandığı premotor ve yardımcı motor alana ve hareketlerin gerçekleştirildiği temel motor alana gönderilir (Bkz. *Şekil 12.18.*).

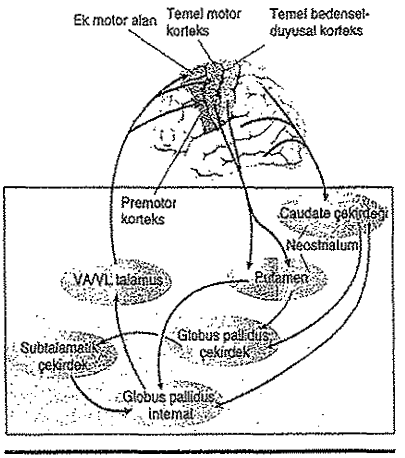
Deney hayvanları üzerinde yürütülen çalışmalar, bazal ganglia lezyonlarının araç koşullanmasını etkilediğini fakat diğer öğrenme türlerinde bir aksamaya neden olmadığını kanıtlamıştır. Örneğin, Fernandez-Ruiz ve ark. (2001) kuyruklu

çekirdek ve putamenin, ventral akımdan görsel bilgi alan kısımlarını hasara uğratmışlardır. Her ne kadar lezyonlar, maymunların görsel algılama kaynaklı öğrenmelerine zarar vermese de, bunun görme güdümlü edimsel tepki verme yetilerinin zayıflattığını bulmuşlardır.

Williams ve Eskandar (2006) maymunları belli bir görsel uyarıcı karşısında belli yönde yöneme kolu kullanmaları (sola, sağa, öne, arkaya) için eğitmişlerdir. Doğru cevap verildiğinde, davranış bir yudum meyve suyuyla pekiştirilmiştir. Maymunlar görevi kavradıkça, kuyruklu çekirdekteki sinirsel aktivite gittikçe artmıştır. Daha doğrusu, öğrenmeyle doğru oranlı olarak kuyruklu çekirdeğin etkinliği de artmıştır. Araştırmacılar pekiştirme safhasında, kuyruklu çekirdeği düşük yoğunluk fakat yüksek frekansta elektrikle uyardıklarında, maymunlar uyaran-tepki ilişkisini daha çabuk kavramışlardır. Bu sonuçlar, bazal gangliaların araçsal koşullanmadaki önemine kayda değer kanıtlar sağlamaktadır.

Bir önceki bölümde şahit olduğumuz gibi, uzun süreli depresyon klasik koşullanmada önemli bir rol oynamaktadır. Görünen o ki sinaptik plastisitenin bu hali araçsal koşullanmada da ayrıca rol oynamaktadır. Packard ve Teather (1997) bazal gangliadaki NMDA reseptörlerine AP5 enjekte edilerek etkinliğinin durdurulması sonucu, basit görsel işaretlere güdümlü öğrenmenin de gerçekleşemediğini görmüşlerdir.

ŞEKİL 12.18
Bazal Ganglia ve Bunların Bağlantıları



Pekiştirme

Öğrenmek, deneyim kazanmamızı, hoşumuza giden dönütler almamızı olanaklı kılan tepkiler vermemizi sağlar. Hoşumuza giden şeyler olduğunda (yani pekiştiren uyarıcı olduğunda) beyindeki pekiştirme mekanizmaları aktif hale geçer ve böylece sinaptik değişimler kolaylaşır. Beyindeki pekiştirme mekanizmaları tesadüf eseri keşfedilmiştir.

Pekiştirmedeki Sinirsel Devreler

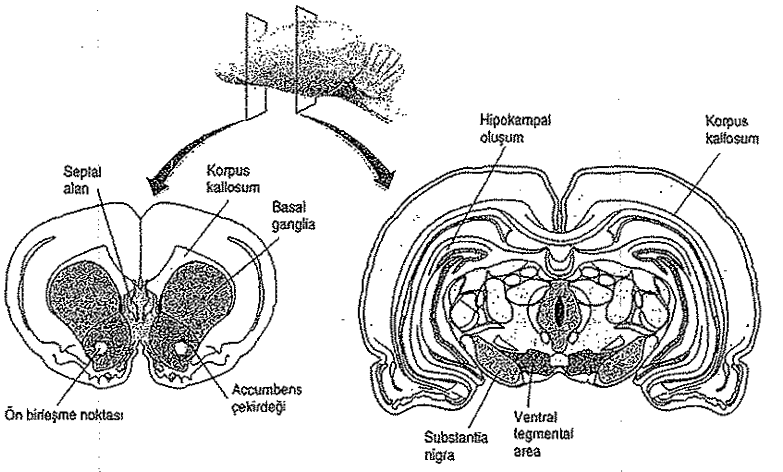
1954'te, genç bir yardımcı profesör olan James Olds ve yüksek lisans öğrencisi Peter Milner, retiküler oluşumun elektriksel uyarımının farelerde labirent öğrenmeyi kolaylaştırıcı etkisini gözlemlemek amacıyla bir çalışma yürütmüşlerdir. Fareler labirentteki seçim noktasına her ulaştıklarında kısa süreliğine uyarıcıyı harekete geçirmişlerdir. Öncelikle, uyarıcının caydırıcı bir etkisi olmadığından emin olmalıydılar, çünkü eğer öyleyse öğrenme şüphesiz gerçekleşemezdi. Olds'un aktardığına göre,

> Hayvan her çitin köşesini döndüğünde gönderilecek 60-devirli sinüs dalgası hazırladım. Hayvan köşeden uzak durmadı, fakat ilk uyarıcıyı takiben küçük bir geri dönme girişiminde ve hatta ikinci uyarıcıdan sonra daha hızlı bir geri dönme girişiminde bulundu. Üçüncü uyarıcıdan sonra hayvan, kesin olarak "daha fazlası için geri dönmeye" hazırdı (Olds, 1973, s.81).

Daha büyük birşeyi keşfetmeye başladıklarını fark eden Olds ve Miller, yaptıkları deneyi bırakıp başka bir olayı araştırmaya yöneldiler. Devamındaki araştırmada, farklı pekiştirme mekanizmaları olsa da, dopaminle harekete geçen nöronların pekiştirmede önemli bir rol oynadığı ortaya kondu. 4. Bölümde de gördüğümüz

ŞEKİL 12.19

Ventral Tegmental Alan Veaccumbens Çekirdeği: Bölüm sıçan beyin aracılığıyla bu bölgelerin yerini göstermektedir.

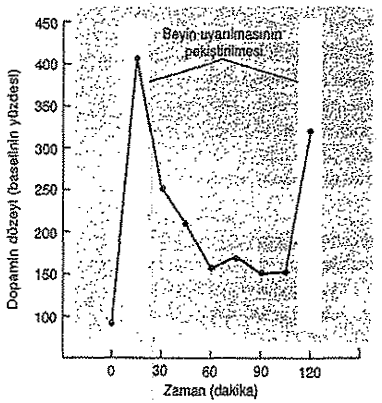


Uyarlanan kaynak: Swanson, L. W. Brain Maps: *Structure of the Rat Brain.* New York: Elsevier, 1992.

üzere, dopaminerjik nöronların mezolimbik sistemleri, orta beyindeki ön tavan bölgesinde (ventral tegmental area, VTA) ve etkilerini görebildiğimiz amigdala, hipokampus ve nucleus accumbens (NAC) gibi önbeyin kısımlarında harekete geçer. NAC adlı yapı ise, bazal önbeyin rostralla preoptik bölge arasında kalmaktadır. (Yapının tam ismi, *nucleus accumbens septi* yani septuma dayalı olan çekirdektir.) (Bkz. *Şekil 12.19.*). NAC'daki nöronların etkileri, bazal gangliaların öğrenmeyle ilgili olan ön kısmında görülebilir. Bu mezokortikal sistem pekiştirmede de rol oynar. Ön tavan bölgesinde harekete gecen bu sistemin etkileri, prefrontal kortekste, limbik kortekste ve hipokampuste görülebilir.

ŞEKİL 12.20

Dopamine ve Pekiştirme: Fare ventral alanı elektriksel olarak uyaracak düğmeye bastığı zaman, mikrodializ ile ölçülen accumbens çekirdeğinde bulunan dopaminin serbest bırakılır.



Uyarlanan kaynak: Phillips, A. G., Coury, A., Fiorino, D. ve ark. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1992, 654, 199–206.

Bölüm 5'te, araştırmacıya beynin herhangi bir bölümünde doku içi sıvı araştırması yapmasına olanak sağlayan mikrodiyaliz olarak isimlendirilen araştırma tekniğinden bahsedilmişti. Bu metodu kullanan araştırmacılar, ön tavan bölgesinin elektriksel uyarımla pekiştirilmesinin ya da vücuttaki kokain veya amfetamin uygulamasının, nucleus accumbenste dopamin salgılanmasına neden olduğunu ortaya koymuşlardır (Moghaddam ve Bunney, 1989; Nakahara ve ark., 1989; Phillips ve ark., 1992) (Bkz. *Şekil 12.20.*). Mikrodiyaliz çalışmalarıyla ayrıca su, yemek ya da seks partneri gibi doğal pekiştireçlerin de nucleus accumbensde dopamin salgılanmasına neden olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, pekiştirilen beyin uyarılması birçok yönden doğal pekiştireçlere benzemektedir.

Mikrodiyaliz çalışmaları insan beyni üzerinde deneysel amaçlar için yürütülmüyor olsa da, işlevsel imgeleme araştırmaları pekiştirici olayların nucleus accumbensini uyardığını göstermektedir. Örnek olarak, Knutson ve ark. (2001) nucleus accumbensin insanların para alacaklarını haber veren bir uyarıcıyla karşılaştıklarında daha etkin hale geldiğini (ve büyük ihtimalle, dopamin salgılanmaya başlıyor) ortaya koymuştur. Aharon ve ark. (2001) genç heteroseksüel erkeklerin güzel kadınların (yakışıklı erkeklerin değil) fotoğraflarını gördüklerinde nucleus accumbensin etkinliğini arttığını görmüştür.

Ön tavan bölgesi (VTA): Orta beyindeki dopaminerjik nöronların bir grubunun aksonlarının biçimleri mezolimbik ve mezokortikal sistemlerin pekiştirmede kritik rol oynar.

Nucleus accumbens (NAC): Septumun yakındaki bazal ön beyin çekirdeği; ön tavan bölgesindeki terminal butonlarından salgılanan dopamini alır ve bu çekirdeğin dikkat ve pekiştireç süreçlerine katıldığı düşünülür.

Pekiştirme Sisteminin Fonksiyonları

Bir pekiştirme sistemi iki fonksiyonu bünyesinde barındırmalıdır: Var olan bir pekiştireci belirlemek (yani, gerçeklesen iyi bir olayı tanımak) ve ayırt edici uyarıcıyı (kolun görüntüsü gibi) saptayan nöronlar ile araçsal tepkiyi (o kola basmak) üreten nöronlar arasındaki bağlantıları güçlendirmek (Bkz. *Şekil 12.2.*).

Pekiştirme, sinirsel devreler bir pekiştirici uyarıcı saptadığında gerçekleşir ve ön tavan bölgedeki dopaminerjik nöronların harekete geçmesine neden olur. Bir pekiştirecin saptanması kolay bir süreç değildir, bir yerde pekiştireç olan bir uyarıcı, başka bir yerde pekistireç olarak karşımıza çıkmayabilir. Örneğin; yiyecek, aç bir hayvanın davranışını pekiştirebilir ama karnı yeni doymuş bir hayvanın davranışını pekiştirmez. Bunun yanında, pekiştirme sistemi bir pekistireçle karsılaştığında hemen aktive olmaz; hayvanın psikolojik durumu da önemlidir.

Genelde, eğer bir uyarıcı hayvanda iştah uyandırıyorsa (yani, uyarıcıdan uzaklaşmak yerine uyarıcıya yaklaşıyorsa), o uyarıcı hayvanın davranışını pekiştirebilir. Uyarıcıyla karşılaşıldığında, beyindeki pekiştirme mekanizması etkin hale gelir ve ayırt edici uyarıcıyla araçsal tepki arasındaki bağ güçlenir. Örneğin, Knutson ve Adcock (2005) tarafından yürütülen bir işlevsel imgeleme çalışmasında, pekiştirecin geleceğini tahmin etmenin (para kazanmayı sezinleme gibi) insanlarda ön tavan bölgesinde ve etkilerinin görüldüğü diğer bazı bölgelerde etkinlik artışına sebep olduğu gözlenmiştir (nucleus accumbens de dâhil). Araştırmacılar ayrıca deneklerin, para kazanmayı sezinledikleri anda gösterilen resimleri hatırlamaya daha yatkın olduklarını görmüştür.

Prefrontal korteks, ön tavan bölgesine önemli bir girdi sağlamaktadır. Bu bölgelere bağlı aksonların üç düğmeleri, uyarıcı bir nörotransmiter olan glutamat salgılar. Bu sinapsların etkinliğiyle, ön tavan bölgesindeki dopaminerjik nöronlar yüksek seviyede harekete geçerler ve nucleus accumbens'de salgıladıkları dopamin miktarı artar (Gariano ve Groves, 1988). Prefrontal korteksi genellikle strateji kurarken, plan yaparken, bir amaca yönelik davranışlar gösterirken ve birinin davranışlarını ölçüp tartarken kullanırız. Belki de bu nedenle, prefrontal korteks stratejimizin işlediğini gösteren ve hedefimize ulaşacağımızı haber veren davranışımızı belirleyen pekiştirme mekanizmasını kontrol eder.

Peki, tam olarak, dopamin salgılanması araçsal koşullanmadan sorumlu olan sinaptik değişimleri nasıl hızlandırmaktadır? Literatüre göz atarsak, Wise (2004) beynin farklı kısımlarında salgılanan dopaminin öğrenmeyi çeşitli yönlerden etkilediğini ve dopaminin uzun süreli LTP ile bazal ganglia, amigdala, frontal korteks gibi beyin bölümlerindeki LTP'nin oluşumunda önemli bir rol oynadığını söylemektedir. Önceden bahsettiğimiz gibi, LTP araçsal koşullanma için; dopamin ise LTP oluşumu için şarttır.

Ara Özet

Araçsal Koşullanma

Araçsal koşullanma, belli bir uyaranı saptayan sinir devreleriyle belli bir tepkiyi üreten sinir devreleri arasındaki bağlantıları güçlendiren bir süreçtir. Bu sürecin gerçekleştiği beyin bölgelerinden biri, özellikle otomatikleştirilmiş ve rutin davranışlarımızı kontrol eden bazal gangliadır. Bazal ganglia, neokorteksten duyusal bilgiyi ve hareket planımızın bilgisini alır. Araçsal koşullanma bazal gangliayı etkin hale getirir. Bu nedenle bazal gangliamın aldığı bir hasar ya da buraya NMDA reseptörlerinin faaliyetini engelleyecek bir ilacın enjeksiyonu araçsal koşullanmanın oluşmasını engeller.

Olds ve Milner, farelerin, elektrik şokunu beyinlerine yerleştirilmiş elektrota yönlendiren, uyarıcının pekiştireç görevi gördüğü, bir tepkide bulunabildiklerini keşfetmişlerdir. Pekiştirme sürecinde birçok nörotransmitter rol oynasa da; dopamin bunların en önemlisidir. Dopaminerjik nöronların en önemli sistemleri, hücre gövdelerinin ön tavan bölgesindedir ve aksonları nucleus accumbense, prefrontal kortekse, limbik kortekse, hipokampuse kadar uzanır. Mikrodiyaliz çalışmaları doğal ya da yapay uyarıcıların nucleus accumbens'de dopamin salgılanmasına neden olduğunu; işlevsel imgeleme çalışmaları da pekiştireç görevi gören uyarıcının insanlarda nucleus accumbensi uyardığını göstermiştir. Dopaminerjik pekiştirme sistemi ise pekiştirecin geleceğini haber veren uyarıcı ya da yine bir pekiştireçle karşılaşıldığında etkin hale gelir. Dopamin, çağrışımsal LTP'yi hızlandırarak sinaptik plastisitenin oluşmasını sağlar.

Düşündüren Sorular

Hiç çözmek için çok uğraştığınız bir problemin çözümünün birden aklınıza geldiği oldu mu? Bunun sonucunda heyecanlanıp sevindiniz mi? Nucleus accumbensinde mikrodiyaliz çalışma yürütülse sizce ne bulunurdu?

İlişkisel Öğrenme

Bu bölümde öğrenmenin kısmen basit olan formu tartışılmaktadır. Bu form, hazır olan kısmi uyarıcıları ortaya çıkaracak nöronların döngüsündeki değişiklikleri ya da duyu bilgilerinin analiz eden nöronlar ile tepkileri üreten nöronlar arasındaki güçlendirilmiş bağlantıları anlayabilmeyi kapsar. Ancak öğrenmenin birçok formu çok daha karmaşık yapıları içerir. Tıpkı gerçek nesneler ve olayların pek çoğunun hatırlanması diğer anıların hatırlanması ile ilişkili olması gibi. Eski bir arkadaşımızın bir fotoğrafını görmek, o kişinin ismini ve isminin telaffuz edilişini hatırlatabilir. Belki de birlikte yaptığımız bir şeyi, gezdiğinizi bir yeri, yaptığınız bir konuşmayı ve paylaştığınız bir yaşantıyı bile hatırlatabilir. Bu anıların yer aldığı her bellek, uygun şekilde ve belli bir düzende hatırlamayı sağlayacak görsel ve işitsel tamamlamalarla birlikte bir seri olayları barındırmaktadır. Belirgin şekilde, görsel çağrışım korteksindeki arkadaşınızın yüzünü hatırlatan nöronsal döngü, beynin öbür parçalarındaki nöronsal döngüler ile ilişkili hatta bu parçalarda diğerleri ile ilişkilidir. Bu bölümde olaylar, bölümler (Epizodlar) ve yerlerin oluşması ve hatırlanmasını kapsayan ilişkisel öğrenme çalışmaları tartışılacaktır.

İnsan Anterograde (İleriye Dönük) Amnezisi

Beyin hasarının sebep olduğu en dramatik ve en merak uyandırıcı olgu, anterograde amnezi, ileriye dönük amnezidir. Bu çeşit amnezi, ilk bakışta yeni bilgiyi öğrenmede sorun yaşama gibi görünmektedir. Ancak bu durum dikkatle incelendiğinde görünen o ki, algısal öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesi ve motor öğrenmenin basit becerilerinin bozulmamış ancak daha önce tanımlanan öğrenmelerden öte karmaşık ilişkisel öğrenme olduğu görülmektedir. Bu bölümde insanın yaşadığı anterograde amnezinin doğası ve anatomik temeli üzerinde durulacaktır. Ayrıca laboratuvar hayvanları ile yapılan ilişkili araştırmalarda sunulacaktır.

Anterograde amnezi (İleriye dönük unutma): Kafa travması ya da bazı dejeneratif beyin hastalıkları gibi beynin bazı rahatsızlıkları sonrasında meydana gelen olayları hatırlamada yaşanan sorun, amnezi.

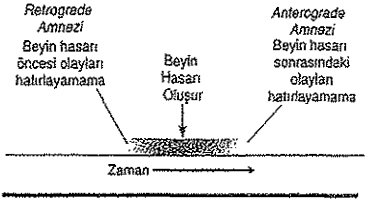
Retrograde amnezi (geriye dönük unutma): Kafa travması ya da elektrokonvülsif şok gibi, beynin bazı rahatsızlıkları öncesindeki olayları hatırlamada yaşanan sorun, amnezi.

Anterograde amnezisi, yeni bilgi öğrenmede yaşanan güçlük olarak tanımlanmaktadır. Başka bir amnezi olmadan salt Anterograde amnezi yaşayan bir insan, beyin hasarı oluşmadan önceki geçmişte olan olayları tamamen hatırlayabilirken; hasardan sonra karşılaşılan olaylarla ilişkili bilgileri muhafaza edemez.

Öte yandan, geriye dönük (retrograde) amnezi ise beyin hasarından önce oluşan olayları hatırlamada sorun yaşamayı ifade etmektedir (Bkz *Şekil 12.21.*). Salt Anterograde amnezi nadiren görülmekte; beyin hasarından önce oluşan olayları hatırlamada genelde geriye dönük (retrograde) amnezi de yer almaktadır.

ŞEKİL 12.21

Retrograde ve Anterograde Amnezinin Şematik Tanım



1889'da Rus fizikçi Sergei Korsakoff, beyin hasarının sebep olduğu ciddi bellek bozukluğunu ilk kez tanımlamış ve bu hastalığa da onu adı verilmiştir. **Korsakoff sendromunun** en derin semptomu, ciddi Anterograde amnezidir. Hastalar eski olayları halen hatırlayabilirken, yeni anılar oluşturmada sorun yaşamaktadırlar. Beyin hasarı oluşmadan önceki tüm olayları hatırlamakta, hasar sonrasındakileri hatırlayamamaktadırlar. Korsakoff sendromuna neden olan beyin hasarı, her zaman olmamakla birlikte, genelde kronik alkol kullanımı sonucu oluşmaktadır.

Korsakoff sendromununun diğer semptomu, sürekli hayali şekilde sohbet etmedir (confabulation). Bu hastalığı olan kişilere son zamanlarda oluşan bir olay sorulduğunda, basitçe "hatırlamıyorum" demek yerine hayali bir olayı tanımladıkları görülmektedir (dikkat edilirse confabulation kelimesi, fable ile aynı kökten gelmekte. Fable, masalsı, hayali şeyler anlatmayı çağrıştırır*). Konfulabasyon, gerçekte olan olayları karıştırma olabildiği gibi tamamen hayali olan olayları anlatma şeklinde de olabilmektedir. Bu hastalar kasıtlı olarak kandırma ya da çarpıtma amacı taşımamakta, anlatıklarının gerçek olaylar olduğuna inanmaktadırlar. Bu bölümün sonunda bu konu tekrar tartışılacaktır.

Anterograde amnezi, temporal lobun hasarının bir sonucu da olabilir. Scoville ve Milner (1957), orta temporal lobun iki taraflı kaldırılmasının, Korsakoff sendromundaki bellek bozukluğunun aynısını oluşturduğunu rapor etmişlerdir. H.M., kitabın başlangıcında söz edilen adam, ciddi epilepsi sorunu yaşamış, yüksek dozda antikonvulsiyon tedavisi ile bile epilepsisi kontrol edilememiş olan bu kişi, epilepsi tedavisi için ameliyat olmuştur. Epilepsiye, 9 yaşında iken alnına bisikletin çarpması, kafa travmasına neden olmuş gibi görünmektedir (Corkin ve ark. 1997).

Ameliyat ile hastalık başarılı şekilde tedavi edilmiş ancak bu operasyon ciddi bellek bozukluğu sorununu ortaya çıkarmıştır. İleri incelemede, hasarın kritik bölgesinin hipokampus olduğu ortaya konmuştur. Orta temporal lobun iki taraflı kaldırılmasının Anterograde amneziye sebep olduğu daha önceden bilindiğinden, beyin cerrahları bu operasyonu yapmayı bırakmışlar, şimdi sadece tek temporal lobun ameliyatı yapılmaktadır.

H. M.'nin geçmişi ve bellek kaybı daha önceki bölümde tanımlanmıştır (Milner, Corkin ve Teuber, 1968; Milner, 1970; Corkin ve ark. 1981). Kısmen saf amnezisinden dolayı H. M.'nin bellek kaybı derinlemesine incelenmiştir. Miller ve çalışma arkadaşları, şu sonuçları sıralamışlardır:

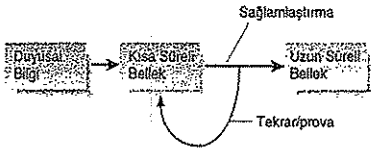
1. *Hipokampus ne kısa süreli (anlık) belleğin yeridir ne de uzun süreli belleğin geri çağrılması için gereklidir!* Eğer öyle olsaydı, H.M. erken dönemdeki yaşantılarını, olayları hatırlayamazdı, konuşmayı bilmezdi, giyinmezdi ve daha pek çok şeyi bilmezdi.
2. *Hipokampus kısa süreli belleğin yeri değildir.* Öyle olsaydı, H.M. konuşmayı devam ettiremezdi. H.M. bir kişinin söylediği uzun bir şeyi düşünüp tekrarlayamaz, hatırlayamazdı.
3. *Hipokampus kısa süreli belleği, uzun süreli belleğe dönüştürür.* Bu sonuç, bellek fonksiyonları hipotezine dayanmaktadır. Kısa süreli bellekteki olaylar, nöronsal aktiviteler ile korunur ve uzun süreli belleğimiz de nöronların kısmen kalıcı biyokimyasal ya da yapısal değişimlerini barındırır. Bu sonuç H.M. yeni bilgiler sunulduğu zaman onu anlamasını ve hatırlayabilmesini mantıklı şekilde açıklayıcı niteliktedir.

Korsakoff sendromu: Kronik alkol kullanımı sonucu oluşan beyin hasarına bağlı olarak gelişen kalıcı anterograde amnezisidir.

Konfubulasyon: Korsakoff sendromu yaşayan hastalarda görülen bir durumdur. Olayların kasıtlı olarak kandırma ya da aldatma olmaksızın bellekte yer almaması durumu olarak belirtilmektedir.

* Çevirenin açıklaması

ŞEKİL 12.22
Öğrenme Sürecinin Basit Modeli



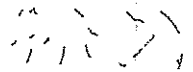
Gördüğümüz kadarıyla, bu üç sonuç oldukça basittir. Anterograde amnezi yaşayan hastalar ile yapılan sonraki çalışmalar, öncekilerden daha karmaşık ve daha ilginç olgular sunmaktadır. Ancak daha güncel araştırmaların bulgularının öneminin değerini anlamak için, bu üç sonucu anlamak ve bunlara neden olan olguları hatırlamak zorundayız.

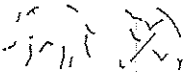
Birçok psikolog öğrenmenin en az iki aşamadan oluştuğuna inanırlar. Bunlar; kısa süreli ve uzun süreli bellektir. Kısa süreli bellek, sınırlı miktardaki geçici bilginin depolandığı bellek bölümü; uzun süreli belleğin ise, sınırsız (ya da en azından aşırı derecede geniş) bilginin depolanması yoluyla oluşan bellek olduğunu savunurlar. Yeni edinilen bir bilgiyi (örneğin telefon numarasını), tekrar ederek, onunla bir müddet uğraşarak hatırlayabiliriz. Bu durum, "tekrar/prova" olarak tanımlanmaktadır. Ancak tekrar etmeyi bırakırsak, daha sonra bu bilgiyi hatırlayabiliriz de hatırlayamayız da. Yani bilgi, uzun süreli bellekte depolanabileceği gibi depolanmayabilir.

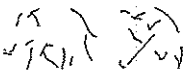
Bellek sürecinin en basit modeline göre, duyusal bilgi kısa süreli belleğe yerleşmekte, burada prova ya da tekrarlar yapılmakta, bilgi sonunda uzun süreli belleğe geçmekte ve bu bellekte depolanmaktadır. Kısa süreli belleğin, uzun süreli belleğe dönüşmesine *"sağlamlaştırma"* (consolidation) denmektedir. Bu noktada bellekler konuşmak için kaulaşmaktadır (made solid) (Bkz. *Şekil 12.22.*).

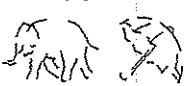
Artık Milner ve ekibinin orijinal sonuçlarını anlayabiliriz. Eğer H.M.'nin kısa süreli belleği bozulmamış, sağlam kalmış olsaydı ve ameliyattan önceki olayları hatırlayabilseydi, daha sonra oluşan dönüştürme/sağlamlaştırma (consolidation) problemleri ortaya çıkmazdı. Bu durumda bellekteki hipokampal bilginin rolü, dönüştürme/sağlamlaştırmadır yani kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesidir.

ŞEKİL 12.23
Kesik Çizgi Örnekleri


Kesik Çizgi Örnekleri I


Kesik Çizgi Örnekleri II


Kesik Çizgi Örnekleri III


Kesik Çizgi Örnekleri IV


Kesik Çizgi Örnekleri V

Yazardan ve yayıncıdan izin alınarak basılmıştır. Gollin, E. S. Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perceptual and Motor Skills*, 1960, 11, 289–298.

Farklı Öğrenme Becerileri

H. M'nin bellek problemi oldukça çarpıcı ve dramatiktir. Ancak anterograde amnezi yaşayan H.M. ve diğer hastalar dikkatle incelenirse, amnezinin öğrenme becerisindeki toplam hatayı yansıtmadığı ortaya çıkacaktır. Hastalar uygun şekilde eğitilir ve test edilirse, bu bölümde daha önce bahsedilen dört temel öğrenmenin üçünü (algısal öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesi ve motor öğrenme) gerçekleştirebildiklerini görebiliriz. Spiers, Maguire, ve Burgess (2001), 147 anterograde amnezi vakasını tekrar inceledikleri çalışmaları da aşağıda sıralanan tanımlar ile uygunluk göstermektedir.

İlk olarak, algısal öğrenmeyi ele alalım. Şekil 12.23'de, kesik çizgiler tanıma becerisini test eden iki örnek madde sunulmuş olup, resmin başarılı şekilde nasıl tamamlandığı not edilmektedir (Bkz. *Şekil 12.23.*). Deneklere resmin ne olduğuna dair belirginliği en az olan, en az tamamlanmış yirmi farklı kesik çizginin yer aldığı 1. Set gösterilmiştir. Eğer denekler bu şekli tanıyamazlarsa (ki pek çok denek ne olduğunu anlayamamışlardır), biraz daha tamamlanmış olan setten başlayarak, şekli tam olarak tanıdıkları duruma kadar diğer setler gösterilmektedir. Bir saat sonra denekler, 1. setten başlamak üzere ne kadarını akılda tuttuklarını belirlemek üzere yeniden teste tabi tutulmuşlardır. H.M.'ye de bu test verilmiş ve 1 saat sonra yeniden verilerek hatırlaması test edilmiştir. H.M.'nin hatırı sayılır şekilde gelişme gösterdiği gözlemlenmiştir (Milner, 1970). Dört ay sonra yeniden test edildiğinde, H.M.'nin *halen* ilerleme gösterdiği kaydedilmiştir. Onun bu performansı, her ne kadar normal grupta yer alan denekler kadar iyi olmasa da, H.M. uzun süreli aklında tutmanın kanıtını aşikâr şekilde sergilemiştir (**MyPsychKit 12.4; Örtük Bellek Görevlerinde** yer alan kesik çizgiler görevini ve anterograde amnezi hastalarının başarı ile tamamlayabildikleri diğer bazı görevleri deneyebilirsiniz.).

Johnson, Kim ve Risse (1985) anterograde amnezi hastalarının, yüzleri ve melodileri tanıyabildikleri sonucunu elde etmişlerdir. Bu araştırmacılar, amnezi hastalarına tanımadıkları Kore şarkılarını/melodilerini dinletmişler ve daha sonra test ettiklerinde, bu melodiyi daha önce hiç duymayanlardan daha fazla dinlemeyi tercih ettiklerini gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar ayrıca iki adamın resmini yaşam

mypsychkit

Animasyon 12.4
Örtük Bellek Görevleri

Dönüştürme/Sağlamlaştırma: Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi.

hikâyeleri ile birlikte deneklere sunmuşlardır. Adamlardan birinin dürüst olmayan, cimri ve kötü huylu bir insan olduğu; diğerinin ise evine akşam yemeği için misafir davet edecek kadar kibar biri olduğu bilgisi verilmiştir. (Deneklerin yarısı adamlardan birinin resmi gösterilmiş ve bunun kötü adam olduğunu duymuşlar, deneklerin diğer yarısını da diğer adamın resmi gösterilmiş bu adamın kötü olduğu söylenmiştir.). 20 gün sonra amnezi hastalarına resimler gösterildiğinde, hastalar, kendilerine "kötü/fena" olarak tanıtılan adamların resminden ziyade "iyi" olarak gösterilenlerin resminden daha çok hoşlandıklarını söylemişlerdir.

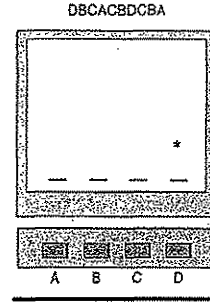
Araştırmacılar H.M. ve diğer amnezi hastalarına uyarıcı-tepki öğrenmeleriyle ilişkili olarak gösterimler ile araştırmalar yapmaya devam etmişlerdir. Örneğin Woodruff-Pak (1993), H.M. ve diğer amnezi hastalarının klasik koşullanma ile göz kırpma tepkisini edindiklerini bulmuşlardır. Hatta H.M., bunu iki yıl boyunca akılda tutabilmiştir: O denemelerde gerekli olan numaraların onda birini (1/10) önceki denemelerden elde etti. Sidman, Stoddard ve Mohr (1968), hastaları H.M.'yi görsel ayırt edici görevini her doğru tepkide para ile ödüllendirerek, araçsal koşullanma görevlerini başaracak şekilde eğitmişlerdir. Son olarak, birkaç çalışma amnezi hastalarının motor öğrenmelerini incelemişlerdir. Örneğin Reber ve Squire (1998) çalışmalarında, amnezi hastalarının *seri şeklinde/sıralı tepki zamanı görevlerinde,* düğmeye sıralı şekilde basmayı öğrendikleri sonucunu elde etmişlerdir. Bilgisayar ekranının karşısına oturan bu hastalar, rastgele sırada gösterilen asteriks görüntüsünü izlemişlerdir. Deneklerin görevleri, asteriksin deneklere uygun olan yeri gösteren dört butondan birine basmaktır. Bunu başardıklarında, asteriksler yeni bir yere doğru hareket ettirilir ve onlardan yine uygun olan yeri gösteren düğmeye basmaları istenir (Bkz. *Şekil 12.24.*).

Her ne kadar araştırmacılar böyle söylemeseler de, asteriksin hareketi ile belirlenen basılacak düğme sıralaması rastgele oluşturulmamıştır. Örneğin, DBCACBDCBA sürekli tekrarlanan sıralanan itemdir. Tekrar ile denekler hızlanmışlardır. Açık olan şudur ki, denekler sıralamayı öğrendikleri için başarı oranları artmıştır. Sıralama değiştiğinde de, performansları düşmektedir. Bu görevi öğrenen amnezili denekler, normal denekler kadar başarılı olmuşlardır.

Cavaco ve arkadaşları (2004), amnezi hastalarını dokuma, şekli kopya etme, video oynatıcısının düğmesini kullanma, küçük şişelere su dökme ya da doldurma gibi yaşamdaki çeşitli gerçek görevler ile incelemişlerdir. İlk denemede hem amnezi hastaları hem de normal denekler bu görevleri yerine getirmede yetersiz kalırken, tekrar ile performansları artmıştır. Buradan da anlaşılacağı gibi amnezi hastaları algısal öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesi ve motor öğrenme gerektiren çeşitli görevleri başarabilmektedirler.

ŞEKİL 12.24

Sıralı Tepki Zamanı Görevi: Reber ve Squire (1998) çalışmalarındaki, bu süreçte deneklerden bilgisayar ekranındaki asteriksin hareket sırasını gösteren düğmeye basmaları istenir.



İfade Edilen (Declarative) ve İfade Edilemeyen (Non declarative) Bellek

Eğer amnezi hastaları tüm bu görevleri yerine getirmeyi öğrenebiliyorlarsa, biz neden onlara "amnesik" ya da "amnezi hastaları" diyoruz? Cevap şudur: Her ne kadar bu hastalar bahsedilen görevleri yerine getirmeyi öğreniyor olsalar da, bu görevleri öğrendiklerine dair hiçbir şey hatırlayamıyorlar. Ne araştırmacıyı, ne eğitim aldığı odayı, ne kullandığı materyalleri ne de eğitim boyunca oluşan olayları hatırlayamıyorlar. H.M. de kesik çizgileri hatırlasa da, bunları daha önce gördüğünü inkâr etmiştir. Johnson, Kim ve Risse (1985)'ın çalışmasında amnezi hastaları hoşlandıkları Kore melodilerini daha iyi öğrenmiş olsalar da, daha önce dinledikleri bu melodileri ve gördükleri iki adam resmini hatırlayamamışlardır. Her ne kadar H.M. göz kırpma davranışını klasik koşullanmayla başarı ile sergilese de, o da araştırmacıyı, materyalleri ya da göz bandını hatırlayamamıştır.

Sidman, Stoddard, ve Mohr'un deneyinde her ne kadar H.M. doğru tepki vermeyi öğrenmiş olsa da (daire içindeki resimdeki düğmeye basma), yapuğını hatırlayamamıştır. Aslında H.M. önce görevi öğreniyor, daha sonra deneyci onun dikkatini başka yöne çekerek öğrenmeyi kesintiye uğratıyor ve sonra H. M.'ye ne yapmaya çalıştığını soruyor. Kafası karışan H.M.'nin konuya ilişkin hiçbir fikri bulunmamaktadır. Ancak



Bisiklete binmeyi öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesi ile birlikte motor öğrenmenin bir birleşimini içerir. Her iki öğrenme de doğal ifade edilemeyendir. Bisiklete binmek için ne öğrendiğimiz, epizodik hafızadır, bu da ilişkisel öğrenme biçimidir.

tekrar uyarıcıya dönüldüğünde, H.M. hemen doğru tepkiyi veriyor. Son olarak, Reber ve Squire'ın deneyindeki amnezi hastaları düğmeye basma sıralamasını belirgin şekilde öğrenmiş olsalar da, aslında sıralama hakkında farkındalıkları olmamış, asterisin hareketinin de rastgele olduğunu düşünmüşlerdir.

Anterograde amnezi olan hastaların ne öğrenebildikleri ve ne öğrenemedikleri arasındaki fark, öğrenme sürecinin temel organizasyonunu yansıttığı çok önemlidir. Açık olan şu ki; belleğin en az iki temel kategorisi vardır. Psikologlar bunlara farklı isimler verirler. Örneğin bazı araştırmacılar (Eichenbaum, Otto, ve Cohen, 1992; Squire, 1992), amnezi hastalarının **ifade edilebilen (declarative) bellek** formunu geliştiremediklerini savunurlar. Bu bellek türü "gerçekler, olaylar ya da belirli uyaranlara bilinçli olarak açık şekilde hatırlama için kullanılan" bellek olarak tanımlanır (Squire, Shimamu ve Amaral, 1989, p. 218). İfade edici (declarative), bildirme, ilan etme kelimesinden kökünü alır ve ilan etmek, duyurmak manasına gelir. Bu terim, amnezi hastalarının beyin hasarı yaşadıkları andan sonraki zamanlarda yaşantıları hakkında konuşamayacakları gerçeğini yansıtmaktadır. Bu durumda, Squire ve arkadaşlarına göre ifade edilebilen bellek, bizim üzerinde düşündüğümüz ve konuşabildiğimiz gerçeklerin ve olayların depolandığı bellektir.

İfade edici bellek, sözel bellek kadar basit değildir. Örneğin, yaşamınızdaki bir olayı düşünün. Mesela son doğum gününüz. Düşünün, o gün neredeydiniz, neler oldu, kimler kaatıldı vs. Her ne kadar o günkü olayları, anları sözel olarak ifade edebilseniz de (declare), bellek sözel olmayacaktır. Aslında tüm bunlar muhtemelen kafanın içinde çalışan bir video görüntüleme gibi yer almaktadır. Kontrol edebileceğin başlatma ve durdurma, ileri ve geri sarma düğmeleri olan video görüntüsü gibi.

İfade edilemeyen bellek (nondeclarative bellek) olarak isimlendirilen diğer bellek türü algısal, uyarıcı-tepki ve motor öğrenme türlerini kapsamakla birlikte, bizim farkında olmamızı gerektirmeyen bellek türüdür. (Bazı psikologlar bu iki kategoriyi sırasıyla, *açık ve örtük* (explicit ve implicit) olarak değerlendirmektedirler). *İfade edilmeyen, örtük bellek*, otomatik olarak işliyor gibi görünmektedir. Öğrenenin kasıtlı ve bilinçli olarak bir şeyleri öğrenmesi ya da bellekte tutması gerekmemektedir. Gerçekler ya da yaşantıları kapsamayan bu bellek, davranışları kontrol eder. Örneğin, bisiklete binmeyi öğrendiğiniz zamanı düşünün. Öğrenmenize kim yardım etti, nerede bindiniz, ne hissetmiştiniz, kaç defa düştünüz gibi bilgileri ve girişimleri çok bilinçli şekilde alıp, açıklayıcı/ifade edilebilen belleği geliştiririz ama aynı zamanda ifade edilemeyen uyarıcı-tepki ve motor belleği da oluştururuz. Artık bisiklet *sürmeyi* öğrenmişizdir. Otomatik olarak ellerimizi ve bedenimizi uyumlu şekilde tutabilir, ağırlık merkezi üzerinde durabiliriz.

Belirgin davranış ve becerileri kazanma, açık olmayan (implicit) belleğin en önemli formudur. Araba sürmek, bir kitabın sayfalarını çevirmek, bir çalgı aleti çalmak, dans etmek, topu atmak ve yakalamak, masadan kalkarken bir sandalyeyi geriye doğru sürümek, itelemek gibi tüm bu beceriler çevreden ve bedenimizin parçalarından gelen duyusal bilgilerle birlikte hareketlerin koordinasyonunu gerektirir. Bizim hareket etmemiz ya da davranışları sergileyebilmemiz için, bu aktiviteleri tanımlayabilir olmamıza gerek yoktur. Biz tüm bunların sergilerken, ne hareketler yaptığımızın farkında olamayabiliriz.

İfade edilen (Declerative) bellek: Bireyin kendi kişisel geçmişinde olaylara ilişkin anıları gibi sözlü olarak ifade edilebilen bellek türü.

İfade edilemeyen (Nondeclarative) bellek: Oluşumu hipocampal oluşuma bağlı olmayan; algısal, uyarıcı-tepki ve motor belleğin tümü için ortak kullanılan hafıza/bellek türü.

Hasta E.P. orta temporal lobun çoğunu tahrip eden viral ensefalit olgusuna yakalandığında, derin anterograde amnezi gelişmiştir. Bayley, Frascino, ve Squire (2005), hastaları olan E.P'ye sekiz çift seri nesnenin her birini öğrettiler. E.P. sonunda bunu yapmayı öğrendi ama hangi nesnenin doğru olduğuna ilişkin açık bir belleğe sahip değildi. Seçtiği nesneyi neden seçtiği sorulduğunda, "sadece onlardan

biri gibi görünüyor" cevabını verdi. Hatırladığım bir şey söyleyemem, sadece bunlardan biri olduğunu hissettim... Bu sadece gözüme takılan bana "ben onlardan biriyim, ben onlardan biriyim" diyen (Bayley, Frascino, ve Squire, 2005,p. 551). Açık şekilde E.P. ne öğrendiğinin farkında olmadan, declarative belleğe gerek kalmadan, ifade edilemeyen uyarıcı-tepki görevlerini öğrendi.

Tablo 12.1.'de şimdiye kadar bahsedilen, Bildirimsel (ifade edilebilen) ve ifade edilemeyen (bildirimsel olmayan) bellek görevleri sunulmuştur (Bkz. *Tablo 12.1.*).

Anterograde Amnezinin Anatomisi

Anterograde amnezi olgusu - ve ilişkisel öğrenmenin doğasına ilişkin çıkarımlar- laboratuvar ortamında hayvan deneyleri ile araştırılmıştır. Ancak oldukça ilginç bulgular sunan bu araştırmayı sunmadan önce, anterograde amneziyi oluşturan beyin hasarını incelememiz yerinde olacaktır. Bir gerçek açıktır o da şudur: Hipokampusün ya da beyinde girdileri sağlayan ve çıktıları alan beyin bölgelerinin hasarının, anterograde amneziye neden olduğudur.

Daha önceki bölümlerde gördüğümüz gibi, hipocampal oluşum dentatgirus, hipokampusun CA alanlarını ve subikulum (ve alt alanlarını) kapsar. Hipokampal oluşuma en önemli girdi, entorhinal kortekstir; buradaki nöronlar, dentat kıvrımlarında (Dentat girus), CA3 ve CA1'de sonlanan aksonlara sahiptir. Bu korteks limbik korteksin çeşitli bölgelerinde yer alan amigdaladan ve neokorteksin ilişkili tüm bölgelerinden girdileri alır. Bu girdi alışverişi ya doğrudan ya da limbik korteksin iki komşu bölgeleri- perirhinal korteks ve parahipokampal korteks- yolu ile oluşur. Hipokampal sistemin çıktıları temel olarak CA1 ve subikulum alanından gelir. Bu çıkıların çoğu entorhinal, perirhinal ve parahippocampal korteksten geri bırakılarak, korteksin aynı bölgelerine girdi sağlar (Bkz. *Şekil 12.25.*).

Hippokampal Oluşumun Hafıza Konsolidasyonundaki Rolü

Bu bölümde daha önce hipokampusün kısa ya da uzun süreli belleğin yeri olmadığı, ardından hipokampal oluşumlarında zarar gören hastaların beyin hasarı başlamadan önceki olayları hatırlayamadıkları ve kısa süreli belleklerinin ise kısmen

TABLO 12.1 İfade Edilebilen ve Olmayan Bellek Görevlerine Örnekler

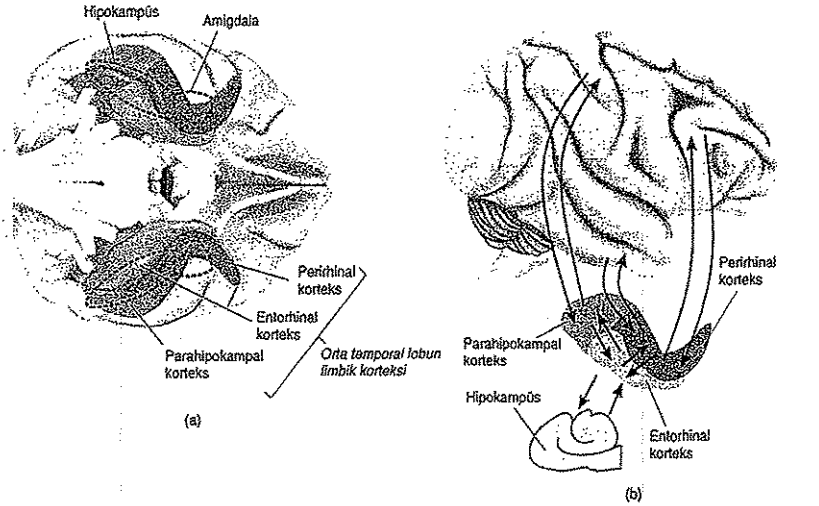
İfade Edilebilen (Bildirimsel) Belleğin Görevleri	
Geçmiş yaşanıları hatırlama	
Yeni görevleri öğrenme	
Yeni bir adresi bulma	
İfade Edilemeyen (Bildirimsel Olmayan) Belleğin Görevleri	**Öğrenme Türü**
Kesik çizgiler	Algısal
Yüzleri tanıma	Algısal (ve uyarıcı-tepki?)
Melodileri tanıma/fark etme	Algısal
Klasik koşullanma (göz kırpma)	Uyarıcı- tepki
Araçsal öğrenme (daireleri seçme)	Uyarıcı- tepki
Düğmelere basma sırası	Motor

Perirhinal korteks: Hipokampal formasyonla bitişik limbik korteks bölgesi, parahipokampal korteksle birlikte; entorinal korteks ve diğer beyin bölgelerinin arasına bilgi aktarır.

Parahipokampal korteks: Hipokampal formasyonla bitişik limbik korteks bölgesi, perirhinal korteksle birlikte; entorinal korteks ve diğer beyin bölgelerinin arasına bilgi aktarır.

ŞEKİL 12.25

Hipokampal Oluşumda Kortikal Bağlar: Şekil a) maymun beyninin tabanının görünüşünü ve b) serebral kortkes ile bağlantılarını göstermektedir.



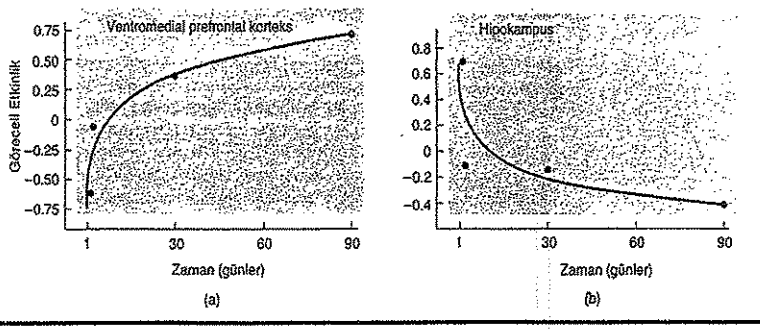
normal olduğu bahsedilmiştir. Ancak hipokampal oluşum, ifade edilebilen (declarative) belleğin oluşum süreci boyunca önemli bir role oynamaktadır. Pek çok araştırmacı bu sürecin şöyle işlediğine inanır: Hipokampus duyusal ve motor ilişkisel korteksinden, bazal ganglia ve amigdala gibi alt kortikal bölgelerden neler olduğuna ilişkin bilgileri alır. Bu süreç ile bilgiler daha sonra o bölgedeki götürücü bağlantılar aracılığıyla, burada pekiştirilen anıları değiştirerek, belleğin ögeleri arasındaki ilişkiyi hatırlamamıza izin verecek şekilde onları birbirine bağlar. Örneğin sırasıyla olaylar olur, belli öge algılanır kortekse yerleşir gibi. Hipokampal formasyon olmadan, Epizotlar ve bağlamlar hakkında ilişki kurmamızı ve düşünmemizi sağlayan bağlantılar olmadan izole anılarımız olan bireyler olurduk.

Eğer hipokampus, belleğimizi oluştukları şekillerden farklı şekillerde değiştirirse, daha sonra ifade edilemeyen belleği oluşturan yaşantılar hipokampal oluşumu aktifleştirir. Gerçekte, birçok çalışma bu tahminin doğru olduğunu ortaya koymuştur. Genel olarak, resimsel ya da uzamsal bilgiler, sağ hipokampal oluşumu ve sözel bilgiler de sol hipokampal oluşumu aktive etmektedir. Örneğin Brewer ve ark. (1998) sağ hipokampal oluşumun aktive olmasının, insanların karmaşık renkli fotoğrafları hatırlama becerileri ile; Alkire ve ark. (1998) da sol hipokampal oluşumun aktive olmasının da kelime listesini hatırlama becerisi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Daha önce gördüğümüz gibi, genelde retrograd amnezinin eşlik ettiği anterograde amnezi, beyin hasarı olmadan önce kısa bir süre önceki olayları hatırlama becerisidir. Retrograde amnezinin süresi, orta temporal lobun hasarının miktarı ile ilişkili gibi görünmektedir (Squire ve Bayley, 2007; Kirwan ve ark., 2008). Aslında retrograde amnezinin belli bir zaman diliminde geriye doğru uzaması,

ŞEKİL 12.26

Bellekte Hipokampusün ve Prefrontal Korteksin Rolünün Değişimi: Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları a) ventromedial prefrontal korteksin zaman içinde arttığını ve b) hipokampusün rolünün zaman içinde azaldığını bulmuşlardır.



Uyarlanan kaynak; Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F. ve ark. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 2006, 103, 756–761.*

hipokampal oluşum tarafından kontrol edilen aşamalı sürecin beynin herhangi bir yerinde yerleşen anılara dönüştüğünü göstermektedir. Bu dönüşümü tamamlanana kadar, hipokampal biçimlenme bu anıların alımı için gereklidir. Daha sonra, bu anıları geri alma hipokampal biçimlenme zarar görmüşse bile yapılabilir. Takashima ve ark. (2006)'nın fonksiyonel görüntüleme çalışmaları bu hipotezi desteklemiştir. Araştırmacılar, normal kişilerle, 320 farklı manzara fotoğraflarına bakmalarını ve ezberlemeye çalışmalarını istemişlerdir. O günden sonra, 1 gün sonra, 1 ay sonra ve 3 ay sonra, araştırmacılar yeni resimlerinden içinde olduğu fotoğraflar sunmuşlar ve daha önce gördükleri, tanıdık gelen fotoğraflardan birini tanımaları istenmiştir. Takashima ve meslektaşları, başlarda hipokampal oluşumun deneklerin daha önce gördükleri fotoğrafları hatırlamaları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak zaman geçtikçe, hipokampal oluşum azalmaya ve prefrontal korteksin aktivasyonu artmaya başlamıştır (Bkz. *Şekil 12.26.*). Araştırmacılar, bu çalışmayı şöyle özetlemişlerdir: Daha önceki anıların, belleğin hatırlanmasında hipokampus rol oynamakta ancak bu görev, zaman içinde prefrontal kortekse transfer edilmektedir. Araşırmacılar, fotoğraf belleğinin gerçekte prefrontal kortekste depolanmasının olası olmadığını ancak bu bölgenin serebral korteksin diğer bölümleri ile zengin bağlarının olması hipotezinin serebral korteksin diğer bölgelerinde depolanan bilgileri organize etmek ve ilişkilendirmeyi kapsadığını savunmaktadırlar.

Epizodik bellek: Olayların algılanan zaman içinde organize edildiği ve belli bağlamlarda, durumlarda toplandığı bellek.

Anlamsal (Semantik) bellek: Olayların ve genel bilgilerin belleği.

Epizodik ve Anlamsal Bellek

İfade edici/bildirimsel anılarımız, epizodik ve anlamsal bellek olmak üzere en az iki şekilde zihnimizde bulunur. Epizodik bellek, *içeriği barındıran bellektir;* olayın ne zaman, hangi şartlar altında ve hangi olayları takiben gerçekleştiği bilgilerini barındırır. Epizodik anılar, belli bir zaman ve mekânda gerçekleşirler, çünkü söz konusu olay –kesin olarak- yalnızca bir kere gerçekleşir. Anlamsal bellek, *olayların niteliklerini barındırır* fakat bu niteliklerin hangi kaynaktan alındığı hakkındaki bilgiyi içermez. Diğer bir deyişle, anlamsal bellek, benlik belleğine göre daha az belirgindir. Örneğin, güneşin de bir yıldız olduğu bilgisi, bu bilginin ne zaman, nerden ve kimden öğrenildiği bilgisinden daha az belirgindir. Anlamsal belleğin bilgisi, zaman içerisinde kademeli olarak edinilir. Epizodik belleğin bilgisi ise, tümüyle, bir anda öğrenilmelidir.

Bir diğer hastada, A.M., ilerleyici dejeneratif (bozulma eğilimi olan) hastalığı olup, anlamsal bellek bozulmuş fakat epizodik belleğin olağan şekilde işlediği gözlemlenmiştir (Murre, Graham ve Hodges, 2001). Bu hastalık tablosu, semantik (anlamsal) sendrom olarak bilinir.

Araştırmacı: Geçen sene Nisan ayında neler olduğunu hatırlıyor musun?

A.M.: Geçen sene Nisan, ilk defa oldu ve ah, Pazartesiydi, mesela şey oldu, adı her ne ise, onu kontrol ediyorlardı işte ve ilk seferdi, beynim biraz, hım, biliyorsunuz işte, beynimin şu yanı (solunu işaret eder), diğeri değil, diğerinde sorun yoktu. Ama işte kötüydü biraz, sonra ona yaptılar ve onun gibi bir sürü şey daha ve sanırım daha iyiyim eskisine göre şimdi (Elini kafasının etrafında gezdirerek, beynini taradıklarını anlatmaya çalışır) (Murre, Graham ve Hodges, 2001, s.651).

Hastamız A.M.'nin anlamsal bilgi kaybı günlük işlerinde ona devamlı aksaklıklar yaşatıyordu. Etrafındaki nesnelerin ne işe yaradığını anlayamıyordu. Örneğin, yağmur yağarken kapalı şemsiyeyi yatay bir şekilde kafasının üstünde tutuyordu ya da karısı ondan merdiven istediğinde onun yerine çim biçme aleti getiriyordu. Şarabına şeker koyuyordu, çiğ donmuş balığın üzerine yoğurt koyup yiyordu. Fakat şaşırtıcı biçimde, kompleks davranışlar da gösteriyordu. Araba kullanmasına, bellek durumundan dolayı izin verilmiyordu ve karısı bu yüzden anahtarlığından arabanın anahtarlarını gizlice almıştı. Araba anahtarlarının gittiğini fark edince de karısına gidip geri istemek yerine (çünkü bunun faydasız olacağını biliyordu), o da aynısını yapıp, karısının anahtarlığından anahtarlarını gizlice geri alıp, bir anahtarcıya gitmiş ve anahtarı çoğaltmıştı.

Anlamsal belleği ciddi bir şekilde zarar görmüş olsa da, epizodik belleği şaşırtıcı derecede iyiydi. Araştırmacılar gözlemine göre; hastanın demansı test sonuçlarına göre ilerleyip sınıra yaklaştığı zamanlarda bile, evde olmayan karısına telefon eden hastanın; eve dönünce karısını aradığını ve hatırlayabiliyordu.

Hipokampal oluşum ve orta temporal lobdaki limbik korteks, bildirimsel anıların (epizodik de anlamsal da) sağlamlaştırılmasında ve yeniden kazanılmasında rol oynar. Ama beyninin belli kısımları hasar almış hastalar üzerinde yürütülen alıştırmalar, anlamsal belleğin *anterolateral temporal lobdaki neokortekste* depolandığını göstermektedir. Pobric, Jefferies ve Lambon Ralph (2007) ön temporal lobdaki sinirsel aktiviteyi bozan transkraniyal manyetik uyarılmanın, semantik demans belirtilerini oluşturduğunu bulmuştur. Denekler, nesnelerin ismini bulmakta ya da kelimelerin anlamlarını kavramakta zorlanırken, diğer anlamsal olmayan, altı haneli sayıları söylemek ya da sayıları değerlerine uygun boyutlarla eşleştirmek gibi görevleri düzgünce yerine getirebilmiştir. Ayrıca, Rogers ve ark. (2006) tarafından yürütülen bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, denekler resimlerin isimlerini söylerken, anterolateral temporal lobun çalıştığı görülmüştür.

Lehn ve ark. (2009) tarafından yürütülen başka bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasıda, *hipokampus ve orta temporal korteksin* epizodik bellek üzerindeki etkisine dikkat çekmektedir. Lehn ve arkadaşları, deneklere daha önce izlemedikleri bir film izletmişlerdir. Sonrasında, deneklere beyinleri taranırken, filmden farklı sahneler gösterilerek, sahnelerin filmin hangi kısmından alındıkları sorulmuştur. Fonksiyonel görüntülemede, orta temporal lobda yoğun bir etkinlik gözlemlenmiştir. Daha doğrusu, hipokampusun sağındaki etkinlik haliyle, sahneyi doğru şekilde anımsamalarının orantılı olduğu görülmüştür.

Uzamsal Bellek

Bu bölümün başlarında, hasta H.M.'in çevresine, etrafındaki nesnelere alışmakta güçlük çektiğinden bahsetmiştim. Uzamsal bilgi her ne kadar değişmez olmak zorunda değilse de (topografik anılarımızı yer yer başarılı bir şekilde edinerek

gösteririz), ileriye dönük amneziye sahip insanlar odaların, koridorların, çevrelerindeki binaların, yolların ve diğer önemli nesnelerin yer bilgilerini kesinleştiremezler.

Çift yönlü orta temporal lob lezyonları en büyük hasarı uzamsal belleğe verir, yalnız sağ yarım kürenin aldığı hasar da önemli eksiklikler doğurur. Örneğin, Luzzi ve ark. (2000) sağ parahipokampal beyin kıvrımlarındaki lezyonlar nedeniyle yeni bir ortamda yönünü bulma yeteneğini kaybetmiş bir hastayı incelemişlerdir. Hasta odasını ancak koridorun başından başlayıp, kapıları sayarak ya da yatağının başındaki masada duran kırmızı peçeteyi arayarak bulabilmiştir.

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları sağ hipokampal oluşumun, kişinin navigasyonel (dolaşımsal) görevlere tabi tutulduğunda ya da bir yeri hatırlamaya çalıştığında etkin hale geçtiğini göstermektedir. Örnek olarak; Maguire, Frackowiak ve Frith (1997) Londra taksi şoförlerinden, bir yerden bir yere yolcu taşırken hangi yoldan gitmelerini tarif etmelerini istemiştir. Yolu tarif ederlerken uygulanan fonksiyonel görüntüleme, sağ hipokampal oluşumda etkinlik tespit etmişlerdir. Londra'daki taksi şoförleri, etkin bir şekilde şehirde seyir halinde olmak için sıkı bir eğitimden geçerler; bu eğitim yaklaşık 2 sene sürer ve ancak sonunda birkaç zor testten geçerek sürücü lisanslarını alabilirler. Biz de bu topografik öğrenmenin, taksicilerin beyinlerinin belirli bölümlerinde, hipokampal oluşum da dahil olmak üzere, değişimlere yol açmış olabileceğini umuyoruz. Maguire ve ark. (2000) da, Londra taksi şoförlerinin arka hipokampuslerinin hacimlerinin, kontrol grubundakilerin hacimlerinden daha geniş olduğunu bulmuştur. Dahası, diğerine göre daha uzun süredir bu meslekle uğraşan bir taksi şoförünün, arka hipokampusunun daha geniş hacimde olduğu görülmüştür.

Iaria ve ark. (2003) denekleri, bilgisayar ortamında oluşturulmuş bir sanal gerçeklikte, iki yolla çözülebilir bir labirentle eğitmişlerdir. Bu iki yol, mekânsal ipuçlarını takip etmek ya da kaç kere köşeyi dönüldüğünü akılda tutarak yolları ezberlemektir. Deneklerin hemen hemen yarısı, spontan bir biçimde, mekânsal ipuçlarını kullanırken diğer yarısı, yine spontan bir biçimde, yolları ezberinde tutmayı seçmiştir. Fonksiyonel görüntüleme, *mekânsal strateji* kullanan deneklerde hipokampusun aktifleştiğini; *tepki stratejisi* geliştiren diğer deneklerdeyse kuyruklu çekirdeğin aktifleştiğini saptamışlardır. Buna ek olarak, Bohbot ve ark. (2007) tarafından yürütülen bir yapısal MRI (manyetik rezonans görüntüleme) çalışmasında, mekânsal strateji kullanarak labirenti aşmaya çalışan deneklerde, normalden daha büyük hacimde bir hipokampusün; tepki stratejisi geliştirenlerde ise daha geniş hacimde kuyruklu çekirdek olduğunu gözlemlemiştir (Bazal ganglianın bir bölümü olan kuyruklu çekirdeği, uyarıcı-tepki öğrenmesinden hatırlayabilirsiniz.). Şekil 12.27 sadece tepki stratejisi kullananların testlerdeki performansları arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Görebildiğiniz gibi, kuyruklu çekirdeğin hacmi ne kadar büyükse (hipokampusu ne kadar küçükse), o kadar az hata yapmaktadır (Bkz. *Şekil 12.27*).

Laboratuvar Hayvanlarında İlişkisel Öğrenme

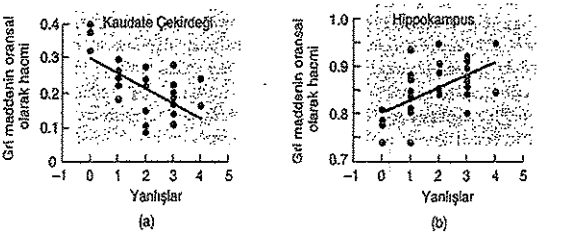
Hipokampal lezyonların insanlarda oluşturduğu ileriye dönük amnezi, bu yapının öğrenme sürecinde edindiği role yönelik ilgiyi harekete geçirmektedir. Bu ilgiyi inceleyebilmek için, araştırmacılar tarafından ilişkisel öğrenmeyle ilgili testler hazırlanmış ve bu testlerde hipokampal lezyonları olan laboratuvar hayvanlarının da aynı insanlar gibi hafıza eksikliği gösterdiği görülmüştür.

Mekânsal Algı ve Öğrenme

Gördüğünüz gibi; hipokampal lezyonlar, mekânsal izleri takip etme ve hatırlama yetisini bozmaktadır. Örnek olarak, H.M. geçirdiği operasyonun ardından taşınan anne babasının evinin yolunu asla öğrenemedi. Laboratuvar hayvanlarında da yön bulma konusunda benzer sorunları gözlemleyebiliriz. Morris ve ark. (1982)

ŞEKİL 12.27

Uzamsal ve Tepki Stratejisi: Şekil gri maddenin düzeyi ile a) kaudate çekirdeği ve b) hipokampus ve sadece tepki stratejisi ile öğrenilmiş olan sanal labirent testindeki hatalar arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Kaudate çekirdeğinin yoğunluğunun artması a) daha iyi performansla ve hipokampusün yoğunluğunun artması ile b) düşük performansla ilişkilidir.



Kaynak: Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndycraft, B., Iaria, G. ve Zijdenbos, A. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 10078–10083. İzin alınarak basılmıştır.

kemirgenlerin mekânsal algı becerilerini ölçen standart bir testten faydalanmışlardır. Test, farelerin mekânda belirli bir noktadaki araca yönlendiren görsel ipuçlarını takip etmesine dayanmaktadır. "Morris su Tankı" 1.3 metre çapında su ve suyun saydamlığını azaltan bir karışımla (süt tozu gibi) dolu yuvarlak bir havuzdan oluşmaktadır. Böylece su, yüzeyinin hemen altındaki küçük platformun yerini gizlemektedir. Araştırmacılar, fareleri suya koymuş ve bu gizli bölmeyi bulup üzerine tırmanıncaya kadar yüzmelerine müdahale etmemişlerdir. Her yeni denemede farklı bir kısımdan yüzmeye bırakılan fareler, birkaç deneme sonrasında suya bırakıldıklarında direkt olarak gizli platforma yüzmeyi öğrenmişlerdir.

Morris su tankı, ilişkisel öğrenmeyi gerektirmektedir. Hayvanları, tankın etrafını öğrenme için tankın etrafındaki yerleşmiş olan ilişkili uyarıcıları –mobilya, pencereler, kapılar ve benzerlerini- aklında tutarken; su tankı da ilişkili olmayan uyarıcı–tepki öğrenmesi olarak kullanılmıştır. Eğer hayvanlar hep aynı yerde serbest bırakılırlarsa, kısmi yönlendirmenin ilk başını öğrenmişlerdir (Eichenbaum, Stewart ve Morris, 1990). Eğer hipokampal lezyonları olan hayvanlar aynı yerden serbest bırakılırlarsa, normal hayvanlar kadar ilişkisel olmayan, uyarıcı-tepki görevlerinin öğrenirler. Ancak eğer her denemede yeni bir yerden, noktadan serbest bırakılırlarsa, platformla karşılaşıncaya kadar yüzerler (Bkz. *Şekil 12.28.*).

Hipokampal Oluşumdaki Yer Hücreleri

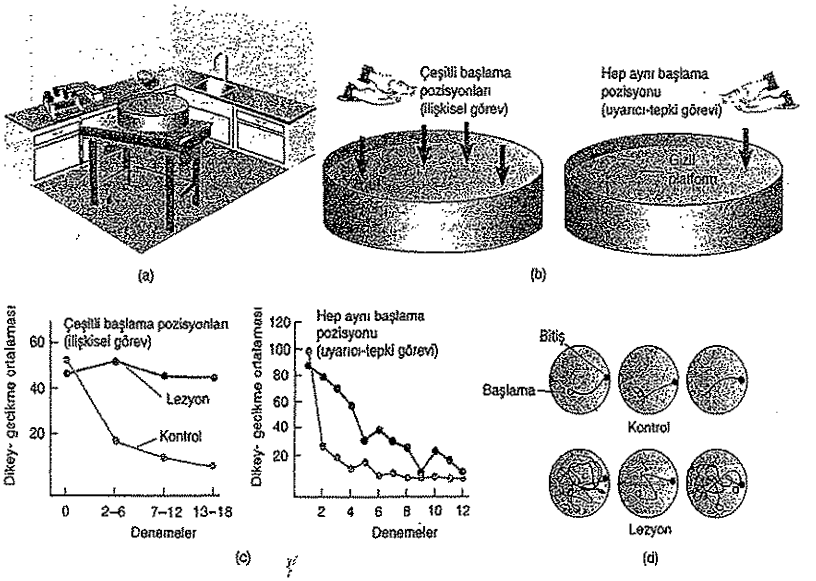
Hipokampal oluşuma ait en çarpıcı keşiflerden biri, O'Keefe ve Dostrovsky tarafından etkinliği kaydedilmiş, hayvanın mekânda hareket etmesi üzerine hipokampuste tek tek harekete geçen piramit hücrelerdir. Araştırmacılar, bazı nöronların etkinliğinin, fareler yalnızca belli noktalardayken üst düzeye ulaştığını görmüşlerdir. Her nöronun kendine özgü *mekânsal alıcı alanı* olduğu ve hayvanlar farklı noktalardayken farklı nöronların mekânsal alanları etkinlik göstermiştir. Bir nöron, hayvan belirli bir noktadayken, saniyede 25 kez ateşlenirken; hayvan yer değiştirdiğinde sadece saatte birkaç kez ateşlenmektedir. Bu nedenlerle bu nöronlar, yer hücreleri olarak adlandırılmıştır.

Yer hücreleri: Hayvan belirli bir çevrede belirli bir konumda olduğunda hipokampal yapıda aktif hale gelen çok tipik bir nöron bulundu.

Fare, aparatın bir kısmını diğerinden ayırt etmesini sağlayacak ipuçlarının yer aldığı simetrik bir kanala salındığında, hayvan labirent ortamında gördüğü

ŞEKİL 12.28

Morris Su Tankı: a) Odada yer alan bilgi sağlayan ve hayvana bulunduğu yere uyum sağlamasını kolaylaştıran çevresel ipucu, b) Değişken ve fiks olmuş başlama pozisyonu. Normalde, fareler her seferinde farklı noktalardan serbest bırakılmışlardır. Eğer her seferinde aynı noktadan serbest bırakılırlarsa, uyarıcı-tepki öğrenmesi yoluyla fareler, saklanmış olan platformu bulmayı başarabilirler. c) Grafik, çeşitli ve sabit pozisyonları kullanarak, normal ve hipokampal lezyonu olan farelerin performanslarını göstermektedir. Hipokampal lezyon, ilişkisel görev kazanımını bozmaktadır. d) Bu bölüm, ilişkisel görevlerde (değişken ve sabit pozisyonlarda) normal ve hipokampal lezyonlu olan farelerin izledikleri yolu sunmaktadır.



Uyarlanan kaynak; Eichenbaum, *H. Nature Reviews: Neuroscience*, 2000, *1*, 41–50. Veriler, Eichenbaum ve ark. (1996)'dan alınmıştır.

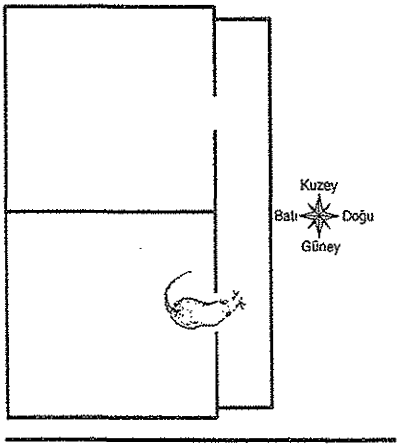
(ya da duyduğu) nesnelerin izini tutmak zorundadır. Labirent içerisinde ilerleyişle nesnelerin değişiyor olması, farenin yer hücrelerini olduğu gibi bir yandan yön bulma becerisini de harekete geçirir. Araştırmacılar uyarıcıları bir grup halinde ilişkili olduğu pozisyonu koruyarak taşıdığında, hayvanlar yeni duruma uygun olarak tutumlarını değiştirmişlerdir. Fakat araştırmacılar, bir grup uyarıcının, yeni bir düzen getirerek yerlerini değiştirdiğinde, hayvanların gösterdikleri performans (yer hücrelerinin etkinliği) düşmüştür (Aşina olduğunuz bir odaya girip kapının, pencerenin, mobilyanın yerlerinin farklı olduğunu görünce kafanızın nasıl karışacağını düşünün.).

Hipokampal oluşumdaki nöronların kendilerine ait mekânsal alıcı alanlarının olması, her nöronun belirli bir lokasyonu (mekanı) şifrelediği anlamına gelmemektedir. Bunun yerine, bu bilgi şüphesiz hipokampal oluşumdaki yüksek sayıda nöron devrelerinin etkinliğinin *modelleriyle* oluşmaktadır. Kemirgenlerde hipokampal yer hücrelerinin çoğu, insanlarda arka hipokampusun yerini tutan, dorsal hipokampuste bulunur (Best, White ve Minai, 2001).

Bulgular göstermektedir ki hipokampal yer hücrelerinin etkinliği, hayvanın olduğunu "düşündüğü" lokasyonu yansıtmaktadır. Skaggs ve McNaughton (1998) bir koridorla birbirlerine bağlanan iki eş odanın olduğu bir yapı inşa etmişlerdir. Her gün, fareler bir odaya salınmış ve beyinlerindeki elektrot kümeleriyle hipokampal yer hücrelerinin etkinlikleri kaydedilmiştir. Her fare her gün aynı odaya

ŞEKİL 12.29

Uzamsal Bellek: Araçlar Skaggs ve McNaughton (1998) deneylerinde kullanılanları göstermektedir. Fare, kuzey odadaki normal yerinden bırakıldığı için, hipokampalın hücreleri tepki verir tıpkı bir gün sağ girişi bırakıldığı gün gibi. Ancak, bir kez koridoru içine kafasını soktu, diğer girişin sağda olduğunu gördü, sonunda oranın güney oda olduğun "fark" etti. O andan itibaren, hipokampal yer hücrelerinin ateşleme deseni tam olarak, hayvanın bulunduğu odaya doğru yansıyordu.



yerleştirilmiştir. Hücrelerin bazıları iki odada da benzer etkinlik modelleri gösterirken, bazıları farklı modeller göstererek hipokampusun bu iki farklı alanı "tanıdığı" ve aralarındaki benzerlikleri "farkettiğini" ortaya koymuştur. Ardından testin son gününde, araştırmacılar fareleri diğer odaya salmışlardır. Örneğin, bir fare hep kuzeydeki odaya konulmuşsa, bu sefer güneydeki odaya konulmuştu. Etkinliği gözlemlenen yer hücreleri modelleri göstermiştir ki, farelerin en az yarısında, hipokampusler bu odanın aynı oda olduğunu "düşünmüştür". Fakat fare odayı terk edip koridora girdiğinde, diğer odaya geçmek için sağa değil; sola dönmesi gerektiğini görmüştür. Hayvan, hatasını anlamış ve nöronları doğru etkinlik göstermeye başlamıştır. Kuzeydeki oda için "kuzey" modeli ve güneydeki oda için de "güney" modelini kullanmışlardır (Bkz. *Şekil 12.29.*).

Hipokampal yer hücrelerinin etkinlikleri sadece mekan bilgisini içermez. Wood ve ark. (2000) T labirenti kullanarak farelerin mekânsal değişim yetilerini ölçmüştür. Test, farelerin sağ ya da sol kolu seçerek, T'nin kollarının sonundaki kutularda onları bekleyen yiyeceklere ulaşmasına dayanıyordu. Koridorlar, T labirentinin gövdesine uzanmaktadır (Bkz. *Şekil 12.30.*). Wood ve ark. CA1 piramit hücrelerinin etkinliğini kaydetmiş ve umulduğu gibi, fareler labirentin farklı noktalarındayken farklı nöronların harekete geçtiği görülmüştür. Yalnızca, nöronların üçte ikisi T'nin gövdesinde sağa dönüş ya da sola dönüş noktalarında farklı etkinlik göstermiştir. Bir başka deyişle, hücreler sadece farenin labirent içerisinde bulunduğu yeri şifrelememiş, ayrıca seçim noktasına gelince sağa mı sola mı döneceği konusunda da fareyi uyarmıştır. Yani, CA1'deki piramit hücreler hem bulunan noktayı hem de gidilmesi niyetlenen noktayı şifrelemektedir.

Hipokampal Oluşumun Belleğin Sağlamlaştırılmasındaki Görevi

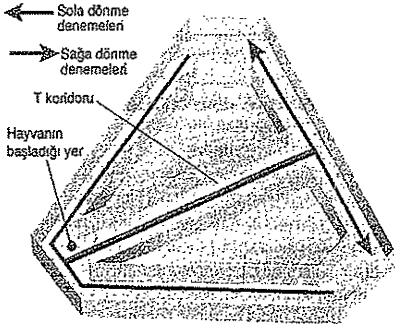
Mevcut araştırmalar, hipokampal formasyonun ilişkisel anıların sağlamlaştırılmasında da görev aldığını söylemektedir. Örnek olarak, Maviel ve ark. (2004) fareleri Morris su tankında eğitmiş ve ardından sudaki platformun yeri hakkında belleklerini test etmiştir. Hayvanın performansını test etmeden önce, araştırmacılar geçici aralıklarla intraserebral lidokain infuzyonlarıyla (lokal anestezi) hayvanların beyinlerindeki belirli bölgeleri etkisiz hale getirmiştir. Eğer hipokampus testten bir gün önce etkisiz hale getirilmişse, fareler testte başarısız olmuşlardır. Ancak 30 gün önce hipokampusleri etkisiz hale getirilmiş olan farelerin performansları olağan düzeyde seyretmiştir.

Buna karşılık, 30 gün önce bu sefer serebral korteksin belirli bölümlerinin etkisiz hale getirilmesi bellek eksikliğine yol açarken, 1 gün önce bu işlemin uygulanmasının etkisi görülmemiştir. Bu bulgular da bizi hipokampusun yeni öğrenilmiş mekânsal bilgilerin geri çağrılmasında rolü olduğunu; 30 gün önce öğrenilmiş olanlarla ilgili bir rolü olmadığı bilgisine yönlendirmektedir. Ayrıca bu bulgularda, 30 günlük bu süre içerisinde bazı zamanlar serebral korteksin söz konusu bilgiyi korumada rolü olduğu görülmüştür (Bkz. *Şekil 12.31.*).

8. Bölümde de gördüğümüz gibi; yavaş dalgalı uyku, insanlarda bildirimsel belleğin sağlamlaştırılmasına yardımcı olurken, REM uykusu ise bildirimsel olmayan belleğin sağlamlaştırılmasına yardımcı olmaktadır. Hayvanlar mekânsal bilgilerini ölçen bir teste tabi tutulduğunda hipokampuslerindeki yer hücrelerinin etkinliklerinin kayıt altına alınması, araştırmacılara hayvanların farklı mekanlardaki hareket yollarını belirleyen ve değiştiren farklı etkinlik modellerini saptama avantajı sağlamaktadır. Lee ve Wilson (2002) farelerin CA1 bölgelerine bir dizi mikroelektrot yerleştirmiş ve sayıları 24'le 57 arasında değişen nöronların eş zamanlı hareketlerini kayıt altına alabilmişlerdir. Fareler

ŞEKİL 12-30

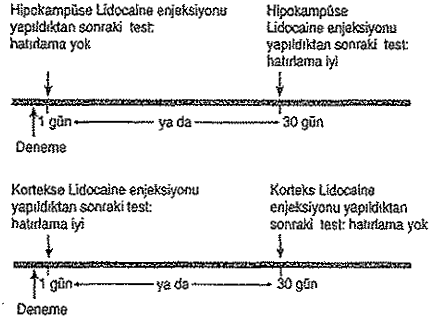
Uzamsal Bilgiden Daha Fazlası: Fareler farklı denemeler ile T-koridorunun çıkışında sağa ya da sola dönme yönünde eğitilmişlerdir. Labirentin içindeki bölümde hipokampal hücrelerin uzamsal alanla ilgili hücrelerin yapılarının ateşlenmesi farklı denemler boyunca sağa dönerken ya da sola dönerken farklı olmuştur.



Uyarlanan kaynak: Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J. ve Eichenbaum, H. *Neuron*, 2000, 27, 623–633.

ŞEKİL 12-31

Maviel ve Arkadaşlarının (2004) Deneylerinin Şematik Tanımlaması: Öğrenme, hipokampusün geçici inaktivasyonundan 1 gün sonra ya da korteksin geçici inaktivasyonundan 30 gün sonra kesintiye uğramaktadır.



düz ya da U seklindeki yollarda ilerleyerek, yol sonlarında bir parça çikolata ile ödüllendirilmiştir. Araştırmacılar, CA1'deki yer hücrelerinin etkinliklerini hayvanların hareketi sırasında kayıt altına almışlardır. Kayıt alma işlemi, hayvanlar uyurken de devam etmiştir. Her hücrenin farklı mekânsal alıcı alanı olduğunu ve hayvanlar yolda ilerledikçe farklı hücre dizilimlerinin etkin hale geldiğini görmüşlerdir. Test sonrası alınan kayıtlarda ise, hayvanların yavaş dalgalı uyku sırasında benzer etkinlik modelleri gösterdiği görülmüştür. Büyük ihtimalle bu modeller, hayvanların mekanda ilerleyip yiyecek elde etmesi, davranışı göstermesinin tekrarlanmasında ve bu epizodik (olaylara ait) bilgileri sağlamlaştırılması sırasında etkinlik göstermektedir.

Anıların Yeniden Bütünleştirilmesi

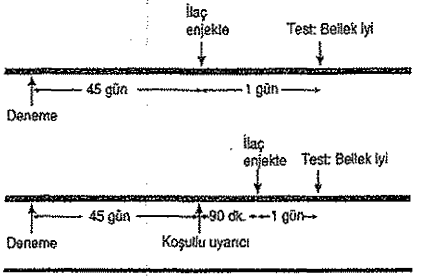
Olaylara ait anılarımıza zaman geçtikçe ne olur? Açıkça görülüyor ki, bir nesne hakkında yeni bir bilgi edindiğimizde, o nesneye ilişkin bilgilerimiz modifiye olmakta; yani değişime uğramaktadır. Örneğin, bu bölümün başlarında bahsettiğimiz gibi, arkadaşımız yeni bir saç stiliyle karşımıza geldiğinde ya da gözlüklerini bırakıp lens kullanmaya başladığı zaman, o insana ait görsel girdilerimiz de değişmektedir. Eğer bir konu hakkında yeni bilgiler edinirsek –çevremizdeki alışık olmadığımız bir yerleşim düzeni gibi- yeni bağlantılaşan geniş sayıda bilgiler edinmiş oluruz. Bu örnekler, bize bellek bilgilerinin değişebileceğini ya da yeni bilgilerle bağlantılaşabileceğini göstermektedir. Son yıllarda araştırmacılar, yeniden bütünleştirme denilen uzun süreli belleğin değişimine işaret eden bir olayı araştırmaktadır.

Araştırmalar aslında uzun süreli ve iyi sağlamlaştırılmış ilişkisel bilgilerin de bozulmaya yatkın olduğunu göstermiştir. Sağlamlaştırmadakilerle benzerlik gösteren sinirsel süreçlere sahip yeniden sağlamlaştırma denilen bir süreç, bu bilgilerin de değişmesini ya da yeni bilgilerle bağlantılanmasının mümkün olduğunu göstermektedir (Nader, 2003). Sağlamlaştırmayı engelleyen olaylar, yeniden sağlamlaştırma olayını da engellemekte, hatta bellek kaydını silmekte ya da en azından onları ulaşılmaz hale getirmektedir. Debiec, LeDoux ve Nader (2002) fareleri hipokampusun katılımını öngören bir ilişkisel korku koşullanması testine

Yeniden sağlamlaştırma: Belleğin orijinal sağlamlaştırma süreci sık sık orijinal uyarıcı ile karşılaştırılma ile oluşur, böylece var olan belleğin yapısına müdahale edileceği düşünülür.

ŞEKİL 12.32

Deviec ve Arkadaşlarının (2002) Deneylerinin Şematik Tanımlaması



tabi tutmuşlardır. Eğer test sonrası, protein sentezini engelleyen bir ilaç hipokampuse enjekte edilirse, sağlamlaştırma gerçekleşmiyordu. Fakat eğer ilaç 45 gün sonra enjekte ediliyorsa, herhangi bir etki gözlenmiyordu. Görünüşe bakılırsa, bellek kaydı çoktan sağlamlaştırılmış oluyordu. Fakat 45 gün sonra ilk seansta verilmiş olan koşullu uyarıcıyla fare karşılaştırılıp ardından hipokampuse bu ilaç enjekte edildiğinde; hayvanlar daha sonra test edildiklerinde amnezi (bellek kaybı) göstermişlerdir (Bkz. *Şekil 12.32.*).

Uzun Süreli Potansiyel Artışın Bellekteki Rolü

Bu bölümün başlarında, hipokampal oluşumdaki sinaptik bağlantıların nasıl hızlıca değişip uzun süreli potansiyel artışa (LTP) ya da uzun sureli depresyona (LTD) neden olduğunu görmüştük. Sinaptik yapıdaki bu değişimler, hipokampusun öğrenmede üstlendiği rolle ilişkili olabilir mi?

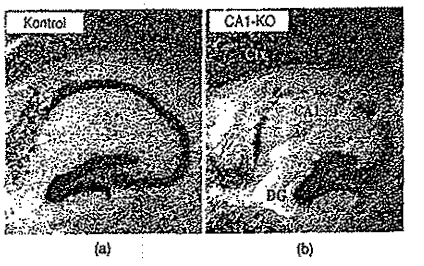
Cevabı kesinlikle "evet". Araştırmacılar, NMDA reseptörlerinin ve aynı zamanda hipokampal oluşumun belli bölümlerinde LTP'nin oluşumundan sorumlu olan gende hedefli bir mutasyon oluşturmuşlardır. Aynı laboratuvardan çıkan iki araştırma sonucunda (McHugh ve ark., 1996; Tsien, Huerta ve Tonegawa, 1996) NMDA reseptörü geninde, sadece CA1 piramit hücreyi etkileyecek hedefli bir mutasyon oluşturulmuştur. Bu nöronlardaki NMDA reseptörleri gelişme gösterememiş, fakat beynin diğer bölümlerindeki NMDA reseptörleri uygun gelişme göstermiştir. Şekil 12.33'deki fotomikrograflar (içyapı fotoğrafları) normal bir farenin ve uyuşturulmuş farenin NMDA reseptörü nedeniyle lekelenmiş olan mesajcı RNA'sının bulunduğu hipokampus bölümlerini göstermektedir. Gördüğünüz üzere, hedefli mutasyona uğramış farenin CA1 bölgesinde NMDA reseptörü bulunmamaktadır (Bkz. *Şekil 12.33.*).

Araştırmacılar, doğal olarak hedefli mutasyona uğramış farelerin CA1 bölgelerinde, NMDA reseptörü yoksunluğuna bağlı olarak, LTP oluşumunun engellendiğini görmüşlerdir. CA1'deki piramit hücrelerinde mekânsal alıcı alan bulunuyor olsa da, bu hücreler normal hayvanlardakilere kıyasla, konsantrasyonu daha düşük ve daha geniş boyutta olan hücrelerdir. Ayrıca, CA1 nöronlarındaki NMDA reseptörleri yıkıma uğratılmış fareler,bu reseptörleri bulunan farelere göre, Morris su tankındaki gizli platformu daha geç bulabilmişlerdir.

Özet olarak, deneysel sonuçlar hipokampal oluşumun öğrenmedeki rolünün uzun süreli potensiyasyonu (LTP'yi) de içerdiğini göstermektedir.

ŞEKİL 12.33

CA1 Alanındaki NMDA Reseptörlerinin Yokluğu:
Hipokampus boyunca çekilen fotomikrografi. NMDA reseptörlerinin üretiminden sorumlu olan RNA taşıyıcılarının yerlerini göstermektedir. a) Normal bir farede ve b) Hedeflenen mutasyonlu fare (CA1 yıkıma uğratılmış) . NMDA reseptör geninin hedeflenen mutasyon etkileri sadece hipokampusün CA1 alanında ifade edilir. Ctx = neokorteks, CA1 = Hipokampus alanı CA1, DG = dentat kıvrımları.



Cell, 87, Tsien, J. Z., Huerta, P. T. ve Tonegawa, S., The Essential Role of Hippocampal CA1 NMDA Receptor–Dependent Synaptic Plasticity in Spatial Memory, 1327–1338, Copyright 1996, Elsevier'in izniyle basılmıştır.

Hipokampal Nörojenezin (Hücre Doğumu) Öğrenmedeki Rolü

3. Bölümde gördüğümüz üzere, yetişkin beynindeki hipokampuste yeni nöronlar oluşturulabilir. Hipokampusun alt pürüzlü (subgranular) alanındaki kök hücreler, bölünerek granül hücrelere yetişir; ardından dentat kıvrımlara doğru yol alarak dentat kıvrımlardaki ve CA3 bölgesindeki nöronlar arasındaki bağlantıları gerçekleştiren aksonların yapılarına katılarak onları genişletir (Kempermann, Wiskott ve Gage, 2004).

Gould ve ark. (1999) fareleri Morris su tankında bir ilişkisel öğrenme yönünden bir de uyarıcı-tepki öğrenmesi

yönünden olmak üzere iki şekilde eğitmişlerdir. İlişkisel öğrenmeyi içeren deneyde, hipokampus de dâhil olmak üzere, dentat kıvrımlardaki yenidoğan nöronların sayısını ikiye katlamıştır. Uyarıcı-tepki öğrenmesini içeren deneyde, hipokampus dâhil olmamak üzere, norojenezde herhangi bir değişim görülmemiştir. Sonuçlar, dentat girusteki yeni nöronların öğrenmede rolü olduğunu söylemektedir. Jessberger ve Kempermann (2003) fareleri ilişkisel öğrenmeyi içeren bir testle Morris su tankında eğitmişler ve görmüşlerdir ki yeni oluşmuş dentat kıvrımlarının nöronlarındaki FOS protein sayısında artış meydana gelmiş; yani nöronlar organizmanın deneyimi neticesinde etkin hale gelmiştir.

Schmidt-Hieber, Jonas ve Bischofberger (2004) çağrışımsal LTP'nin kuruluşunun yeni nöronlarda, eski nöronlara nazaran daha kolay gerçekleştiğini bulmuşlardır. Norojenezin, yeni bellek girdilerinin oluşturulmasında görev alacak nöronların devamlı üretiminde bulunarak, sinaptik plastisiteyi hızlandıran bir mekanizma olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kempermann, Wiskott ve Gage (2004) deneyim edindikçe hipokampuste yeni oluşan bu nöronların sayısının arttığını söyleseler de, bu nöronların olgunlaşmasının ve diğer nöronlarla bağlantılar kurmasının uzun bir zaman aldığını belirtmektedirler. Bununla birlikte, hayvana yarar sağlayacak genişletilmiş norojenez uzun bir süre diliminde gerçekleşmektedir. Norojenizin öğrenmede ve adaptasyonda tam olarak ne rol oynadığını ya da neden sadece hipokampus ve koku alma hücrelerinde gerçekleştiğini bilmiyoruz. Eğer norojenez bu kısımlar için bir yarar sağlıyorsa, neden beynin diğer kısımlarında da gerçekleşmemektedir?

Ara Özet

İlişkisel Öğrenme

Olabilecek bir beyin hasarı sonucunda, her ne kadar kısa süreli bellekte (örneğin, bir sohbeti sürdürürken kullandığımız bellek) geniş çapta zarar olmasa da, hasar meydana geldikten sonra olan olayların hatırlanmasını engelleyecek şekilde ileriye dönük amneziye (antérograde amneziye) sebep olabilir. Aynı zamanda uzun yıllar geriye dönük amnezili olan hastalar ise, geçmişteki çok eski olayları dahi hatırlayabilirler. İleriye dönük amnezi kronik alkolizm sonucu (Korsakoff Sendromu) orta temporal lob lara verilen çift yönlü hasar sonucu oluşabilir.

İleriye dönük amnezinin ilk belirtisi, beynin kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürme yeteneğindeki bozulmadır. Bu durumda bir şekilde, algısal öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesi ya da motor öğrenmeler bozulmaz ve insanlar yeni uyarıcıyı tanıyabilir, araçsal ve klasik koşullanabilir ve motor beceri edinebilir. Fakat *bildirimsel öğrenmede* –kendilerine olan olayları açıklamada başarılı olamazlar. Amnezi, açık bellekte eksiklik olarak da adlandırılır. Daha açık bir tanımla –hem laboratuvar hayvanları hem de insanlar için- buna *ilişkisel öğrenme* diyebiliriz.

Diğer yapılar dahil olsa da araştırmacılar, artık ileriye dönük amnezinin hipokampal oluşuma ya da hipokampal oluşumun girdilerine ve çıktılarına verilen bir zarar nedeniyle oluştuğundan emindir. Hipokampal oluşum beynin diğer bölümlerden bilgileri alır, bu bilgiyi işler, diğer bölümlerde arasındaki *götürücü* bağlantılarla buralardaki sağlamlaştırılmış bilgileri *modifiye eder* ve sonunda hepsini birbirine bağlantılandırarak bellek kayıtları arasındaki ilişkileri hatırlayabilmemizi sağlar.

Bildirimsel anılarımız, epizodik bellek (olaylara ait) ve anlamsal bellek olmak üzere en az iki şekilde zihnimizde bulunur. Epizodik bellek yer ve zaman bilgilerini daha çok içerirken; anlamsal bellek içeriğin nerden öğrenildiğinden çok içerikte ne olduğu bilgisini bulundurur. Hipokampal lezyonlar epizodik belleğe zarar verir. Lateral temporal korteks lezyonları ise anlamsal belleğe zarar verir.

Hipokampal oluşuma verilen hasar, mekânsal (uzaysal) belleğe de zarar verir. Çift yönlü orta temporal lob lezyonları en büyük hasarı uzamsal belleğe verir, yalnız sağ yarım kürenin aldığı hasar da önemli eksiklikler doğurur. İşlevsel İmgeleme çalışmaları, mekânsal görevlere yönelik bir *performans söz konusu olduğunda*, sağ hipokampal oluşumun etkinliğinin arttığını göstermektedir. Londra'daki taksi şoförlerinin beyinlerinin sağ arka hipokampuslerinin normalden daha büyük boyutta olduğu görülmüştür.

Laboratuvar hayvanlarıyla yürütülen çalışmalar, hipokampal oluşuma verilen hasar sonucu mekânsal ilişkileri öğrenme yeteneğinin de bozulduğunu göstermektedir. Örneğin, hipokampal hasarları bulunan fareler Morris su tankında, hep aynı yerden salınmadıkları sürece, gizli platformu bulamamaktadırlar; bu da testin içeriğini uyarıcı-tepki öğrenmesine dönüştürmektedir. Hipokampal oluşumda hayvanın hangi ortamda bulunduğunu belirleyen bir uyarıcının izini sürüp, o uyarıcıyla tekrar karşılaştığında tepki veren ve harekete geçen yer hücreleri bulunmaktadır. Hipokampal oluşumdaki nöronlar, hayvanların olduklarını düşündükleri yere göre etkinlik gösterir. Yer hücreleri lokasyondan daha fazlasını şifreler; sıradaki ortamda niyetlenen hareketin ne olacağıyla ilgili bilgiyi de barındırırlar.

Araştırmalar hipokampal oluşumun, belleğin sağlamlaştırılmasında da rol oynadığını göstermektedir. Dorsal hipokampusun etkinliği eğer Morris su tankını öğrendikten 1 gün sonra durdurulursa, sağlamlaştırma gerçekleşmemekte; fakat deneyden 30 gün sonra etkinliği durdurulursa sağlamlaştırma etkilenmemektedir. Buna karşılık, serebral

korteksin belli bölümlerinin deneyden 30 gün sonra durdurulması performansı etkilerken; deneyden 1 gün sonra durdurulması performansı etkilememektedir. Yavaş dalgalı uyku, bilinçdışı anıların sağlamlaştırılmasını hızlandırmakta; REM uykusu ise bilinçdışı olmayan anıların sağlamlaştırılmasını hızlandırmaktadır. Yavaş dalgalı uyku süresince, farelerin CA1 bölgesindeki yer hücreleri deney esnasında gösterdikleri etkinlik dizilimlerini göstermektedir.

Bellek kaydı bilgileri değişebilir ya da yeni bilgilerle bağlantılar kurabilir; bu sürece yeniden bir araya getirme denir. Uzun süreli bellek bilgisi deneyimin ilk halini hatırlatıcı etkisi olan bir uyarıcıyla karşılaştığında, bellekteki bilgiler sağlamlaştırmaya engel olan olaylara –protein sentezini engelleyecek bir ilacın kullanımı gibi- daha duyarlı hale gelir.

Öğrenme, LTP'yi de içerir. Fareler bir labirentte eğitildiğinde, hipokampusteki sinaptik bağlantılar daha da güçlenir. NMDA reseptörü genine yönelik sadece CA1 bölgesini etkileyen hedefli bir mutasyon, LTP'yi ve Morris su tankını kavrama yeteneğini bozar.

Dentat kıvrımlar, beyindeki yetişkin kök hücrelerinin bölünüp yeni nöronlar oluşturabildiği iki yerden biridir. Bu nöronlar CA3 bölgesindeki nöronlarla bağlantılar kurar ve öğrenmede etkin rol oynarlar. LTP'ye maruz kalabilmeleri, daha yaşlı olan nöronlardan daha kolaydır ve bu da yeni bellek kayıtlarının oluşmasını kolaylaştırır.

Düşündüren Sorular

Sadece şu anı yaşayabiliyor olsak da, anılarımız kimliklerimizin önemli yanlarıdır. H.M.'in sahip olduğu gibi bir bellek yitimine sahip olmak sizce nasıldır? 15 yıllık ya da 30 yıllık deneyiminizi asla hatırlayamadığınızı düşünün. Kendinizi aynada her gördüğünüzde şaşırdığınızı ve aynada düşünebildiğinizden 15 ya da 30 yıl daha yaşlı birini her seferinde keşfetmenin nasıl bir şey olduğunu hayal edin.

SON SÖZ Konfabulasyon (Hikaye Uydurarak Boşluk Doldurma) Nasıl Oluşur?

Bir anıyı anımsamak yaratıcı bir süreçtir. Basit bir şekilde saklanan bilgiyi, kitaptan bir şeye bakar gibi geri çağıramayız. Bilgiyi parça parça çağırırız ve edindiklerimizi yorumlarız. Soğuk, yağmurlu bir günde otobüs beklediğinizi hayal edin. Orada derin düşüncelere dalmış bir halde beklerken, birkaç gün önce ödemiş olmanız gereken kiranızı hatırlıyorsunuz. "Eve varır varmaz bunu hallederim" diyerek sorunu zihninizde çözüyorsunuz. Hatta evde kendinizi oturmuş kira çekinizi yazıp zarfa koyup, posta kutunuza otururken hayal ediyorsunuz. Tesadüfen otobüste bir arkadaşınızla karşılaşıyorsunuz ve muhabbete dalınca kirayı ödeme fikri zihninizden uçup gidiyor. O gece, tam da uykuya dalarken, birden kirayı ödemediğiniz tekrar aklınıza geliyor. Aklınızda çeki imzalayıp postaladığınıza dair belli belirsiz bir anı var fakat yapmış olamazsınız çünkü eve gelip yağmurluğunuzu çıkardığınızda dışarıda işlerinizi halledip bir daha yağmurluğunuzu giymeyeceğiniz için ne kadar mutlu olduğunuzu hatırlıyorsunuz. Biraz daha düşündüğünüzde, çeki yazıp postaladığınız düşüncesinin sadece yapmayı düşündüğünüz bir şey olduğunu fark ediyorsunuz.

Korsakoff sendromunun semptomlarından birinin konfabulasyon -aslında gerçekleşmemiş olayların raporları- olduğunu hatırlayacaksınız. Bu olayların bazıları akla yatkın olmasına karşın, bazı olaylar birbirini tutmayan ve olması imkansız diğer bilgilerle birleşir. Olaylar her zaman gerçeklik payı olan elementleri konu edinir fakat bazen insanlar yanlış inançlara kapılırlar (Schnider, 2003). Örneğin, 58 yaşında bir kadın, hastanede değil de evde olduğuna inanmaktaydı ve bebeğinin karnını doyurması gerektiği konusunda ısrar ediyordu –bebeğinden bahsettiği kızı 30 yaşında olsa da.

Bir muhasebeci gerçekten hastaneyi terketmiştir, çünkü bir toplantıya götürmek üzere onu dışarıda bir taksinin beklediğine inanıyordu. Schnider'in söylediğine göre, konfabulasyon yapan insanlar kafalarındaki bilgiyle alakası olmayan içerikteki soruları yanıtlamaya gayret göstermezler. Örnek olarak, uydurma yerler, kişiler ya da insanlar hakkındaki soruları (Premola nerede? Prenses Lolita nerede?) yanıtlamaya çalışmazlar. Schnider, konfabulasyon yapan insanların şimdiki zamandaki bir uyarıcıyla hatırlanan geçmiş zamana ait alakasız anıları bastırmakta zorluk çektiğini söylemektedir. Ayrıca hastaları konfabulasyonlarının doğru olmadığına ikna etmenin zor olduğunu da belirtmektedir. Örneğin, bebeğini doyurmakta ısrar eden kadını bebeğini zaten doyurduğuna ikna etmenin, bebeğinin büyük yetişkin bir kız olduğuna ikna etmekten daha kolay olduğunu söylemektedir. Benzer olarak, muhasebeciye toplantısının ertelendiğini anlatmak, herhangi bir toplantısı olmadığını anlatmaktan daha kolay.

Benson ve ark. (1996) tarafından yapılan bir araştırma, prefrontal korteksin normal fonksiyonlarında bozulmaya neden olan bir beyin hasarının konfabulasyona neden olabildiğini öne sürmektedir. Araştırmacılar Korsakoff sendromlu konfabulasyon yapan bir hastadan bahsetmektedir. Noropsikolojik testler sonucu frontal lobda işlev bozukluğu semptomları tespit edilmiş; PET taraması sonucunda ise orta ve orbital prefrontal korteksde

hipoaktivite (aktivite azalması) görülmüştür. 4 ay sonra, konfabulasyon bitmişti. Nöro-psikolojik testler, frontal korteksde herhangi bir sorun bulamadı ve PET taraması sonucu prefrontal korteksin etkinliği olağan düzeydeydi. O'Connor ve ark. (1996) bu vakayla birbirini bütünleyen bulgulara ulaşmıştır. Yıllardır amnezik olan bir hastada, kafasından aldığı bir darbe sonucu konfabulasyon görülmeye başlanmıştır. Noropsikolojik testler frontal lobda işlev bozukluğu olduğunu ortaya koymuştur.

Johnson ve Raye (1998) frontal lobun bir fonksiyonunun da bir önermenin ya da belirsiz bir algının akla yatkınlığını değerlendirmek olduğunu ileri sürmüştür. Karşılaştığımız bilgi belirsiz olduğunda, frontal loblar beraber çalışıp gerekli bilgileri çağırır ve vereceğimiz yorumun anlamlı olup olmadığını değerlendirir.

Anahtar Kavramlar

ÖĞRENMENİN DOĞASI

1. Öğrenme birçok formu barındırır. En önemli kategoriler algısal öğrenme, uyarıcı-tepki öğrenmesi, motor öğrenme ve ilişkisel öğrenmedir.
2. Hebb'in kuralı, uyarıcı-tepki öğrenmesinden sorumlu görünen sinaptik değişimleri tanımlamaktadır. Eğer başlangıçtaki zayıf sinaps tekrarlayıcı şekilde postsinapstik nöron ile birlikte aynı şekilde ateşlenirse, sinaps güçlenmeye başlar.

SİNAPTİK PLASTİASİTY: UZUN SÜRELİ GÜÇLENDİRME VE UZUN SÜRELİ DEPRESYON

3. Uzun süreli güçlendirme, hipokampal oluşumdaki aksonların tekrarlayıcı şekilde uyarıldığında oluşur.
4. İlişkili uzun süreli güçlendirme, Hebb'in kuralını takip ediyor gibi görünmekte ve bunu anlamak bize öğrenmenin fizyolojik temellerini anlamamıza yardımcı olmaktadır.
5. NMDA reseptörlerinin kendine özgü özellikleri hem voltaj hem de nörotransmitterleri bağımlı şekilde ilişkili uzun süreli güçlendirmeyi açıklamaktadır.
6. Kalsiyumun dentrit omurgasına girişi, AMPA reseptörlerinin postsinaptik zara girmesine neden olan ve sinapslardaki biyokimyasal ve yapısal değişimi başlatan enzimi aktive eder.

ALGISAL ÖĞRENME

7. Öğrenme, karmaşık uyaranları tanımak için, uygun duyusal modalitenin çağrışımsal korteksinde değişiklikler içerir.

KLASİK KOŞULLANMA

8. Amigdalanın ve ilişkili yapıların, öğrenmede koşullu duygusal tepkilerde rolünün çalışılması, ileride klasik koşullanmanın fizyolojik temellerinin anlaşılmasını sağlar.

ARAÇSAL KOŞULLANMA

9. Bazal ganglialar, otomatik ve rutin hale gelmiş öğrenilmiş davranışların tutulmasını kapsıyor görünmektedir.
10. Beynin bazı parçalarının elektriksel uyarılmaları, bir hayvanın davranışlarını pekiştirebilir.
11. Beyin uyarıcı pekiştirmeler ve doğal pekiştireçler etkilidir çünkü bunlar accumbes çekirdeğinde, prefrontal kortekste, limbik kortekste ve hipokampusteki dopamini serbest bırakan mezolimbil ve mezokortikal sitemlerdeki nöronları aktive eder.
12. Accumbens çekirdekteki dopaminerjik iletiyi bloke eden ilaçlar, beyindeki elektriksel uyarının, pekiştirici etkisini bloke ederler.

İLİŞKİSEL ÖĞRENME

13. Hipokampal oluşumun hasar görmesi ileriye dönük amneziye sebep olmaktadır. Bu hastalar algısal, uyarıcı-tepki, ya da motor öğrenme görevlerini halen yerine getirebilmekte ancak yeni bir ortamda yol bulmakta ya da beyin hasarından sonra oluşan yaşamlarındaki bir olayı öğrenemezler.
14. Laboratuvar hayvanları ile gerçekleştirilen çalışmalar, hipokampal oluşumun ortamın tanınması ve beynin diğer parçalarındaki eşgüdümlü öğrenme yoluyla oluşan ilişkisel öğrenmeyi kolaylaştırdığını söylemektedir.
15. Hipokampus, (var olan belleğin değişimi) yeniden birleşmeyi içeririr. Neurojenez, hipokampal bellek fonksiyonlarında rol oynayabilir.

Önerilen Kaynaklar

Best, P. J., White, A. M., and Minai, A. Spatial processing in the brain: The activity of hippocampal place cells. *Annual Review of Neuroscience*, 2001, *24*, 459–486.

Gazzaniga, *M. S. The Mind's Past.* Berkeley: University of California Press, 1998.

Lisman, J., Schulman, H., and Cline, H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2002, *3*, 175–190.

Redish, A. D. *Beyond the Cognitive Map: From Place Cells to Episodic Memory.* Cambridge, MA: MIT Press, 1999.

Schacter, D. L. *Searching for Memory: The Brain, the Mind, and the Past.* New York: Basic Books, 1996.

Squire, L. R., and Kandel, E. R. *Memory: From Mind to Molecules New York:* Scientific American Library, 1999.

Squire, L. R., Stark, C. E., and Clark, R. E. The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience,* 2004, 27, 279–306.

Ek Kaynaklar

Bu bölümle ilişkili ilave bilgileri gözden geçirme ve materyaller ile egzersiz yapmak için www.mypsychkit sayfasını ziyaret ediniz. MyPsychKit içinde, uygulama testi edinebilir ve kendinizi gözden geçirmek için özel bir çalışma planı alabilirsiniz. Düzinelerce animasyonlar, öğreticiler veweb bağlantıları mevcuttur. Bu kitabın interaktif elektronik sürümünü de gözden geçirebilirsiniz. MyPsychKit2e kaydolmanız gerekmektedir. Daha fazla ayrıntı için www.mypsychkit.com adresine bakınız.

bölüm

13 İnsan İletişimi*

- **Sözcük Üretimi ve Kavrama: Beyin Mekanizması**
  - Lateralizasyon (Beyin Yarım Kürelerinin Ayrılması)
  - Sözcük Üretimi
  - Konuşmayı Kavrama
  - Sağır İnsanlarda Afazi
  - Aruz (Prosodi): Konuşmada Ritim, Ton ve Vurgu
  - Kekemelik
- **Okuma ve Yazma Bozuklukları**
  - Salt Aleksi
  - Okumanın Anlaşılmasına Doğru
  - Yazmanın Anlaşılmasına Doğru
  - Gelişimsel Disleksiler



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Dil çalışmalarında beyin hasarı yaşayan deneklerin kullanılmasını tanımlama ve lateralizasyon kavramını açıklama.
2. Broca (broka) afazisini tanımlama ve broca alanının hasarı sonucu oluşan üç temel konuşma bozukluğu –agramatizm, anomia ve artikülasyon güçlükleri– tanımlama.
3. Wernicke afazisinin belirtilerini, salt kelime sağırlığını ve transkortikal duyusal afaziyi tanımlama ve bunların birbiriyle ilişkisini açıklama.
4. Kelimelerin anlamlarını anlama, düşüncelerimizi ve algılarımızı kelimelerle ifade etme yeteneğimizi altında yatan beyin mekanizmalarını tartışma.
5. İletim afazisi, anomik afazi ve bunları yaratan beyin hasarının belirtilerini tanımlama.
6. Sağır bireyler üzerinde yapılan araştırmaları tartışma.
7. Aruzun (prosody) –konuşmada ritmi kullanma ve vurgulama– ve kekemeliğin, beyin mekanizmaları üzerinde yapılan araştırmaları tartışma.
8. Salt aleksiyi tanımlama ve bu hastalığa niçin beynin iki özel bölümündeki hasarın sebep olduğunu açıklama.
9. Tam kelime ve fonetik okumayı tanımlama ve kazanılan üç disleksiyi tartışma: Yüzey disleksi, fonolojik disleksi ve direk disleksi.
10. Konuşma ve yazma arasındaki ilişkiyi açıklama ve fonolojik disgrafi (dysgraphia), ortografik disgrafi ve semantik (direk) disgrafinin belirtilerini tanımlama.
11. Gelişimsel disleksinin nörolojik temelleri üzerine yapılan araştırmaları tanımlama.

* Çeviren: Dr. Seval ERDEN İMAMOĞLU

ÖN SÖZ "Kelimeleri Duyamıyor"

Dr. D.'nin sunduğu vakada Bay S. yaklaşık 10 yıl önce beynin temporal (şakak) loblarının olduğu bölgede darbe almıştır. İşitme testi, bir odiyolog tarafından yapılmış ve Bay S.'nin normal sınırlarda duyduğu saptanmıştır. Fakat göreceğiniz gibi konuşmaları kavramasında bir sorun yaşanmaktadır.

Aslında böyle bir sorun hiç var olmadı. Bay S. konferans salonuna sokulup masanın başına hepimizin görüp, duyabileceği boş sandalyeye oturtuldu. Sakin ve endişesiz görünüyordu. Gerçekte kendinden memnun, eğleniyormuş gibiydi. Bu bana, Bay S.'nin *muhtemelen dikkatlerin kendi üzerinde toplandığı ilk durum* değilmiş gibi hissi verdi. Gördüğüm bu hastalık tablosu hakkında bir şeyler okumuştum ve bildiğim şey, bunun oldukça nadir görünen bir hastalık tablosu olduğunu biliyordum.

Dr. D., "Bay S. bize şu anda ne hissettiğini anlatabilir misiniz?" diye sordu. Hasta sesin geldiği yöne doğru döndü ve "Pardon söylediklerinizi anlayamıyorum," dedi. Dr. Bu sefer yüksek sesle "ne hissediyorsunuz?" diye sordu. Bay S. elindeki kalem ve bir kâğıt parçasını doktora uzatarak, "Oh, sizi duyabiliyorum ama anlayamıyorum "dedi.

Doktor kalem ve kâğıdı alarak bir şeyler yazdı, kalem ve kâğıdı tekrar Bay S.'ye geri uzattı. Bay S. soruyu okuduktan sonra, "İyiyim, gayet iyiyim," dedi. "Bize en son neler yaptığınızı anlatabilir misiniz?"dedi doktor. Bay S. gülümsedi, kafasını salladı ve tekrar kâğıdı-kalemi uzattı.

Yeni soruyu okuduktan sonra "Tabii ki" diyerek bahçesinden ve diğer hobilerinden bahsetmeye başladı. "Televizyondan pek bir şey anlamıyorum tabi ki dudaklarını okuyabileceğim kadar yakın çekimler olmazsa. Radyoda müzik dinlemeyi seviyorum fakat şarkı sözleri bana pek bir anlam ifade etmiyor" diyerek kendi şakasına güldü.

"Yani dudak okuyabiliyorsunuz öyle mi?" dedi birisi. Bay S., hemen sesin geldiği yöne döndü ve "Ne dediniz? Yavaşça söyleyin ki dudaklarınızı okuyabileyim" dedi. Hepimiz güldük ve Bay S. bize ancak çözümleyebileceği derecede yavaş konuşup tekrar ettiğimiz zaman katılabildi. Bir başka kişi, Bay S.'ye soru sormayı denedi fakat konuşmacının İspanyol aksanı, Bay S.'nin dudak okumasını imkansız kıldı.

Aniden telefon çaldı. Bay S.'de dahil olmak üzere hepimiz telefonun asılı bulunduğu duvara baktık. "Başka biri açsa daha iyi olur, telefonda çok iyi değilim" dedi.

Bay odadan ayrıldıktan sonra, bir kişi Bay S.'nin konuşmasının kolay anlaşılabilir olmasına rağmen biraz ilginç bulduğunu söyledi. "Evet" dedi konuşma terapisti, "Konuşmayı öğrenmiş fakat kelimelerin doğru telaffuzunu alamamış sağır bir insan gibi ses çıkarıyor" dedi.

Dr. D. kafasıyla onayladı ve bir ses kaseti açtı. "Bu kayıt 10 yıl önce, darbe aldıktan birkaç ay sonra çekildi." Bay S.'nin şu anki aynı sesini duyduk ama ses tamamen normaldi.

Konuşma terapisti "Kelimelerin farklı telaffuz çeşitlerinin detaylarını, yıllar geçtikten sonra unuttuğu için konuşma sergileme yeteneğini kaybetti" dedi.

"Aslında" diye söze girerek Dr. D. değişimin aşamalı olarak gerçekleştiğini belirtti.

Sözel davranışlar, insan davranışlarının en önemli sınıfını oluşturmaktadır. Kültürel evrimimiz mümkündür çünkü konuşabiliyor, dinleyebiliyor, yazabiliyor ve çizebiliyoruz. Dil bizim keşiflerimizin yığılmasını, büyümesini; bilginin bir nesilden sonraki nesle geçebilmesine olanak vermektedir.

Sözel iletişimin temel fonksiyonu, diğer insanlar üzerindeki etkilerde görünür. Birisi ile konuştuğumuzda, konuşmamızın hemen hemen her zaman karşımızdaki kişinin davranışları üzerinde etkili olmasını, kişiyi meşgul etmesini bekleriz. Tıpkı bir nesne için ya da bir görevi yerine getirirken yardım almak için soru sorduğumuz zamanlarda olduğu gibi bazen bu durum avantaj sağlayabilir. Bazı zamanlarda ise sadece sosyal değişimler, etkileşimler için soru sorulur. Biraz dikkat ve buraya bak, cevap ver vb. Bu durumda "boş, saçma" konuşmalar bile boş olmuyor çünkü bu başkasının bize bakmasına ve cevap olarak bir şeyler söylemesine sebep oluyor.

Bu bölümde konuşma, anlama, sözcük kullanma, okuma ve yazma gibi sözel davranışın nöral temeli tartışılacaktır.

Sözcük Üretimi ve Kavrama: Beyin Mekanizması

Bizim konuşmanın fizyolojisine ilişkin bilgilerimizin temeli, beyin hasarının hastanın konuşma davranışını izlenmesi yoluyla edinilen bilgilere dayanır. Konuşma

ozukluklarının en önemli kategorisi afazidir. Afazi, beyin hasarından kaynakanan sözcük üretimi ve kavrama bozukluğudur. Tüm konuşma sıkıntıları afazi eğildir, afazi olabilmesi için duyusal veya motor eksikler veya motivasyon eksikliinden kaynaklanmayan anlamlı sözcük üretmede, tekrarlamada sıkıntıların yaşaıyor olması gerekir. Örneğin, sağırlıktan kaynaklanan konuşamama ya da birkaç il kasının felç olması kaynaklı durumlar afazi ile bağlantılı değildir. Ayrıca, ekiklik soyutlanmış olmalı yani hasta çevresinde olan biten iletişim bozukluklarının arkında olmalı ve diğerlerinin iletişimi kurma çabasını anlamalıdır.

Afazi: Sağırlık ya da basit motor kusuruna bağlı olmayan, beyin hasarının neden olduğu konuşma üretme ya da konuşmayı kavramada güçlük yaşama sorunudur.

Dilin fizyolojisine ilişkin bir diğer bilgi kaynağı, fonksiyonel resimleme cihazlaını kullanan çalışmalardır. Son yıllarda araştırmacılar, fonksiyonel MRI cihazlarıı kullanarak normal dil oluşum süreçleri hakkında bilgi topladılar. Genel olarak u çalışmalardan elde edilenler, beyin hasarı olan hastalar üzerinde çalışmalarımıı tamamlayıcı ve onaylayıcı niteliktedirler.

Lateralizasyon (Beyin Yarım Kürelerinin Ayrılması)

özlü davranışlar, laterazisyonun bir fonksiyonudur. Çoğu dil bozuklukları, sağ l ve sol el kullanan farkı olmaksızın, beynin sol tarafının zarar görmesi sonucu oluşur. İnsanların sözel bir görevi yerine getirirken, serebral kan akışını ölçmek çin ultrasonik yöntemleri kullanan Knecth ve ark. (2000), bilinen bir beyin hasaı olmayan insanların kullandığı eli yöneten ile konuşmayı yöneten beyin lobları rasındaki ilişkiyi incelemiştir. Elde edilen bulgular, sağ elini kullanan kişilerin adece % 4'ünde, her iki elini de kullanan insanlarda %15'inde ve sol elini kullaan insanların da % 27'sinde konuşmada da sağ yarım küre baskın çıkmıştır. Eğer beynin sol yarım küresi erken çağlarda zarar görmüşse ya da yapısal bir bozukluk neydana gelmişse dil baskınlığı çoğunlukla sağ yarım küreye geçer (Vikingstad ve ark., 2000). Çünkü sol yarım küre konuşmada yaklaşık olarak %90 baskınlığına sahiptir. Aksi durum belirtilmemişse, dil bozulmalarının sol beynin zarar görmesinden kaynaklandığını varsayabilirsiniz.

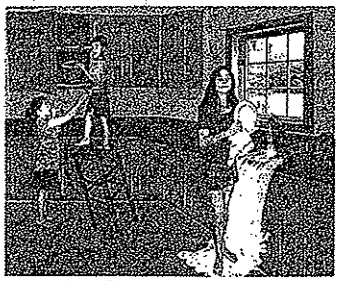
Her ne kadar sözcük anlama ve üretme ile ilgili döngü temelde beynin bir yarım küresinde (hemen hemen sol yarımkürede) olmuşsa da, konuşmanın diğer yarım kürenin herhangi bir görevinin olmadığına ilişkin çıkarım yanlış olur. Bir sözcüğü duyduğumuzda ve anladığımızda, algılarımız ve hatıralarımız hakkında konuştuğumuzda ya da onları düşündüğümüzde, beynin nöral döngüsü kısmını kullanırız ki bunlar direkt olarak konuşmalarımızı içerir. Böylece bu döngü de sözel davranışlarımıza etki eder. Örneğin, sağ yarım küresi zarar görmüş bir insan, harita okumakta, uzamsal ilişkileri algılamakta ve karmaşık geometrik şekilleri tanımakta problem yaşar. Bu insanlar aynı zamanda başka insanların harita, uzamsal ilişkiler ve karmaşık geometrik şekillere ilişkin söylediklerini de anlayamazlar. Sağ yarım küre, söylemek istediğini seçme ve öğeleri düzenleme gibi konuşmanın organizasyonu da yüklenmektedir (Gardner ve ark., 1983). Bölüm 10'da gördüğümüz gibi sağ yarım küre duyguların ifadesi sırasında ses tonunun ayarlanmasını sağlar. Bu bölümde göreceğimiz konuşma içindeki vezin yeteneğini oluşturan ritmin ve vurgulamaların kontrolüne dâhil olur. Bu sebeple her iki küre de dil yeteneklerimizin oluşumuna katkıda bulunur.



Anlamlı konuşabilmek için gerekli olan ilk şey anlamlı konuşma yeteneğine sahip olmaktır.

ŞEKİL 13.1

Afazinin Değerlendirilmesi: Mutfak hikâyesinin çizimi, Boston Diagnostik Afazi Testinin bir parçası



Sözcük Üretimi

Konuşma yeteneğine sahip olmak -anlamlı sözcükler üretebilmek- birçok yetenek gerektirir. İlk olarak, kişinin konuşacak bazı şeyleri olması gerekir. Bunun ne anlama geldiğini düşünelim. Şu an olan veya geçmişte olmuş bir şey hakkında konuşabiliriz. İlk durumda biz gördüğümüz, duyduğumuz, hissettiğimiz, kokladığımız şeylerden yani algılarımızdan bahsederiz. İkinci durumda ise, geçmişte olan anılarımızdan konuşuruz. Hem geçmişte hem de şu anda oluşan olaylardaki algılarımız, beyin yarımkürelerinin arka parçalarında (oksipital, temporal ve parietal loblarda) oluşur. Bu bölgeler çoğunlukla bir şeyler söylemekle görevlilerdir.

Bir şey söylemeye hazır olan kişi, aslında birçok beyin fonksiyonuna gereksinim duyar. Bu bölümde göreceğimiz gibi, algıların ve anıların konuşmaya dönüşmesi frontal lobda gerçekleşmektedir.

Beynin ön-sol frontal lobunun (Broca bölgesi) hasar görmesi, konuşma yeteneğini bozar, **Broca afazisi** oluşmasına neden olur. Bu bozukluk yorucu ve akıcı olmayan konuşma ile özdeşleşmiştir. Broca afazisi olan bir hasta ile konuşmaya çalışıldığında, çoğu insan bu hastaların kelimelerin devamını getirmekte zorlandıklarını, belirgin şekilde kelimeleri gruplandırdıklarını görecektir. Fakat her ne kadar kelimeleri genellikle yanlış telaffuz etseler de kişi, genellikle bunların ne anlama geldiğini çözebilir. Beynin arka yarım küresi bir şeyler söyleme isteği duyar fakat ön frontal lobdaki hasar, hastanın bu düşüncelerinin dışarı çıkmasını engeller.

Broca afazisi olan insanlar, bazı kelimeleri çeşitli şekillerde daha kolay söyleyebilirler. Küçük kelimeleri, gramatik manasında söylemekte sıkıntı yaşarlar. Örneğin; işaret eden "bir, o, bazı, içinde ya da hakkında" kelimeleri gibi. Bu kelimeler, önemli gramer işlevlerine sahip oldukları için, **işlev kelimeleri** şeklinde adlandırılırlar. Bu kelimeler, neredeyse tüm kelimenin manasını veren **içerik kelimeleridir**. Örneğin; elma, ev, fırlatma ya da ağır gibi isim, fiil, sıfat ve zarflardan oluşmaktadır.

Burada Broca afazisi olan bir kişinin ***Şekil 13.1***'deki sahneyi nasıl tanımladığını gösteren bir örnek var. Gördüğünüz gibi kelimeler, anlamlı fakat gramatik değillerdir. Noktalar, uzun aralıkları işaret etmektedir.

"kid. . . . kk . . . can . . . candy . . . cookie . . . candy . . . well I don't know but it's writ . . . easy does it . . . slam . . . early . . . fall . . . men . . . many no . . . girl. Dishes . . . soap . . . soap . . . water . . . water . . . falling pah that's all . . . dish . . . that's all.

Cookies . . . can . . . candy . . . cookies cookies . . . he . . . down . . . That's all. Girl . . . slipping water . . . water . . . and it hurts . . . much to do . . . Her . . . clean up . . . Dishes . . . up there . . . I think that's doing it. [Obler ve Gjerlow, 1999, s. 41]"

Broca afazisi olan insanlar, kelimeleri üretmeye göre anlamada daha iyilerdir. Bazı gözlemciler bu hastaların anlamalarının zarar görmemiş olduğunu söylerler ama daha sonra göreceğimiz gibi aslında bu tam olarak doğru değildir. Broca (1861), bu tür afazinin beynin frontal korteksinin lezyonundan dolayı oluştuğunu savunur, sadece motor korteksin ön yüzünde oluşur. Daha sonraki araştırmalarda bu durum doğrulanmışsır ve o bu bölgeye **Broca bölgesi** adı verilmiştir.

Broca afazisi üreten lezyonlar kesinlikle Broca bölgesi çevresinde yoğunlaşmıştır. Ancak sadece Broca bölgesinin korteksi ile sınırlı kalan hasar, Broca afazisi yaratmaz. Afazi olması için hasarın frontal lobu çevreleyen bölgelere ve altta yatan subkortikal beyaz maddeye yayılması gerekir (Daasio,1989; Naeser ve arkadaşları, 1989). Ayrıca bazal ganglia hücrelerindeki -özellikle kuyruklu çekirdeği başında- lezyonun da Broca afazisine benzeyen bir durum oluşturduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (Damasio, Eslinger ve Adams, 1984). Watkins ve ark. (Watkins,

Broca afazisi: Agramatizm (gramer bozukluğu), idrak edilen şeylerin adlarını söyleme yeteneğinin kaybolması (anomia) ve artikülasyon bozuklukları ile karakterize olan afazi türü olup, kelimelerin artikülasyonlarında ciddi sorunlar oluşturur.

İşlev kelime: Cümlenin anlamının bir kısmını taşıyan ama gramatik yapıda oldukça önemli olan işaret, ön ek ya da diğer kelimelerdir.

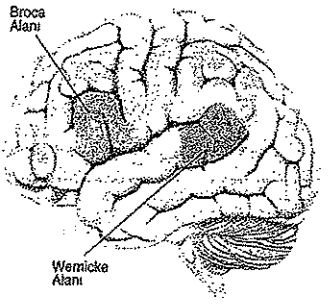
İçerik kelimesi: Anlam taşıyan isim, fiil, sıfat ve zarflar.

Broca alanı: Frontal korteksin bir bölgesidir sol motor korteksin tabanında tam rostralde bulunur ve normal konuşma üretimi için gereklidir.

Dronkers ve Vargha-Khadem 2002; Watkins ve ark., 2002) KE ailesinin üç kuşağı ile araştırma yapmışlardır. Bu ailenin üyelerinin yarısı, kromozom 7 üzerinde bulunan tek bir genin mutasyona uğramasından dolayı konuşma ve dil bozukluğu sorunu yaşamaktadırlar. Bu hastalığın açık bir şekilde konuşma için gerekli olan sıralı hareketleri sergileme becerisi göstermede sorun yaratmadığı ancak hastaların duyduğu sesleri tekrar etmede güçlük yaşadıkları ve geçmiş zamanlı yapılan eylemlerle "şimdi ve burada"yı bağdaştırmada zorluklar yaşadıkları görülmüştür. Bu değişim, kuyruklu çekirdek ve Broca bölgesinin de içinde bulunduğu sol alt frontal bölgesinde anormal gelişime neden olur.

ŞEKİL 13.2

Konuşma Alanı: Bu şekil, beynin temel konuşma alanının yerleşimini gösterir. (Wernicke alanı daha sonra tanımlanacaktır.)



Broca bölgesindeki ve etrafındaki sinir devrelerinin (Neural circuits) işlevi nedir? Wernicke (1874), Broca alanının motor belleği içerdiğini savunur. Bunlar kısmen vücuttaki kas hareketlerini sıralanması ile ilgili hafıza ve sıralamanın kelimelere dönüşmesini gerektirir. Konuşma, oldukça karmaşık kontrol mekanizmalarını gerektirir. Konuşabilmek için dil, dudak ve çenenin hızlı hareket etmesinin yanı sıra bunların aynı anda birbirine ve ses telleri ile koordineli şekilde çalışması gerekir. Belli olan şu ki; beynimizin içinde bir yerde nöron devreleri uygun şekilde aktive olduğunda, hareketler sıra ile ortaya çıkıyor. Çünkü sol frontal lobun alt kuyruğunda (Broca bölgesi dahilinde) oluşan hasar, kelimeleri telaffuz etme becerisini yok ediyor. Bu bölge, tüm bu "programların" konumlanması için muhtemel bir adaydır.

Ancak sol frontal lobun konuşma fonksiyonları, konuşmak için hareketlerin programlanmasından daha fazlasını barındırmaktadır. Genel olarak, Broca alanında ve etrafında olan hasar, üç ana konuşma bozukluğu oluşturmaktadır. Bunlar; gramer yapıları kullanmada zorluk yaşama (agramatizm), idrak edilen şeyleri adlarını söyleme yeteneğinin kaybolması (anomia) ve artikülasyon bozukluklarıdır. Her Broca afazi hastası bu durumdan belli derecelerde etkilenir yani rahatsızlığın etkileme boyutu kişiden kişiye değişir. Çünkü beyindeki lezyon ve boyutu hastalığın seyrinde farklılık gösterir. *"MyPsychKit 13.1, Afazinin Sesi: Broca Afazili"* Burada agramatik hastanın ve artikülasyon bozukluğu olan birinin sesini duyabilirsiniz.

mypsychkit

Animasyon 13.1
Afazinin Sesi: Broca Afazisi

Agramatizm (gramer bozukluğu), hastanın gramer yapıları kullanmada zorluk yaşaması anlamına gelir. Bu bozukluk, kelimelerin telaffuzunda zorluk olmadan tek başına görülür (Nadeau, 1988). Bildiğimiz gibi, Broca afazisi olan insanlar nadiren kelimelerin anlamlarını kullanırlar. Ayrıca, gramer kurallarına da nadiren uyarlar. Çeşitli nedenlerle, geniş zamanı, şimdiki zaman gibi kullanırlar. Örneğin, yapıyor, yapar, yapmak, yapılır, gibi kelimeleri doğru ve anlamlı kullanamazlar.

Safran, Schwartz ve Martin (1980), çalışmalarında bu güçlüğü incelemişlerdir. Aşağıdaki alıntı, gramer yapıları kullanmada zorluk yaşayan agramatik bir hastanın resimleri tanımlamasına aittir:

Resimde beyzbol topu ile kafasına vurulan bir çocuk vardır.

Çocuk yakalar... çocuk tökezler... çocuk topa vurur (Safran, Schwartz ve Martin, 1980, s. 229).

Resimde bir kız, öğretmenine çiçek veriyor.

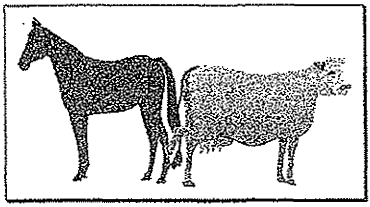
Kız... istiyor... çiçekler... çiçekler ve istemek... kadın... istiyor... kız istiyor... çiçekler ve kadın...(Safran, Schwartz ve Martin, 1980, s. 234).

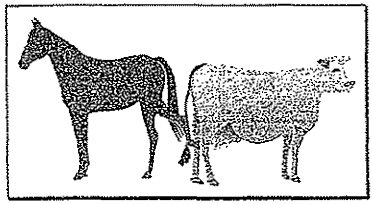
Şimdiye kadar, Broca afazisini sözcük *üretmedeki* bir bozukluk olarak tanımladık. Sıradan bir konuşmada Broca afazisinde hastalar, kendilerine söylenen her şeyi anlar gibi görünürler. Ancak bu hastalar düşüncelerini iyi ifade

Agramatizm: Broca afazisinin yaygın bir semptomudur. Gramer yapılarını anlamada ve uygun şekilde kullanmada güçlük yaşamadır.

ŞEKİL 13.3

Gramatik Becerileri Değerlendirme: Schwartz, Safran ve Marin (1980)'in deneyinde kullanılan uyarıcılara bir örnek.





edememelerinden dolayı gergin ve rahatsız olup genelde konuşmadaki bu yetersizlikleri jestlerini ekleyerek tamamlamaya çalışırlar. Konuşma ve anlama arasındaki bu çarpıcı farklılık, bu insanların genellikle anlamalarının normal olduğunu varsaymaya yol açar, ama aslında durum öyle değildir. Schwartz, Safran ve Marin (1980), bu hastalara eylemleri ve nesneleri içeren resimler göstermiştir. Bu resimlerde eylemler ters eşleştirilmiştir. Örneğin, bir at bir ineği tekmeliyor ve bir inek bir atı tekmeliyor, bir kamyon bir arabayı çekiyor ve bir araba bir kamyonu çekiyor, bir dansçı, bir palyaçoyu alkışlıyor ve bir palyaço bir dansçıyı alkışlıyor. Bu resim çiftleri gösterildiğinde, resimlerin cümleleri okunuyor. Örneğin *bir at bir ineği tekmeler.* Deneklerden istenen, cümleye uygun resmi göstermeleridir. Böylece, deneklerin cümlenin gramer yapısını anlayıp anlamadıkları anlaşılacaktır (Bkz. *Şekil 13.3.*). Denekler, oldukça düşük performans sergilemişlerdir.

Schwartz ve ark.(1980) tarafından yapılan çalışmada doğru resim, dilbilgisinin belirli bir yönüyle de belirtilmiştir. Bu sözcük sıralamasıdır. Broca afazisinde eşlik eden agramatizm (gramer yapıları kullanmada zorluk yaşanması), hastanın kelimeleri sıralama, düzene koyma, cümlenin anlamını kodlama gibi gramer bilgilerini kullanma becerisini engellemektedir. Böylece anlamadaki sıkıntı, paralel olarak üretmede sıkıntı yaratmaktadır.

Opitz ve Friederici (2003, 2007)'nin yaptığı fonksiyonel-hayali çalışmalarda, Broca alanının insanlara yapay grameri öğretildiği zamanlarda aktifleştiği sonucunu elde etmişlerdir. Bu sonuç, o bölgenin dilbilgisi kurallarını özellikle karmaşık gramer kuralları öğrenmeyi kapsadığı sonucunu desteklemektedir.

Broca alanında görülen ikinci temel konuşma kusuru, anomiyadır (isimler olmadan). Anomiya, kelime bulmada güçlük yaşamadır. Anomiya, tüm afazilerin kelimeleri kullanmayı ihmal etmelerinden ya da uygun olmayan kelimeyi kullanmalarından dolayı, afazinin tüm formlarının en belirgin belirtisidir. Ancak Broca afazisinde konuşma akıcılığında yetersizlik olduğu için, bu hastaların anomiyaları belirgin şekilde gözlenebilir. Yüz ifadeleri ve sıklıkla kullandıkları "ah" gibi sesler açık bir şekilde onların, doğru kelimeyi yordamaya çalıştıklarını gösterir.

Broca afazisinin üçüncü karakteristiği, artikülasyonda yaşanan sorunlardır. Hastalar, kelimeleri yanlış telaffuz ederler, genelde seslerin yerini değiştirirler. Örneğin, "*mufak* yerine *muflak*. Broca afazisi olan hastalar, telaffuzlarının yanlış olduğunun farkındadır ve genelde bu yanlışı düzeltmeye çalışırlar.

Konuşmayı Kavrama

Konuşmayı kavrama işlemi, bildiğimiz gibi sesleri duyumsayıp algılayan işitme sistemimizde gerçekleşir; ancak kelimeleri *tanımakla*, kelimelerin anlamlarını *kavramak* farklı şeylerdir. Söylenen kelimeyi tanımak, bu sıralı seslerin hafızamızdaki kaydına dayanan kompleks bir algılama sürecidir. Bu algılama işlemi, sol yarım küremizde üst temporalin orta ve arka kısımlarındaki bölgede yer alan beyin kıvrımlarında oluşan sinirsel dolaşımlarla gerçekleşir. Bu bölge Wernicke alanı olarak bilinir (Bkz. *Şekil 13.2.*).

Anomiya: Bir nesneyi, hareketi ya da tutumu tanımlamada uygun kelimeyi bulmada (hatırlamada) güçlük yaşama. Afazinin belirtilerinden biri.

Wernicke alanı: İnsanda sol temporal lob üzerindeki işitsel çağrışımsal korteksin bulunduğu bölge. Burası kelimelerin anlaşılmasında ve anlamlı konuşmanın üretilmesinde önemli rol üstlenir.

Wernicke afazisi: Konuşmayı kavramada yetersizlik ve akıcı ancak anlamsız konuşma ile karakterize olan bir tür afazidir.

Wernicke Afazisi: Tanım

Wernicke afazisinin belirleyici özellikleri, konuşmayı kavramada yetersizlik ve konuşmada anlamsızlıkların olmasıdır. Broca afazisine nazaran, Wernicke afazisinde akıcı ve rahat bir konuşma vardır. Wernicke afazisinde kişi ne doğru telaffuz etmeye

* Çevirenin Notu: "lipstick/likstip" yerine "mufak/muflak" örneği verilmiştir.

gayret eder, ne de doğru kelimeyi seçmeye özen gösterir. Hasta, sesini düzenli yükseltip alçaltığı melodik bir tonda konuşur. Wernicke afazili bir kişiyi dinlediğinizde, dil bilgisine uygun konuştuğunu görürsünüz. Yani kişi *"ama"* ve *"o"* gibi işlevsel sözcükleri, bileşik zamanlı fiilleri ve yan cümlecikleri kullanabilir ancak sıra konunun içeriğini sunan belli sözcüklerin kullanımına ve dizilişlerine geldiğinde, anlamlılık kaybolur.

İlerlemiş safhalarda, Wernicke afazili kişinin konuşması, aşağıda alıntılandığı gibi anlamlılığını kaybederek kötüleşir.

Araştırmacı: Hastaneye gelmeden önce neler yaptın?

Hasta: Asla, şimdi bayım, size evi kiraladığında olanı söylemek istiyorum. Onun-onun yerleşim alanı buraya geldi ve kiralandı. Böyle oldu. Bu işler için onunla edildi olarak o-onun arkadaşı gibi. Böyle oldu yani bilmiyorum, pek bir şey getirmemişti ve de para ödemedi. Tüm bu eşyalarla buraya baterisinden mantarına hastalık taşıdı. Bu tüm yerlerde işte ve böyle işte. Buraya getirmeseydi (Kertesz, 1981, s. 73).

Wernicke afazili kişilerin konuşma bozuklukları yüzünden, bu hastaların konuşmayı kavrama becerilerini ölçmeye çabalarken, sözel olmayan cevaplar verebileceklerini mutlaka söylemeliyiz. Bu hastaların uygun bir karşılık veremiyor olmalarından dolayı başka insanların ne söylediklerini anlayamadıklarını varsayamayız. Yaygın olarak kullanılan kavrayışı ölçme testinde, bu kişilerin masa üstündeki objeleri işaret ederek istenileni anlayıp anlamadığını değerlendirilir. Örneğin, "mürekkepli olanı göster." denildiğinde, kalem yerine başka bir objeyi işaret ederlerse, istenileni anlamadıkları sonucuna varılır. Bu teste tabi tutulmuş birçok Wernicke afazili kişinin kavrama yeterliliklerinin düşük olduğu görülmüştür. Wernicke afazili kişilerin konuşmalarını şuradan dinleyebilirsiniz: *MyPsychKit 13.2, Afazinin Sesi: Wernicke Afazisi.*

myPsychKit

Animasyon 13.2
Afazinin Sesi: Wernicke Afazisi

Wernicke Afazisi: Analiz

Üst temporal beyin kıvrımlarının bulunduğu bölgenin işitsel çağrışımı gerçekleştiren korteks olması ve kavrayış kusurunun Wernicke afazisinin belirleyicilerinden olması nedeniyle, bu bozukluk *alıcı* afazi olarak tanımlanmıştır. Beynin kendi ismini taşıyan bu bölgesi için Wernicke, *ses dizilişlerinin, hafıza kaydının kelimeleri meydana getirdiği bölge* demiştir. Bu hipotez mantıklıdır çünkü alt temporal beyin kıvrımlarındaki görsel çağrışım korteksi nesneleri görerek nasıl tanıyorsa, üst temporal beyin kıvrımlarındaki işitsel çağrışım korteksinin de kelimelerin seslerini öyle tanıdığını söylemektedir.

Ancak niçin söylenen kelimeleri tanımaktan sorumlu olan bölgedeki bir hasar, bu kişilerin konuşma yeteneklerini aksatmaktadır? Aslında aksatmamaktadır; Wernicke afazisi de, Broca afazisi gibi ayrı ayrı birden fazla eksiklikten meydana gelmektedir. Aksayan yetenekler *söylenen kelimelerin tanınması, kelimelerin anlamlarının kavranması* ve *düşünceleri kelimeye dökebilme becerisi* olarak sıralanabilir. Şimdi bu yeteneklere sırasıyla göz atalım.

Tanılama: Salt Kelime Sağırlığı: Giriş bölümünden bu yana bahsettiğimiz gibi, bir kelimeyi tanımakla, kavramak farklı şeylerdir. Eğer yabancı bir kelimeyi birkaç kez duyarsanız, kelimeyi tanırsınız fakat biri ne anlama geldiğini söylemeden o kelimeyi kavrayamazsınız. Tanıma algısal bir iştir; kavrama ise bellekten daha fazla bilginin geri çağrılması sürecidir.

Sol temporal lobdaki oluşabilecek bir hasar, diğer problemlerden ayrı olarak, işitsel kelime tanımlama işleminde bir bozukluk yaratabilir. Bu hastalık tablosuna **salt kelime sağırlığı** denir. (Bölümün önsözünde bahsedilen, Bay S.'nin hastalığı Bkz. *Şekil 13.4.*). Her ne kadar salt kelime sağırlığı olan kişiler gerçek sağır olmasalar da, konuşulanı anlayamamaktadırlar. Bir hastanın dediği gibi, "Konuştuğunu duyabiliyorum ama ne dediğini bir türlü anlayamıyorum." Bir diğer hasta ise "Sanki bir yerde bir kestirme yol var ve kulaklarım sese bu yoldan bağlanamıyor."

Salt kelime sağırlığı: Wernicke alanının hasara uğraması ya da işitsel girdilerin bozulması sonucu kelimenin anlamını kavrama becerisi olmaksızın konuşma, duyma ve (genellikle) okuma ve yazma becerisi gösterme.

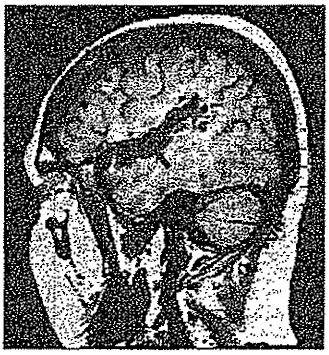
demektedir (Saffran, Marin, ve Yeni-Komshian, 1976, s. 211). Bu hastalar köpek havlaması, kapı zili, korna sesi gibi konuşma içermeyen sesleri tanıyabilmektedir. Çoğu kez de, konuşmada tonlamayla verilen duyguyu, her ne kadar ne söylendiğini anlayamasalar da tanıyabilmektedirler. Daha da önemlisi, konuşmaları zarar görmemiştir. İnsanların ne söylediğini genellikle dudaklarını okuyarak anlarlar. Okuyup, yazabilirler hatta bazen diğer insanlarla yazarak iletişim kurarlar. Açıkçası, salt kelime sağırlığı, kelimelerin anlamını kavramaya engel bir bozukluk değildir. Eğer öyle olsaydı, bu hastalığa sahip kişiler ne dudak okuyabilirdi ne de yazarak iletişim kurabilirdi. İşlevsel imgeleme araştırmaları konuşma seslerini algılama işleminin, üst temporal beyin kıvrımlarındaki işitsel çağrışım korteksinin nöronlarını hareketе geçirdiğini onaylamaktadır (Scott ve ark., 2000).

Sharp, Scott ve Wise (2004), anlaşılır bir konuşma duyulduğunda harekete geçen üst temporal lobdaki bölgede oluşan lezyon hasarının, konuşmayı kavramada bozukluğa neden olduğunu bulmuşlardır. Şekil 13.5, konuşma algılayışında aksaklıklara neden olan beyin hasarı olan hastalarda, lezyonların örtüşümün bilgisayar temelli tanımını göstermektedir. *Şekil 13.4*'de ve *Şekil 13.5*'de bu örtüşmelerin karşılaştırılması, sarı ve yeşil renklerle gösterilmiştir.

Açık bir şekilde, iki çeşit beyin hasarı salt kelime sağırlığına neden olmaktadır: Wernicke alanının işitsel girdisindeki bozulma ya da Wernicke alanının kendisine verilen bir hasar. İşitsel girdi bozulması, temelde işitsel kortekstеki iki yönlü bir hasarla ya da işitsel korteksten Wernicke alanına işitsel bilgi taşıyan aksonların kesilmesine neden olan sol temporal lobdaki ak maddeye verilen hasarla meydana gelir (Poeppel, 2001; Stefanatos, Gershkoff ve Madigan, 2005). Her iki hasar da –işitsel girdi bozulması ya da Wernicke alanı hasarı– kelimelerin seslerinin analiz

ŞEKİL 13.4

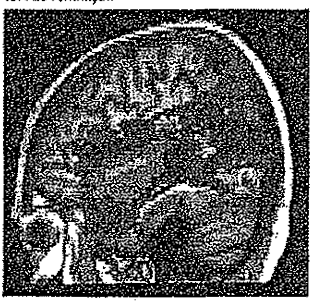
Salt Kelime Sağırlığı: MR salt kelime sağırlığı olan hastanın üst temporal lobundaki hasarı göstermektedir.



Gerry A. Stefanatos, Arthur Gershkoff ve Sean Madigan (2005). Salt kelime sağırlığı, temporal süreçler ve sol yarım küre. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, ss. 456–470. doi:10.1017/S1355617705050538. Cambridge University Press'den izin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 13.5

Konuşmayı Anlama: Bu film, konuşmayı anlama bozukluğu olan hastaların örtüşen lezyonlarının göstermektedir. Hasarlı bölgelerle en fazla örtüşme olan bölgelerin benzerlikleri (yeşil ve sarı), Şekil 13.4'de verilmiştir.



Sharp, D. J., Scott, S. K. Ve Wise, R. J. *Annals of Neurology*, 2004, 56, 836–846. John Wiley & Sons, Inc.'den izin alınarak basılmıştır.

edilmesinde sorun yaratır ve bu nedenle diğer insanların ne konuştuğunu anlayamamaya neden olur (Bkz. *Şekil 13.6.*).

Bir hareket sergilediğimizde veya başka birisinin tutma, kavrama ya da el becerisi gerektiren bir hareketini gördüğümüzde ya da biz bu hareketleri sergilediğimizde, beynimizdeki *ayna nöronları* denilen nöron dolaşımları harekete geçer (Gallese ve ark., 1996; Rizzolatti, Fogassi ve Gallese, 2001). Bu nöronlardan gelen geri bildirimler sayesinde, insanların eylemlerinin amaçlarını anlayabiliriz. Konuşmayı tanımlama her ne kadar işitsel bir süreç olsa da, yapılan araştırmalar kelimeleri duyduğumuzda beynin konuşma mekanizmasının da otomatik olarak devreye girdiğini göstermektedir. Bir başka deyişle, bu mekanizmalar, kelimeleri duyduğumuzda harekete geçen ayna nöronlarını da içermektedir. Birçok araştırmacı, ses altı konuşmadan elde edilen geri bildirimin (konuşma sırasında kasların fark edilmeyecek düzeyde, belli belirsiz hareketleri), konuşmayı tanımayı kolaylaştırdığını ileri sürmektedir. Fadiga ve ark. (2002), İtalyanca konuşan deneklere dili hem zorlayıcı hem de zorlayıcı olmayan bir şekilde hareket ettirebilecekleri, anlamı olan, gerçek kelimelerle, anlamı olmayan fakat telaffuz edilebilir uydurma kelimeler dinletmiştir. Örneğin, *birra* ("bira") kelimesi ve uydurma kelime olan *berro* dili hareket ettirir ama *buffo* ("komik") kelimesi ve yine uydurma kelime olan *biffo*'da dil hareketi yoktur. Araştırmada, deneklerin dil hareketi gerektiren bir kelime duyduklarında, dil kaslarının uyarılganlığının arttığı bulunmuştur (Bkz. *Şekil 13.7.*).

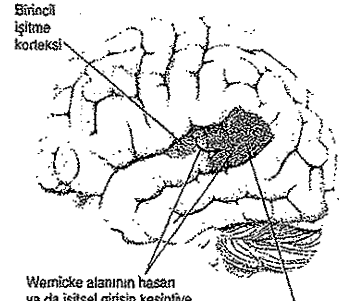
Schulz ve arkadaşları (2005) tarafından yapılmış bir işlevsel imgeleme araştırması, işitsel korteksin insanlar fısıldadığında değil, yüksek sesle konuştuğunda daha hızlı harekete geçtiğini ortaya koymuştur. Araştırmacılar, seslendirme sırasında diğer canlıların beyninde etkinleşmeyen bu bölgenin, bir tür, konuşmanın kendini ayarlamasını kapsadığını ileri sürmüşlerdir. Muhtemelen, kendi seslerimizin işitsel geri bildirimi, konuşmamızı düzenlememize yardımcı olmaktadır. Giriş bölümünde de gördüğümüz gibi, Bay Ş.'nin konuşması bir yılı aşkın bir zaman diliminde olağan ritmini ve vurgusunu kaybetmiştir. Bu da bize, konuşmamızı takip etmenin önemini vurgulamaktadır.

Kavrama: Transkortikal Duyu Afazisi: Wernicke afazisinin bir diğer semptomu, kelimelerin anlamlarını kavrayamama ve düşüncelerin kelimelerle anlamlı bir şekilde ifade edilememesidir. Nedeni ise, Wernicke alanının ötesine; temporal, oksipital ve parietal lobların bağlandığı noktanın yakınına kadar genişlemiş olan yanal çatlağın bu bölgede vermiş olduğu hasardır. Daha iyi bir terim istediğimiz için biz bu alana *arka dil alanı* diyeceğiz (Bkz. *Şekil 13.8.*). Arka dil alanı, duyusal çağrışım korteksimizde kayıt altında tutulan kelimelerin işitsel temsilleriyle, bu kelimelerin anlamlarının bilgi alışverişinde bulunduğu yerdir.

Wernicke alanından ayrı olmak gibi sadece arka dil alanına verilen bir hasar, transkortikal duyu afazisi dediğimiz bir bozukluğu doğurur (Bkz. *Şekil 13.8.*). Transkortikal duyu afazisiyle Wernicke afazisi arasındaki fark şudur: Transkortikal afazi olan hastalar, *başka insanların dediklerini tekrar edebilir* yani kelimeleri tanıyabilirler. Fakat *ne duydukları ne de tekrar ettikleri kelimenin anlamını kavrayamazlar ve anlamlı bir şekilde konuşamazlar.* Peki, bu insanlar duyduklarını nasıl tekrar edebilmektedir? Arka dil alanı hasarlı olduğundan, söyleneni tekrar etme beynin bu alanında gerçekleşmez. O halde, Wernicke alanı ve Broca alanı arasında arka dil alanına ulaşan doğrudan bir bağlantı olmalıdır (Bkz. *Şekil 13.8.*).

ŞEKİL 13.6

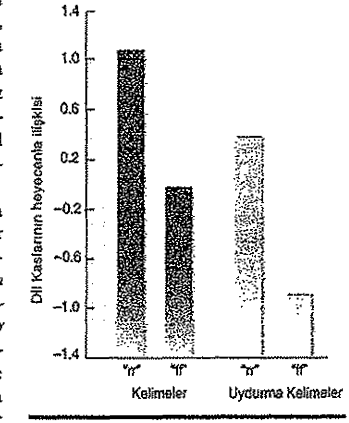
Salt Kelime Sağırlığına Neden Olan Beyin Hasarı



Transkortikal duyu afazisi: Wernicke alanının üst bölgesinin hasarı sonunu ortaya çıkan kelimelerin anlamlarını kavrama ve spontane şekilde anlamlı konuşma üretme becerisinde sorun olmasına karşın konuşmaları tekrar edebilme ile karakterize olan konuşma bozukluğudur.

ŞEKİL 13.7

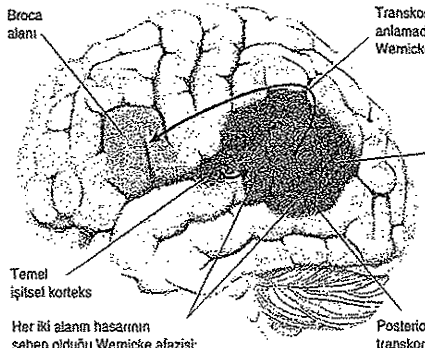
Ayna Nöronları ve Konuşma: Grafik, "rr" tonunun çıkaran ve "tf" tonunun çıkarmayan heceleri dinlerken, dil kaslarının uyarılmasını göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Fadiga, L., Craighero, L., Buccino, G. ve Rizzolatti, G. *European Journal of Neuroscience*, 2002, 15, 399-402

ŞEKİL 13.8

Transkortikal Duyu Afazisi ve Wernicke Afazisi: Bu şematik diyagram, üst dil alanının yerleşimi ve diğer alanlarla bağları ile bunun transkortikal duyu afazisi ile Wernicke afazisindeki rolünü göstermektedir.



Geshwind, Quadfasel ve Segarra (1968), ilginç bir transkortikal duyu afazisi vakası tanımlamışlardır. Bir kadın, su ısıtıcısından çıkan karbon monoksitin sebep olduğu kalıcı ve büyük bir beyin hasarı yaşamıştır. Ölmeden önceki birkaç yılını hastanede geçiren bu kadın, anlamlı birşey söylemeden hayatını kaybetmiştir. Sözel emirleri uygulayamamış ya da emirleri anladığına dair bir işaret göstermemiştir. Ancak ona söyleneni tekrar edebilmiştir. Örneğin, araştırmacı ona "Lütfen sağ elini kaldır" dediğinde, "Lütfen sağ elini kaldır"diye karşılık vermiştir. Söylenenleri papağan gibi aynen tekrar etmemiş; farklı aksanlarda taklit etmeye çalışmamış ve hatta bazen birisi ona gramer yapısı hatalı olan bir cümle söylediğinde, cümleyi düzelterek tekrar etmiştir. Ayrıca birisi onun bildiği bir şiirin ilk mısralarını okuduğunda, devamını ezbere getirebilmiştir. Örneğin, araştırmacı "Güller kırmızıdır, menekşeler mavi," diye başladığında, "şekerler tatlıdır, aynı senin gibi." diye devam ettirebilmiştir. Aynı şeyi, bildiği bir şarkının söylenmesinde de yapmış, hatta hastanede radyo dinleyerek yeni şarkılar öğrenebilmiştir. Fakat bahsedildiği gibi, *duyduğunu ya da söyleneni anladığına dair en ufak bir işaret göstermemiştir.* Bu hastalık ve beraberinde sait kelime sağırlığı, konuşulan kelimeleri *tanımanın ve kavramanın* farklı beyin mekanizmaları kontrolündeki farklı süreçler olduğu sonucunu bize kanıtlamıştır.

Sonuç olarak, transkortikal duyu afazisine hastanın söyleneni tekrarlayabildiği Wernicke afazisi de diyebiliriz. Bir başka deyişle, Wernicke afazisinin semptomları salt kelime sağırlığı ve transkortikal duyu afazisi belirtilerini da içerir. Öğrencilerime formüle ettiğim gibi, WA = TDA - SKS. Basit cebir işlemiyle TDA = WA - SKS gibi (*Şekil 13.8.*).

Anlamlandırma Nedir? Gördüğümüz gibi, konuşma seslerinin analizi ve kelimeleri tanıma işlemleri Wernicke alanında gerçekleşir. Arka dil alanına verilen bir hasar, kişinin kelimeleri tanıma becerisine zarar vermez fakat kişinin kelimeleri *anlamlandırma* ve anlamlı bir şekilde konuşabilme becerilerini etkiler. Peki, *anlamlandırmayla* tam olarak neyi kastediyoruz ve anlamlandırma, hangi beyin mekanizmalarında gerçekleşmektedir?

Kelimeler nesnelere, eylemlere ve bu nesneler arasındaki ilişkilere atıfta bulunur. Böylece, zihnimizde bulunan onlara özel anılarla anlamlanırlar. Örnek olarak, *ağaç* kelimesinin anlamını bilmek, ağaçların fiziksel görünümünü

hayal edebiliyor olduğumuz anlamına gelir. Neye benzedikleri, rüzgâr yapraklarını salladığında nasıl bir ses çıkardığını, odunun nasıl bir dokunma hissi verdiğini bilmek gibi. Ayrıca ağaçlar hakkında bilgi sahibi olmak da ağaç kelimesinin anlamını bilmek demektir. Kokusu, çiçekleri, tomurcukları, meyveleri, odun ve yapraklardaki klorofil vs. Bu bilgiler beynin konuşmayla ilgili birincil bölümlerinde değil; beynin özellikle çağrışım korteklerinin bulunduğu bölgelerde depolanır. Farklı kategorilerdeki bilgiler, beynin farklı bölümlerinde depolanabilir ama bir şekilde hepsi birbiriyle bağlantıdadır. Ve *ağaç* kelimesini duyduğumuzda, bütün bu bölgeler harekete geçer (12. Bölümde gördüğümüz gibi, birbiriyle ilişkili olan bilgileri bir araya toplamak hipokampüsün görevidir.).

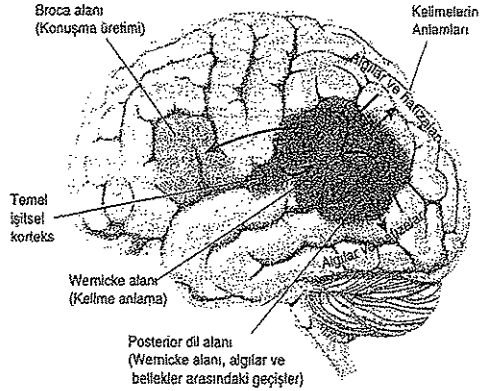
Beynin kelimeleri tanıma ve anlamlarını kavramayla ilgili sözel mekanizmalarını düşünürsek, sözlük kavramının çok yerinde bir benzetme olduğunu söyleyebilirim. Sözlüklerin içinde, girdiler (kelimeler) ve tanımlar (kelimelerin anlamları) vardır. Beyinde ise, en az iki tip girdi vardır: İşitsel ve görsel. Bu yüzden zihnimizde bir kelimeyi ararken, nasıl duyulduğunu ya da (yazarken) nasıl göründüğünü düşünürüz. Şimdilik sadece bu girdilerden birine, kelimenin sesine odaklanalım. (Okuma ve yazmaya ilerideki bölümlerde değineceğim). Bir kelimeyi duyar ve anlamı üzerine düşünürüz. Bu nasıl gerçekleşmektedir?

Öncelikle, kelimeyi oluşturan seslerin sıralanışını tanıyabilmeliyiz. Kelimenin karşılığı olan işitsel girdiyi "sözlüğümüzde" ararız. Bahsettiğimiz gibi, bu girdi Wernicke alanında bulunur. Sonra, kelimenin anlamını içeren anılarımız harekete geçer. Bu anıları içeren nöronların, arka dil alanı boyunca dolaşıma başlamasıyla Wernicke alanıyla bağlantı kurulur (*Bkz. Şekil 13.9.*).

Kelimelerin anlamlarının çağrışım korteksinin belirli bölgelerindeki nöral dolaşımlarla oluştuğuna dair elimizdeki kanıt nedir? Buna dair en iyi kanıtımız, duyusal çağrışım korteksinin bu belirli bölgelerine alınan hasarın belirli türden bilgilere zarar vermesi, bundan dolayı da anlamların belirli yönlerden yok olmasıdır.

ŞEKİL 13.9

Beyindeki "Sözlük": Wernicke alanı, kelimelerin işitsel girdilerini içerir. Anlamlandırma, duyusal ilişkili alanlardaki bellekte olur. Siyah oklar, kelimelerin anlamlandırılmasını temsil eder. Bu kelimenin anlamına uygun olan belleğin aktivasyonunun temsilidir. Kırmızı oklar, düşünce ve algıların kelimelere çevrilmesi temsil eder.



Yakınlarda geçirdiği kalp krizi nedeniyle, sağ parietal lobunun mekânsal algıyı yöneten bölümü zarar görmüş bir hasta ile karşılaştım. Dikkat eksikliği çekmeyen, zeki ve afazi belirtisi göstermeyen biriydi fakat yönler ve mekânsal ilişkilerle ilgili zihni bulanıktı. Sorulduğunda, tavanı ve tabanı gösterebiliyor fakat hangisinin diğerinin *üstünde* olduğunu söyleyemiyordu. İnsanları algılayışı tamamen olağan gözüküyordu ama bir insanın kafasının *yukarıda* mı yoksa *aşağıda* mı olduğunu söyleyemiyordu.

Mekânsal algısıyla ilgili kelimeleri kullanabilme becerisini ölçen çoktan seçmeli sorular hazırladım. Sonuç *"üst, alt ve altında"* gibi kelimelerin anlamlarını bilmediğini fakat mekânsal olmayan durumlarda onları doğru bir şekilde kullanabildiğini gösteriyordu. Mekânsal algıyı ölçen bu sorulardan yanlış cevapladığı birkaç soruya göz atalım:

Ağacın dalları, ağacın kökünün *altındadır.*

Gökyüzü *aşağıdadır.*

Tavan, zeminin *altındadır.*

16 soruluk testte sadece 10 soruyu doğru cevaplayabildi. Buna karşın doğru cevapladığı 8 soru da bu kelimelerin, mekânsal olmayan durumlara işaret ettiği sorulardı. Bunlardan bazıları;

Bir süre sohbet edildikten sonra; *hiç* bir lafın *altında* kalmaz.

Hastaydı ve *atıldı.*

Parietal lobun *solundaki* çağrışım korteksinin belli bir kısmının hasar görmesi, vücudun bölümlerini söyleyememe bozukluğu yaratabilir. Bu bozukluğa ototopagnozi ya da "bir kimsenin topografisi hakkında bilgisizlik" denir. (Bana sorulsaydı daha tanımlayıcı olduğundan; *ototopanomi*, "bir kimsenin topografisini isimlendirememe" demelerini söylerdim.) Her ne kadar rahatça karşılıklı iletişim kurabiliyor olsalar da bu kişilerden, dirseklerini, dizlerini ya da yanaklarını göstermeleri istendiğinde ya da muayene eden bu bölümleri işaret ettiğinde isimlerini söyleyemezler. Öte yandan, kelimelerin anlamlarını anlamakla ilgili herhangi bir sorunları yoktur.

12. bölümde gördüğümüz gibi, anterolateral temporal lobdaki lezyonlar, anlamsal bunamaya-bu anlamsal belleğin kaybı ise isimlerin, hatta gündelik eşyaların işlevlerinin unutulmasına sebep olur. Bununla birlikte konuşma kendi içinde, bazıları zor anlaşılabilen soyut kavramları da barındırır. Beyin hasarı olan insanlarla yapılan çalışmalar (Brownell ve ark., 1983, 1990), kavranılması güç soyut kavramların geçtiği bir konuşmayı kavrarken, sağ yarım küremizi kullandığımızı ileri sürmüştür. Örneğin, "Sırça köşkte oturan insanlar, komşusuna taş atmamalı" gibi atasözlerinin gerisindeki anlamı ya da kaplumbağa ile tavşanın yarışı hikâyesindeki kıssadan hisseyi anlarken yapuğımız gibi.

İşlevsel imgeleme çalışmaları, bu gözlemleri doğrulamaktadır. Nichelli ve ark. (1995), Ezop masallarındaki ahlaki ilkelerin değerlendirmesini yaparken (hikâyenin daha yüzeysel olan diğer kısımlarına göre), sağ yarım küredeki bölgelerin faaliyete geçtiğini bulmuşlardır. Sotillo ve ark. (2005) "ülkenin ciğerleri" (yani ormanları) gibi metaforları anlayıp kavrama işlemi sırasında, yine sağ üst temporal korteksin faaliyete geçtiğini bulmuşlardır (Bkz. *Şekil 13.10.*).

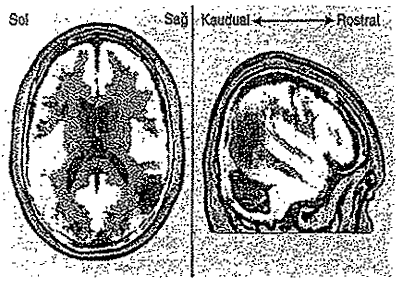
Tekrar: İletim Afazisi: Bu bölümün başlarında gördüğümüz gibi, duyduklarını tekrar edebilen transkortikal afazili insanlar, Wernicke alanı ve Broca alanının direkt bağlandığı bir yolun varlığına işaret etmektedir: Bu bağlantı, bir yay demeti gibidir (arcuate fasciculus, kavis biçimli bağlama). Bu bağdaki aksonlar, kelimelerin *anlamlarının* değil *seslerinin* bilgisini taşımaktadır. Bize bu sonucu veren ise, alt parietal lobun aldığı bir hasarla ortaya çıkan, iletim afazisi denilen bir hastalık tablosudur. Korteks altında ak maddeye kadar genişleyen bu hasar, yay demetine de zarar verir (Damasio ve Damasio, 1980) (Bkz. *Şekil 13.11.*).

Ototopagnozi: Vücudun bölümlerini söyleyememe ya da başka birisinin vücudun bölümlerinin isimlerini söylediğinde gösterememe.

Yay demeti: Wernicke alanı ve Broca alanının bağlayan akson demeti. Hasar iletim afazisine neden olur.

ŞEKİL 13.10

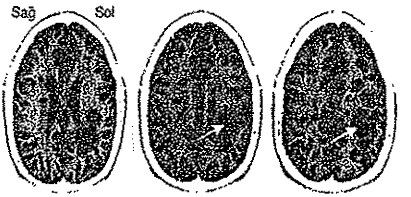
Metaforların Değerlendirilmesi: Kişilerin metaforun anlamını değerlendirdikleri zaman sağ yarım kürede oluşan nöral aktivasyonun resimleri



Neuroscience Letters, 373, Sotillo, M., Carretie, L., Hinojosa, J. A. ve ark., Neural Activity Associated with Metaphor Comprehension: Spatial Analysis, 5–9, Copyright 2004, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 13.11

İletim Afazisi: MRI görüntüleri, iletim afazisinden sorumlu olan subkortikal hasarı göstermektedir. Bu lezyon, Wernicke ve Broca alanlarında lif demetlerinin bağlantılarında bozulma yaratır.



Kaynak: Arnett, P. A., Rao, S. M., Hussain, M. ve ark. Neurology, 1998, 47, 576–578. İzin alınarak basılmıştır.

İletim afazisi, anlamlı ve akıcı bir konuşma ve diğer afazilere nazaran daha iyi bir kavrama yetisi ancak düşük tekrarlama becerisi ile karakterizedir. Örnek olarak, L.B. adındaki hastanın (Margolin ve Walker tarafından gözlemlenmiştir, 1981) konuşması son derece düzgündür, çok az hata yapmaktadır ve nesnelerin ismini söylemekte hiç zorluk çekmemektedir. Kelimeleri tek başlarına tekrar edebiliyor olsa da, uydurma kelimeleri tekrar etmeyi beceremektedir. Ayrıca üç kelimelik bir deyimi tekrar edebilmekte ama birbiriyle alakasız üç kelimeyi tekrar edememektedir. İletim afazili insanlar duydukları konuşma seslerini, *sadece eğer anlamları varsa* tekrar edebilirler (Bu hastanın konuşmasını *MyPsychKit13.3, Afazinin Sesi: İletim Afazisin*'de dinleyebilirsiniz.).

mypsychkit

Animasyon 13.3
Afazinin Sesi: İletim Afazisi

Kimi zaman, iletim afazili bir hastadan bir kelimeyi tekrar etmesi istendiğinde, kelimeyle aynı anlamlı ya da bir yönden anlam ilişkisi bulunan başka bir kelime söyleyebilir. Örneğin, *ev* denildiğinde hasta, *yuva* diyebilir ya da *sandalye* denildiğinde, *otur* diyebilir. Aşağıdaki örnekte, hastadan tüm cümleyi tekrar etmesi istendiğinde verdiği cevaba bakalım.

Araştırmacı: Aracın benzin deposundan sızan benzin tüm yola bulaştı.

Hasta: Arabanın deposu sızdı ve cadde boyunca kirliliğe neden oldu.

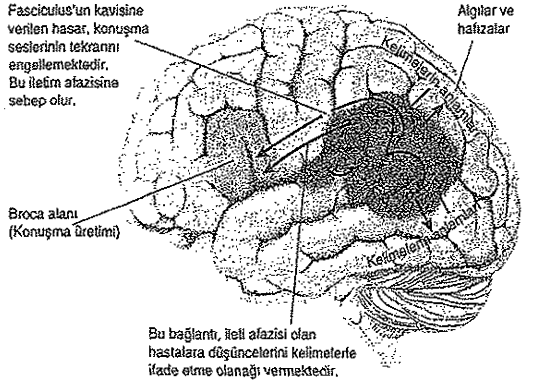
Transkortikal duyu afazisi ve iletim afazisinin semptomlarına baktığımızda, temporal lob ve frontal lobda bulunan konuşma mekanizmaları arasında, bu mekanizmaları bağlayan yollar olduğunu görürüz. Yay demeti boyunca uzanan alan, konuşma seslerini Wernicke alanından Broca alanına iletmektedir. Beynimiz bu yolu, yabancı dil veya ana dilimizde yeni bir kelime öğrenirken ya da yabancı olduğu kelimeleri tekrar ederken kullanır. İkinci yol, arka dil alanı ve Broca alanı arasında olan, kelimelerin sahip olduğu sesleri değil anlamlarını taşıyan dolaylı yoldur. İletim afazili hastalar bir kelime ya da cümle duyduklarında, zihinlerinde duyduklarının anlamıyla ilişkili bir görüntü oluştururlar (Bir önceki örneğe bakarsak, oradaki hasta da büyük olasılıkla, deposundan yola benzin sızdıran bir otomobil hayal etmişti.). Ardından, düşüncelerini kelimelere döker gibi görüntüyü betimlemeye başlarlar. Bu nedenle, kelimeyi ya da cümleyi söylemiş olan kişiyle aynı kelimeleri kullanmayabilirler (Bkz. *Şekil 13.12.*).

İletim afazisi: duyduğu kelimeyi tekrarlayamama ancak normal ve anlaşılır şekilde konuşma becerisi gösterme ile karakterize olan afazi.

Catani, Jones ve Ffytche (2005) tarafından yapılan bir çalışma, Şekil 13.13'de gösterilen, Wernicke alanı ve Broca alanı arasındaki iki yolun varlığına dair

ŞEKİL 13.12

İletim Afazisinin Hipotetik Açıklaması: Bu lezyon, fasciculus'un kavisine hasar vererek, frontal lobun işitsel bilgi iletimini bozar ancak anlam ile ilgili bilgiyi bozmaz.

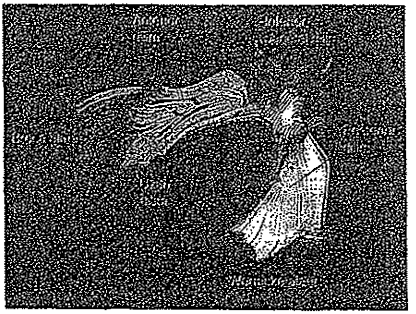


anatomik kanıtı bize sağlamaktadır. Araştırmacılar, beynin konuşma bölgelerindeki geniş sinir lifleri demetlerinin izini sürmek için yayılmayı sağlayan kas (difüzyon tensor) MRI'ı kullanmışlardır. Sonuç olarak, derinde bu iki bölgeyi birbirine bağlayan ve daha yüzeyde iki bölümden oluşan iki tane yol bulmuşlardır. Ön taraftaki bölüm Broca alanıyla alt parietal korteksi; arka taraftaki bölüm ise Wernicke alanıyla alt parietal korteksi birbirine bağlamaktadır. Bu direkt olan yola verilen hasar, iletim afazisine yol açarken dolaylı olan yola verilen hasar, kavrama becerisini zayıflatmakta fakat tekrar etme becerisine zarar vermemektedir (Bkz. *Şekil 13.13.*).

İletim afazisi semptomları, Wernicke alanı ve Broca alanı arasındaki bağlantının kelimelerin ve henüz duyulmuş konuşma seslerinin kısa süreli hafızada tutulması üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Büyük olasılıkla, bu bilgilerin geri çağırılması sesli olarak bir şey söylemeden, "içimizden konuşurken" gerçekleşmektedir. İçimizden kendi kendimize konuşurken Broca alanı; dışarıdan bunları duyduğumuzu hayal ederken de temporal lobdaki işitsel çağrışım bölgesi harekete geçer. Bilginin devinimsel hareketinin olduğu, kısa süreli hafızanın etkin tutulduğu yay demetiyle (aksonların çift yönlü hareket ettiği bu bölgeyle), iki bölge birbirine bağlıdır. Baddeley (1993) bu sinirsel dolaşıma; *seslendirme döngüsü* adını vermiştir.

ŞEKİL 13.13

Fasciculus Kavisinin Ögeleri: Fasciculus kavisinin (yay demetinin) ögelerinin bilgisayar temelli yeniden yapılanmaları, yayılmayı sağlayan kasların *MR*'ı ile elde edilmiştir.



Kaynak: Catani, M., Jones, D. K. ve Ffytche, *D. H. Annals of Neurology*, 2005, 57, 8–16. İzin alınarak basılmıştır.

Aziz-Zadeh ve arkadaşları (2005) içimizden konuşurken Broca alanını kullandığımızı kanıtlamışlardır. Araştırmacılar, Broca alanına transkraniyal manyetik stimulasyon (TMS) ekleyerek, ekrandaki kelimelerin hecelerini içlerinden sayan denekleri incelemişlerdir. Araştırmacıların kullandığı stimulasyonun parametreleri açık (asıl) konuşmayı aksattığı gibi; örtük (içlerinden yaptıkları) konuşmayı da aksatmıştır. TMS aktifken deneklerin heceleri sayması daha uzun zaman almıştır.

Kelimelerin Hafızası: Anomik Afazi

Daha önce de anominin, afazinin herhangi bir türünün ayırıcı özelliği olduğunu söylemiştim. Gel gelelim bir afazi türü var ki sadece anomiden oluşur; o kadar ki diğer semptomlar önemsiz kalmaktadır. Anomik afazili hastaların konuşmaları son derece akıcı, dilbilgisine uygun, konuşuları kavrama becerileri mükemmeldir fakat uygun kelimeleri bulmakta zorluk yaşamaktadırlar. Uygun kelimeleri bulmaya çalışırken dolambaçlı yollardan konuşurlar (kelimenin tam manasıyla "laf kalabalığı" yaparlar.). Anomik afazi, Wernicke afazisinden farklıdır. Anomik afazili insanlar, diğer insanların ne dediğini anlayabilirler, her ne kadar dolambaçlı yoldan konuşsalar da demek istediklerini eksiksiz bir şekilde ifade edebilirler.

Aşağıda sunulan alıntı, meslektaşlarımla (Margolin, Marcel ve Carlson, 1985) takip ettiğim bir hastaya aittir. Hastaya daha önceden gösterdiğimizi Şekil 13.1'deki mutfak resmini tarif etmesini söyledik. Hastanın cevaplarken kelime bulmada güçlük yaşadığı, durakladığı durumlarda üç nokta konmuştur. Bazı durumlarda hiçbir kelime bulamayan hastamız, kelimeyi kullanma yerine ya tanımlamaya (bir çeşit geçiştirme formu olarak) ya da yeni bir yol kullanmaya yönelmiştir. Biz burada hastanın kullanmak istediğini düşündüğünüz kelimeleri parantez içinde verdik. Bu konuşmayı ***MyPsychKit 13.4: Afazinin Sesi: Kuralsız (Anomic) Afazi'de*** dinleyebilirsiniz.

mypsychkit

Animasyon 13.4
Afazinin Sesi: Kuralsız (Anomic) Afazi

Araştırmacı: Resimde ne gördüğünü bize söyle!

Hasta: Bu bir kadın, biri kız diğeri erkek iki çocuğu olan kadın ve oğlu "şey ... mutfak dolabından bazı almak... çerezleri dışarı [*çerez kavanozu*] ... ki O muhtemelen yapmıştı ve sonuç olarak o kayıyor [*düşüyor*] ... o yanlış yönde [*geriye doğru*] ... üzerinde ... Onun üzerinde durduğu şey ki [*tabure*], onun başı ... o raf [*döşeme*] ve eğer o geriye düşmüşse o bazı problemlere sahip olabilir [*incitebilir*], çünkü ki [*o tabure*] denge dışıdır.

Anomi, kelimelerin kısmi amnezisi (bellek kaybı) olarak tanımlanır. Beynin ön veya arka tarafındaki lezyonlarla oluşur ama yalnızca arka taraftaki lezyonlar *akıcı* bir anomiye sebep olur. Afazinin; kavrama eksikliği, agramatizm, gramer bozukluğu, dilbilgisine uymama, telaffuz etmede zorlanma gibi belirtilerini içermeyen anominin beyinde oluştuğu yer, Wernicke alanının dahil olmadığı sol temporal lob ya da parietal lobun olduğu yerdir. Aşağıda tanılanan kadın hastada beyin hasarı, görsel çağrışım korteksinin önemli bir kısmının yer aldığı, sol orta ve alt temporal arterdedir. Wernicke alanı zarar görmemiştir.

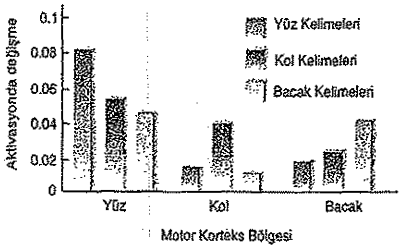
Meslektaşlarımla bu anomik hasta üzerinde çalışırken, hastanın isimleri; diğer sözcük türlerine göre daha zor bulduğunu fark ettim. Birkaç insan resmi gösterip, ne yapıklarını sormak suretiyle eylemleri isimlendirme becerisini kayıt dışı olarak ölçtüm. Fiilleri bulurken neredeyse sıfır hata yaptı. Örneğin, çocuğun elinde ne tuttuğunu söyleyemese de, çocuğun onu *atıyor* olduğunu söylemekte hiç sıkıntı yaşamadı. Buna benzer olarak, resimdeki kızın *tırmandığını* rahatlıkla söyleyebiliyordu fakat nereye tırmandığını (parmaklığa) bir türlü çıkaramıyordu. Çeşitli araştırmalar sonucu, frontal korteks ile Broca alanının ve çevresindeki hasarın, eylem anomisine (eylemlerin unutulduğu anomiye), neden olduğu görülmüştür (Damasio ve Tranel, 1993; Daniele ve arkadaşları, 1994; Bak ve arkadaşları, 2001). Aslına bakarsak manuklı bir sonuçtur; çünkü eylemlerin ismini hatırlarken kullandığımız planlama, organize etme ve eylemleri gerçekleştirme gibi işlemler frontal lobumuz tarafından yönetilmektedir.

Çeşitli işlevsel imgeleme çalışmaları da Broca alanı ve çevresinin, eylemlerin oluşum sürecinde önemli bir işlevinin olduğunu doğrulamaktadır. Hauk, Johnsrude ve Pulvermüller (2004) deneklere, vücudun çeşitli yerlerinin hareket ettirildiği fiilleri okutmuşlardır. Örneğin; ısırma, tokat atma ve tekmeleme sırasıyla yüzün, kolun ve bacağın hareket ettiği eylemlerdir. Araştırmacılar, deneğin okuduğu kelime hangi hareketi gerektiriyorsa, motor korteksinde vücudun o kısmını kontrol eden bölgenin harekete geçtiğini görmüşlerdir (Bkz. *Şekil 13.14.*). Buccino ve ark.'nın (2005) yaptığı benzer bir çalışmada, el hareketlerini gerektiren cümlelerin işitilmesi halinde (örneğin, *anahtarı çevirdi*), motor korteksinde el

Dolambaçlı söz: Anomili hastanın uygun kelimeyi bulamadığı durumlarda bir şeyler söylemek için geliştirdiği alternatif yol, strateji

ŞEKİL 13.14

Kelimeler ve Hareketler: Bu şekil, kişinin ısırma, tokat atma ve tekmeleme gibi yüz, el ve kol hareketlerini içeren fiilleri okuduğu zaman vücudun bu bölümlerinin kontrol eden motor korteksinin ilişkili bölgelerinin aktivasyonunu göstermektedir.



Neuron, 41, Hauk, O., Johnsrude, I. ve Pulvermuller, F., Somatotopic Representation of Action Words in Human Motor and Premotor Cortex, 301–307, Copyright 2004, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

bölgesinin; ayak hareketlerini gerektiren cümlelerin işitilmesi halinde de (örneğin, *çimlere bastı*) motor korteksindeki ayak bölgesinin harekete geçtiği ortaya konmuştur. Yani çoğunlukla, belirli eylemleri düşünürken, beynimizde bu eylemleri kontrol eden bölgeler de harekete geçmektedir.

Buraya kadar anlatmaya çalıştığım şey; konuşmayı kavramanın, Wernicke alanından arka dil alanına, oradan kelimeleri anlamlandıran hafıza kayıtlarımızı bulunduran duyu ve motor korteksin çeşitli bölümlerine bilgi akışıyla mümkün olduğudur. Spontan (anlık) konuşmanın oluşabilmesi için de; duyu ve motor korteksinden arka dil alanına ve Broca alanına, algısal bilgilerin ve bellekteki ilgili bilgilerin akışı esastır. Bu model her ne kadar fazla basitleştirilmiş gözükse de, zihinsel süreçleri kavramsallaştırma yolunda iyi bir başlangıç noktası olacaktır. Örneğin, kelimelerle düşünmek, konuşma bölgeleri ve onları saran çağrışım korteksiyle aralarında büyük olasılıkla iki yönlü bir iletişimi gerektirmektedir (ve tabii ki de hipokampus ve orta temporal lob gibi bölgelerle iletişim gereklidir.).

ŞEKİL 13.15

Broca Alanındaki Ayna Nöronlar: Pet analizi, kişinin parmak hareketini gördüğünde ya da onu taklit ettiğinde aktif olan sol ön frontal lob bölgesini göstermektedir.



Kaynak: Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M. ve ark., Science, 1999, 286, 2526–2528. Copyright © 1999. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

Sağır İnsanlarda Afazi

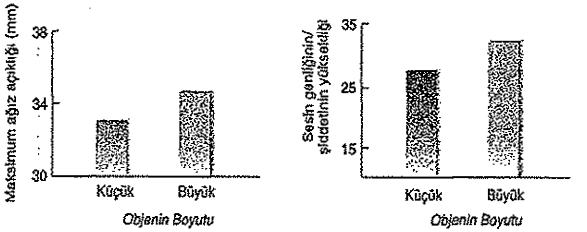
Şimdiye kadar, tartışmalarımı konuşma ve yazma dilinin beyin mekanizmaları ile sınırlandırdım, ancak sağırlar topluluğunun üyeleri arasındaki iletişimde başka bir ortam daha bulunmaktadır: İşaret dili. İşaret dili el hareketleri ile ifade edilmektedir. İşaret dili İngilizce, Fransızca, İspanyolca veya Çince değildir. Kuzey Amerika'da en yaygın kullanıma sahip işaret dili ASL'dir (Amerikan İşaret Dili). ASL, isimler, fiiller, sıfatlar, zarflar ve konuşma dillerinde bulunan diğer tüm parçaları içeren kapsamlı bir dildir. İnsanlar işaret dilini kullanarak hızlı ve etkin şekilde iletişim kurabilmekte, şaka yapabilmekte ve hatta işaretlerin benzerliğini kullanarak kelime oyunları yapabilmektedir.Bu dili kullanarak sesli düşünme aktivitesini bile gerçekleştirebilmektedirler.

Bazı araştırmacılar türümüzün geçmişinde işaret dilinin konuşma dilinin atası olduğuna, yani atalarımızın konuşmadan önce iletişim kurmak için çeşitli işaretler kullandığına inanmaktadır. Bu bölümde daha önce de bahsedildiği gibi, ayna nöronlar belirli bir kavrama, tutuna veya manipüle edici hareket gördüğümüzde aktif hale gelmektedir. Bu nöronların bazıları Broca alanında bulunmaktadır. Bu nöronların, diğer insanların el hareketlerini taklit etmeyi öğrenme konusunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Atalarımız tarafından iletişim amaçlı el hareketlerinin gelişiminde yer almış olabilecekleri gibi, işaret dili ile konuşan sağır insanlar tarafından da kullanıldıkları su götürmez bir gerçektir. Iacobani ve arkadaşları (1999) tarafından yürütülen bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, insanlar parmak hareketlerini gözlemlediğinde ve taklit ettiğinde Broca alanının aktif hale geldiği görülmüştür (Bkz. *Şekil 13.15.*).

Çeşitli çalışmalarda konuşma ve el hareketleri arasında bir bağ olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, günümüz insanlarının konuşma dilinin el hareketlerinden evrimleşiği düşüncesini desteklemektedir. Örneğin, Gentilucci (2003) deneklerden, kendisinin farklı boyutlarda cisimleri kavramalarını izlerken, *ba* veya *ga* hecelerini söylemelerini istemiştir. Çalışmayı yürüten kişi, daha büyük bir cismi kavradığında, denekler ağızlarını daha fazla açmış ve heceyi daha yüksek sesle söylemiştir. Bu sonuçlar, beynin kavramayı kontrol

ŞEKİL 13.16

El ve Ağız Arasındaki Bağlantılar: Bu grafik, deneklerin bir kişinin küçük ve büyük nesneleri kavrarken izlerken; dudak açılışını ve tekrarlanan hecelerin ses genliği/şiddetini göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Gentilucci, M. *European Journal of Neuroscience*, 2003, 17, 179–184.

eden bölgesinin aynı zamanda konuşma hareketlerinin kontrolünde de rol oynadığını ileri sürmektedir (Bkz. *Şekil 13.16.*).

ASL'nin grameri, görsel ve üç boyutlu yapısına dayanmaktadır. Örneğin, bir kişi bir yerde *John'u* işaret ederken ve daha sonra başka bir yerde *Mary'i* işareti ederken ve bir yandan aşk işaretini yaparken elini *John* işaretinin konumuna koyup *Mary* işaretinin konumuna doğru yaklaştırabilir. Sizin de tahmin edebileceğiniz gibi, bu kişi "John, Mary'i seviyor" diyordur. ASL'nin gramerinin üç boyutlu olması, işaret dilini kullanan sağır kişilerdeki afazi bozukluğunun, daha çok üç boyutlu algılama ve hafızada rol oynayan sağ yarım küre lezyonlarından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. Ancak, şimdiye kadar literatürde bildirilen, işaretlerle ilgili afazi hastalığına sahip sağır kişilere ilişkin vakalarda sol yarım küre lezyonları görülmüştür (Hickok, Bellugi ve Klima, 1996). İşlevsel görüntüleme çalışmaları bu bulguları doğrulamaktadır. Örneğin, Petitto ve ark. (2000), işaret dilini kullanan sağır kişiler anlamlı işaretler oluşturduğunda, Broca alanının bölgesi olan sol alt frontal kortekste aktivite artışı görüldüğünü tespit etmiştir. Bu denekler başkalarının yaptıkları işaretleri gördüğünde, sol üst temporal kortekste aktivite artışı tespit edilmiştir. Bu sebeple, konuşma ve yazma dili gibi işaret dilinin de anlama ve ifade etme becerileri için temel olarak sol yarım küreye bağlı olduğu görülmektedir. Emmorey, Mehta ve Grabowski (2007) tarafından yürütülen bir çalışmada, sağır ve sağır olmayan deneklerden, kendilerine gösterilen cisimlerin isimlerini söylemeleri veya işaretlerini göstermeleri istenmiştir. Hem sağır hem de sağır olmayan deneklerde, temel görsel kortekste ve ikincil görsel kortekste (alt temporal korteks) aktivasyon görülmüştür. Buna ek olarak sağır deneklerde, muhtemelen bu deneklerin yaptığı üç boyutlu hareketlerden dolayı parietal korteksin iki bölgesi özellikle aktive edilmiştir.

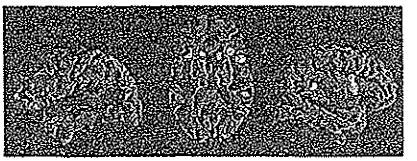
Aruz (Prosodi): Konuşmada Ritim, Ton ve Vurgu

Konuşurken yalnızca sözcükleri telaffuz etmeyiz. Konuşmamızın doğal bir ritmi ve sesin dalgalanması vardır; bazı sözcükleri vurgularız (onları daha yüksek sesle telaffuz ederiz) ve ifadeleri göstermek ve bildirimler ile soruları birbirinden ayırmak için ses aralığımızı değiştiririz. Buna ek olarak, konuşmamızın ritmi, vurguları ve tonu ile içinde bulunduğumuz duygusal durum hakkında ipuçları veririz. Bu konuşmanın bu ritmik, empatik ve melodik özelliklerine aruz adı verilmektedir. Konuşmanın bu özelliklerinin önemi, yazı yazarken bazı aruz ögelerini belirtmek için noktalama işaretleri kullanmamız ile görülmektedir. Örneğin, virgül kısa süreli bir duruşu simgelerken bir nokta, ses aralığında bir düşüş ile birlikte daha uzun bir duruşu simgelemektedir. Bir soru işareti bir duruş ile birlikte ses aralığında bir artışı simgelemekte, bir ünlem işareti ise sözcüklerin özel bir vurgu ile okunması gerektiğini belirtmektedir. Bu örnekler çoğaltılabilir.

Aruz: Belirli kelimeler tarafından belirtilenlerin yanı sıra konuşmada anlam iletmek için tonlama ve vurgu değişiklikleri kullanma. Duyguların iletilmesindeki en önemli yollar.

ŞEKİL 13.17

Normal Konuşmanın Dinlenmesi ya da Konuşmanın Prosodik Bileşenleri: Fonksiyonel MRI, deneklerin normal konuşmaları dinlemeleri (mavi ve yeşil bölgeler) ya da konuşmanın prosodik bileşenlerinden (turuncu ve sarı bölgeler) yararlanılarak yapılmıştır.



Kaynak: Meyer, M., Alter, K., Friederici, A. D. ve ark., Human Brain Mapping, 2002, 17, 73–88. İzin alınarak basılmıştır.

Sonraki lezyonların sebep olduğu akıcı afazisi olan kişilerin aruzu normaldir. Konuşmaları ritmiktir, söz öbekleri ve cümlelerden sonra kısa aralar verirler ve melodik bir diziye sahiptir. Şiddetli Wernicke afazisinden muzdarip kişilerin konuşmaları bir anlam ifade etmemekle birlikte, aruzları normaldir. Goodglass ve Kaplan'a (1972) göre, Wernicke afazisine sahip bir kişi "konuşmasının akıcılığı ve normal melodik şekli sebebiyle uzaktan normal bir konuşmacı gibi algılanabilmektedir". (Tabii ki, konuşmayı yakın bir mesafeden, anlamsız olduğunu anlayacak kadar net duyarız.) Buna karşın, Broca afazisine sebep olan lezyonlar grameri yok ettiği gibi, aynı zamanda aruzu de ciddi şekilde etkilemektedir. Broca afazisine sahip hastalarda, artikülasyon çok ağır olduğundan ve kelimeler çok yavaş telaffuz edildiğinden dolayı, hastanın herhangi bir ritmik öge sergilemesi pek mümkün değildir. Aynı zamanda, işlevsel sözcükler bulunmaması nedeniyle, vurgu veya ses aralığında çok fazla bir değişim yoktur.

Normal insanlar ve beyin lezyonlarına sahip hastalar üzerinde yürütülen çalışmalardan elde edilen bulgular, aruzun sağ yarım küreye özgü bir fonksiyon olduğunu ileri sürmektedir. Bu işlev, şüphesiz ki, bu yarım kürenin müzik becerisi ve duyguların ifade edilmesi ve algılanmasında oynadığı genel rol ile ilgilidir. Aruz üretimi şarkı söylemek gibidir ve aruz genellikle duygu iletiminde bir araç olarak görev yapmaktadır.

Meyer ve ark. (2002) tarafından gerçekleştirilen bir işlevsel görüntüleme çalışmasında, deneklere, normal cümleler veya yalnızca anlamlı sesleri çıkartılmış ancak konuşmanın aruz ögeleri yerinde olan cümleler dinletilmiştir. Şekil 13.17'de de görüldüğü gibi, konuşmanın anlamlı bileşenleri temel olarak sol yarım küreyi aküve etmekte (mavi ve yeşil bölgeler), konuşmanın aruz bileşenleri ise, temel olarak sağ yarım küreyi aküve etmektedir (turuncu ve sarı bölgeler) (Bakınız *Şekil 13.17.*).

Kekemelik

Kekemelik, konuşmanın normal akışını bozan sık duraksamalar, seslerin uzatılması veya seslerin, hecelerin veya kelimelerin tekrarlanması ile karakterize edilen bir konuşma bozukluğudur. Genetik faktörler tarafından etkilenen kekeleme, popülasyonun yaklaşık olarak % 1'ini etkilemektedir ve kadınlara oranla erkeklerde yaklaşık olarak 3 kat daha fazla görülmektedir (Brown ve ark., 2005). Kekeleme, bir kişiden tek bir kelimeyi söylemesi veya bir kelime listesini okuması istendiğinde seyrek olarak görülmektedir. Çoğunlukla bir cümlenin başlangıcında, özellikle de planlanan cümlenin uzun veya gramer açısından karmaşık olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bu bilgi, kekelemenin "akıcı konuşmanın oluşturulması için gerekli motor dizilerin seçimi, başlatılması ve yürütülmesi" ile ilgili bir bozukluk olduğunu göstermektedir (Watkins ve ark., 2008, s. 50). Kekeleyen bir kişinin, bir telaffuz için gerekli hareketleri planlamak için daha fazla zamana ihtiyacı olabilir.

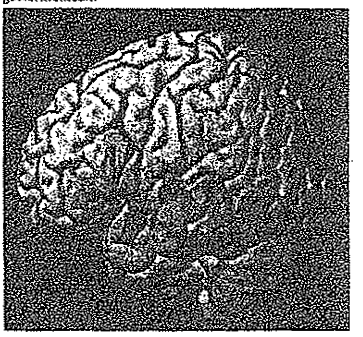
Kekeleme, konuşmaya yönelik motor programları içeren sinir devrelerindeki anormalliklerin bir sonucu değildir. Örneğin, bir kişi, başka bir konuşmacı ile birlikte yüksek sesle okuma yaptığında, şarkı söylediğinde ve ritmik bir uyarıcı ile birlikte

okuma yapığında kekeleme azalmakta veya ortadan kalkmaktadır. Brown ve ark. (2005), problemin kaynağının, kekeleyen kişinin kendi konuşmasından gelen seslerin hatalı duyusal geri bildirimi olabileceğini ileri sürmüştür. Salmelin ve ark. (2000) tarafından yürütülen bir magnetoensefalografik (MEG) çalışmada, beynin ses üretiminde görev alan bölgelerinin normal aktivasyon süreelerinde aksaklıklar olduğu belirtilmiştir.

Bu öneriyi destekleyen bulgular arasında, geciktirilmiş duyusal geri bildirimin, akıcı konuşmaya sahip birçok kişinin konuşmasına etki ettiği, ancak kekeleyen birçok kişinin konuşmasını kolaylaştırdığı gerçeği de yer almaktadır (Foundas ve ark., 2004a). *Geciktirilmiş duyusal geri bildirim*, kulaklık takan bir kişinin, elektronik olarak genellikle 50 ila 200 milisaniye geciktirilmiş olan kendi sesini duyarken konuşmaya çalıştığı bir prosedürdür. (Aslında, mikrofon, kulaklık ve gecikmeyi sağlayan elektronik bir aleti içeren çeşitli taşınabilir cihazlar satılmaktadır.). Tabii ki, kekeleyen kişilerde artikülasyon kontrolü ile ilgili bir problem olması durumunda, geciktirilmiş duyusal geri bildirimin konuşma akıcılıkları üzerinde bir etkisi olması beklenmemektedir.

ŞEKİL 13.18

Kekemelik Terapisinin Etkileri: Bir fonksiyonel MRI taraması, başarılı bir kekemelik tedavisinden sonraki 1 yıl içerisinde üst temporal lob bölgelerindeki aktivite artışını göstermektedir.



Kaynak: Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A. ve ark. *Journal of Fluency Disorders*, 2005, 30, 23–39.

Watkins ve ark. (2008) tarafından yürütülen bir işlevsel görüntüleme çalışmasında, insula, beyincik ve orta beyinde aktivasyon artışı ve ventral ön motor kortekste, somato-sensoriyel korteks ve primer motor korteksin yüz bölgesinde ve üst temporal kortekste aktivasyon düşüşü görülmüştür. Watkins ve ark. aynı zamanda yay demeti görüntülemesi de kullanarak kekeleyen hastaların ventral ön motor korteksinin altındaki beyaz maddede düşüş tespit etmiştir. Bu beyaz maddede bulunan aksonların (konuşmada görev alan) ventral ön motor korteks ile, konuşma planlama ve kişinin kendi sesi ile duyusal geri bildirimi entegre eden üst temporal korteks ve alt parietal korteks bölgelerini birleştirdiğini öne sürmüşlerdir.

Neumann ve ark. (2005) kekeleyen hastalardaki belirgin anormal duyusal geri bildirimin, temporal korteksin aktivasyonunda düşüşe sebep olduğuna yönelik ek bulgular elde etmiştir. Çalışmada, biri 12 haftalık akıcılık şekillendirme terapisinden önce ve diğeri terapi sonrasında olmak gibi, iki oturumda cümleleri yüksek sesle okuyan kekemelerin bölgesel beyin aktivitelerinin ölçülmesi için fMRI kullanılmıştır. Şekil 13.18'de, Brown ve ark. (2005) ile Watkins ve ark. (2008) tarafından aktivasyon düşüşü görüldüğü tespit edilen temporal lobun aktivasyonunda terapi sonrasında bir artış olduğu görülmektedir (Bkz. *Şekil 13.18.*).

Ara Özet

Sözcük Üretimi ve Anlama: Beyin Mekanizmaları

Konuşma üretme ve anlama konusunda beynin özellikle iki bölgesi önem taşımaktadır. Sol frontal lobda konuşma kaslarını kontrol eden primer motor korteks bölgesine rostral olarak bulunan Broca alanı, konuşma üretiminde görev yapmaktadır. Bu bölge kelimeleri üreten ve her biri beynin posterior kısmındaki duyusal karşılığı ile bağlı olan kas hareketleri dizisi hafızalarını içermektedir. Broca alanında, frontal korteksin yan bölgelerinde ve altındaki beyaz maddedeki hasar sonucu oluşan Broca afazisi, çeşitli derecelerde agramatizm (gramer bozukluğu), anomi ve artikülasyon zorluklarından oluşmaktadır.

Posterior üst temporal lobda bulunan Wernicke alanı, konuşmanın algılanmasında görev almaktadır. Wernicke alanının hemen yanında bulunan ve benim posterior dil alanı olarak adlandırdığım bölge, konuşmanın anlaşılması ve düşüncelerin kelimelere dökülmesi için gereklidir. Wernicke alanının, her biri kelimelerin belirttiği şeylerin özellikleri hakkındaki anıları içeren devreler ve kelimelerin telaffuz edilmesinden sorumlu devreler ile posterior dil alanına bağlanan kelimelerin seslerine ilişkin anıları içerdiği düşünülmektedir. Wernicke alanının hasar görmesi, saf kelime sağırlığına yol açmaktadır (konuşma, okuma ve yazma becerisi kaybolmadan yalnızca konuşmayı anlama becerisinin kaybolması). Wernicke alanına ve posterior dil alanının hasar görmesiyle oluşan Wernicke afazisi, zayıf konuşma algısı, kötü tekrarlama ve akıcı ama anlamsız konuşma üretiminden oluşmaktadır. Posterior konuşma alanının hasar görmesiyle oluşan transkortikal sensoriyel afazi, zayıf konuşma algısı ve üretimini içermektedir ancak hastalar duyduklarını tekrarlayabilmektedir. Bu sebeple, Wernicke afazisinin semptomları transkortikal sensoriyel afazinin semptomlarına ek olarak saf kelime sağırlığını

içermektedir (WA = TSA + PWD). İnsanlar, diğer insanların konuşmalarını duyduğunda aktifleşen ayna nöronlardan gelen geri bildirim konuşma tanımayı kolaylaştırabilir. Sağ yarım küre, konuşmanın daha zor algılanan, mecazi özelliklerinde rol oynamaktadır.

Transkortikal sensoriyel afaziye sahip insanların anlayamadıkları kelimeleri tekrarlayabilmesi, Wernicke alanı ile Broca alanı arasında doğrudan bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir. Gerçekten de, yay demeti (arcuate fasciculus) mevcuttur. Bu akson demetinin hasar görmesi sonucunda, iletim afazisi oluşmaktadır (İletim afazisi: Anlamlı konuşma oluşturma veya algılama becerisi bozulmadan duyuları tam olarak tekrar etme becerisinin bozulması). Saf iletim afazisine sahip insanların duyduklarını anlama ve başka sözcüklerle anlatma becerisinden alt parietal kortekste birleşen bir anterior ve posterior demetten oluşan bir paralel yolak sorumlu olabilir.

Kelimelerin anlamları, cisimlere ilişkin anlarımız, hareketlerimiz ve bunlarla ilişkili diğer kavramlardan oluşmaktadır. Bu anlamlar anıdır ve konuşma alanlarında değil, ilgili korteklerde tutulmaktadır. Temporal veya parietal lobların hasar görmesiyle oluşan anomik afazi, özellikle cisimlerin isimlendirilmesinde kelime bulmada zorlanmayı neden olmaktadır. Beyin hasarı, zihinsel sözlükteki "tanımların" yanı sıra, "girişlerde" de bozulmaya yol açabilir; bağlantı korteksinin spesifik bölgelerindeki hasarlar kelime anlamlarına ilişkin bazı kategorileri etkin şekilde silmektedir. Broca alanında ve çevre bölgelerinin hasar görmesi, davranışları isimlendirme becerisini (uygun fiilleri düşünme becerisini) sekteye uğratmaktadır. Sağ yarım küre, konuşmanın daha zor algılanan, mecazi özelliklerinde rol oynamaktadır.

Sol yarım küre, ses ile iletişim kuran kişilerde olduğu gibi, işaret dili kullanan sağır kişilerin dil becerilerinde de önemli bir role sahiptir. İşaret dili, sesli konuşmanın atası olabilir; Broca alanındaki ayna nöronlar el hareketleri ile aktif hale gelmektedir. Prosodi, kurulan cümlelere anlam (özellikle duygusal anlam) yükleyen entonasyon, ritim ve vurgu değişikliklerini içermektedir. Konuşmanın ana öğelerini kontrol eden sinir mekanizmalarının sağ yarım kürede olduğu görülmektedir.

Kekeleme, artikülasyona yönelik motor programları içeren devrelerden değil, konuşmanın başlatılması, planlanması ve geri bildiriminde görev alan sinir devrelerindeki anormallikten dolayı ortaya çıkmaktadır. İşlevsel görüntüleme, kekeleyen kişinin kendi sesi tarafından üretilen duyusal geri bildirim eksikliğine işaret etmektedir. Akıcı şekilde konuşan çoğu kişinin konuşmasını bozan geciktirilmiş duyusal geri bildirim, genellikle kekemelerin konuşmasını kolaylaştırmaktadır.

Bu bölümde çok fazla terim ve semptom tanımlandığı için, bunları özetleyen bir tablo sunulmaktadır (Bkz. *Tablo 13.1.*).

Düşündüren Sorular

1. Afaziye sahip insanların becerilerini ve eksikliklerini belirlemeniz istendiğini varsayın. Belirli eksiklerin varlığını incelemek ve test etmek için hangi çalışmalar üzerinde araştırma yapardınız?
2. Ağır Wernicke afazisine sahip bir kişinin düşünceleri neye benzer? Bu insanlar fazla anlam içermeyen konuşmalar yaparlar. Bu insanların düşüncelerinin kelimelerinden daha mantıklı olup olmadığını anlamak için uygulanabilecek herhangi bir test yöntemi aklınıza geliyor mu?

TABLO 13.1 Beyin Hasarının Sebep Olduğu Afazi Hastalık Belirtileri

Bozukluk	Lezyon Bölgesi	Spontan Konuşma	Anlama	Tekrar	İsimlendirme
Wernicke afazisi	Üst temporal kıvrımlardaki posterior kısmı (Wernicke alanı) ve alt dil alanındaki	Akıcı	Zayıf	Zayıf	Zayıf
Salt kelime sağırlığı	Wernicke alanı ya da onun temel işitsel korteks ile bağlantıları	Akıcı	Zayıf	Zayıf	İyi
Broca afazisi	Primer motor korteksin tabanındaki frontal korteks rostral	Akıcı değil	İyi	Zayıf	Zayıf
İletim afazisi	Beyaz maddenin altında parietal lob üst yanalyarık (fissür)	Akıcı	İyi	Zayıf	İyi
Anomik afazi	Parietal ve temporal lobun çeşitli parçaları	Akıcı	İyi	İyi	Zayıf
Transkortikal duyusal afazi	Üst dil alanı	Akıcı	Zayıf	İyi	Zayıf

[a] Belki de spontan konuşmadan daha iyidir.

Okuma ve Yazma Bozuklukları

Okuma ve yazma, dinleme ve konuşma ile yakın ilişkilidir. Yani sözlü ve yazılı dil becerileri, genel olarak birçok beyin mekanizmasına sahiptir. Bu bölümde okuma ve yazma bozukluklarının nöral temelleri tartışılacaktır. Göreceğiniz gibi bu bozuklukların çalışılması bize kullanışlı ve ilginç bilgi sağlamaktadır.

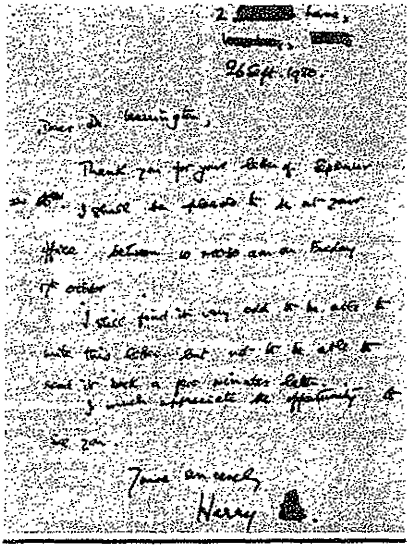
Salt Aleksi

Dejenerine (1982) dikkate değer bir hastalık tablosu tanımlamıştır ki biz buna şimdi *salt aleksi* ya da *bazen* salt *okuma körlüğü* ya da *agramatizm (gramer bozukluğu) (dilbilgisine uymama) olmadan aleksi* diyoruz. Dejenerine'nin hastasında sol oksipital lobun görsel korteksinde ve korpus kallasum arka sonunda bir lezyon vardı. Hasta okuma becerisini kaybetmiş olmasına rağmen halen yazabiliyordu. Aslında yazma becerisi göstermiş olsa bile bunu okuyamazdı.

Birkaç yıl önce bazı meslektaşlarım ve ben salt aleksi olan bir hasta ile çalıştık. Hasta ilginç bir şekilde yazma becerisini keşfetti. Hastamız, beyin hasarına sebep olan kafa travması yaşadıktan birkaç ay sonra, karısıyla birlikte çamaşır makinesini tamir eden tamirciyi izliyorlardı. Hasta karısına özel olarak bir şeyler söylemek istedi. Bir kağıt toman aldı ve bir not yazdı. Kağıdı karısına uzattığında, ikisi de birden hastamızın okuyamadığını ama yazabildiğini şaşkınlıkla fark ettiler. Hastamız her ne kadar mesajın özünü hatırlasa da, kelimeleri okuyamıyordu. Ne yazık ki, bu not elimizde yok ama Şekil 13.19 salt aleksi olan bir başka hastaya ait yazılar sunulmaktadır (Bkz. *Şekil 13.19.*).

ŞEKİL 13.19

Salt Aleksi: Bu mektup, salt aleksi sorunu olan bir hasta tarafından Dr. Elizabeth Warrington'a yazılmıştır. Bu mektup şöyle okunur: "Sevgili Dr. Warrington. 16 Eylül'deki mektubunuz için teşekkür ederim. 17 Ekim' Cuma günü saat 10-10.30 arasında ofisinizde olmaktan memnun olacağım. Bu mektubu yazabiliyor olmak hâlâ benim için oldukça tuhaf ancak birkaç dakika sonra geri okumak mümkün değil. Sizi görebilme fırsatı yakaladığım için minnettarım. Saygılarımla Harry X.



Kaynak; McCarthy, R. A. ve Warrington, E. K. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction.* San Diego: Academic Press, 1990. Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

Her ne kadar salt aleksi olan hasta okuyamasa da, yüksek sesle söylenen kelimeleri tanıyabilir. Böylece kelimelerin yazılışlarına ait hafıza kaybı da olmaz. Salt aleksi, belirgin şekilde bir algısal bozukluktur tıpkı salt kelime sağırlığı gibi ancak bu hastalarda görsel *girdi* sorunu olup işitme girdilerinde sorun yoktur. Bu bozukluk, görsel bilginin sol yarım kürenin extrastriate korteksinden ulaşmasını engelleyen lezyon sonucu oluşmaktadır (Damasio ve Damasio, 1983, 1986). Şekil 13.20'de Dejenerin'nin hastasının neden okuyamadığını açıklamaktadır (*MyPsychKit 13.5, Salt Aleksi*, bu bozukluktan sorumlu olan beyin hasarını göstermektedir). İlk diyagram bir kişinin sadece sol birincil görsel korteks hasarı olsaydı, oluşacak görsel bilgi yolunu göstermektedir. Bu durumda kişinin sağ görsel alanı kör olur; sağ tarafında sabitlenmiş hiçbir şeyi göremez. Ancak bu hastalar okuyabilirler. Onların problemi, kelimeyi görebilmek için sağ tarafından bakmak zorunda kalmalarıdır. Bu durum, salt aleksi olan hastaların tam gören kişilerden bir şekilde daha yavaş okunaları anlamına gelir.

mypsychkit

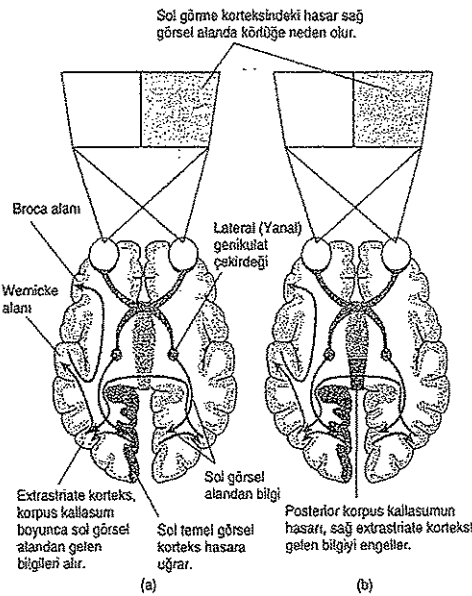
Animasyon 13
Salt Aleksi

Şimdi bu beyin hasarı olan bir kişi için görsel bilgi görsel bilgi akışını takip edelim. Bilgi, görsel alanın sol yarısından gelip sağ yivli (çizgili) oksiptalkortekse (birincil görsel korteks) transfer olmakta ve oradan sağ görsel ilişkili korteks bölgelerine geçmektedir. Buradan korpus kallasuma çapraz geçen bilgi sol görsel çağrışımsal

Salt aleksi: Beyin hasarının sebep olduğu yazma becerisi kaybı olmaksızın oluşan okuma becerisinin yitimi.

ŞEKİL 13.20

Salt Afeksi: Bu şematik diyagramda kırmızı oklar, beyin hasarının kesintiye uğrattığı bilgi akışını göstermektedir. a) Yüksek sesle okuyabilen, sol birincil görsel kortekste hasar oluşmuş hastanınki gibi bilgi akış rotasını göstermektedir. b) Üst korpus kallasumdaki ek hasar bilginin kesintiye uğramasını ve salt afeksinin oluşmasına sebep olur.



kortekse iletilir ki burada daha sonra analiz edilir (Bu bölgeleri daha sonra tanımlayacağız). Bilgi daha sonra, sol frontal lob bulunan konuşma mekanizmalarına iletilir. Bu kişiler kelimeleri yüksek sesle okuyamazlar (Bkz. *Şekil 13.20a.*).

İkinci diyagram, Dejerine'nin hastasını göstermektedir. Korpus kallasumun ek lezyonları, yazılı metindeki görsel bilginin üst sol yarım küreye ulaşmasını nasıl engellediğine dikkat edin. Bu bilgi olmaksızın, hasta okuyamaz (Bkz. *13.20b.*).

Mao-Draayer ve Panitch (2004), salt aleksi belirtilerini gösteren multiple skleroz hastası olan bir vaka çalışmasını sunmuşlardır. Bu hasta hem sol oksipital lobun subkortikal beyaz maddesini hem de üst korpus kallasumu hasara uğratan uzun süreli lezyon sonrasında salt aleksi hastası olmuştur. Şekil 13.21'de görebileceğiniz gibi bu lezyonlar, Dejerine'nin hastalık tablosuna neden olduğunu tahmin ettiği yerlerde oluşmuştur (Bkz. *Şekil 13.21.*).

Şekil 13.20'deki bu diyagramın olabildiğince basit ve şematik olduğunu hatırlatmak gerekir. Bunlar sadece kelimeyi görme ve telaffuz etmeyi içeren yolları göstermekte ve anlamını kavramayı içeren nöral yapıları göz ardı etmektedir. Daha sonraki bölümde göreceğimiz gibi, beyin lezyonu olan hastaya ait bulgular, kelimeleri görme ve telaffuz etmenin, onları anlamadan bağımsız olarak yer aldığını göstermektedir. Böylece, diyagram basit olsa da, okuma sürecinin nöral bileşenleri hakkında bilinip bize sunulanların anlamsız olmadığı görülmektedir.

Okumanın Anlaşılmasına Doğru

Okuma, en az iki farklı süreci içermektedir: Kelimenin bir bütün olarak doğrudan tanınması ve harf harf telaffuz edilmesi. Aşina olduğumuz bir kelime gördüğümüzde, genellikle onu tanırız ve telaffuz ederiz–bu, tam kelime okuma olarak bilinen bir süreçtir (çok uzun kelimelerde, her biri birkaç harften oluşan segmentleri algılayabiliriz). Aşina olmadığımız kelimeler için kullandığımız ikinci yöntem ise, her bir harfin tanınması ve çıkaracakları seslerin bilinmesini içermektedir. Bu süreç, fonetik okuma olarak bilinir.

Kelimeleri okuma becerimize ilişkin kanıt kolaylıkla elde edilmektedir. Aslında, fonetik okumanın varlığını kendi kendinize aşağıdaki kelimeleri okuyarak da kanıtlayabilirsiniz: glab, trisk, chint.

Gördüğünüz gibi, bunlar gerçek birer kelime değil. Ancak onları telaffuz etmekte çok zorluk yaşamadığınızı düşünüyorum. Onları daha önce hiç görmediğiniz için *tanınmamış* olmanız doğaldır. Bu sebeple, kelimeyi nasıl telaffuz edeceğinizi anlamak için, bazı harflerin (veya *ch* gibi harf gruplarının) temsil ettiği sesler hakkındaki bilginizi kullanmanız gerekmektedir.

İnsanların tam kelime yöntemini kullanarak kelimeleri yüksek sesle söylemeden okuyabileceklerine ilişkin en iyi kanıt, edinilmiş disleksi (acquired dyslexia) hastaları üzerinde yürütülen çalışmalardan elde edilmiştir. *Disleksi*, "hatalı okuma" anlamına gelmektedir. *Edinilmiş disleksi* (acquired dyslexia), okumayı bilen kişilerin beyinlerinde hasar oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık, *gelişimsel disleksi*, çocukların okumayı öğrenirken ortaya çıkan okuma güçlüklerine verilen isimdir. Beyin devrelerindeki anormallikleri içerebilen gelişimsel disleksiler, daha sonraki bir bölümde tartışılmaktadır.

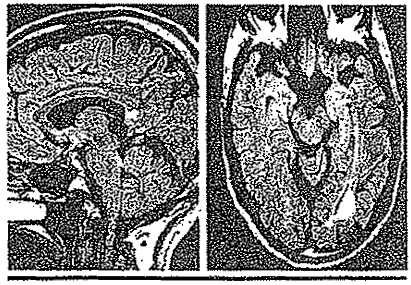
Şekil 13.22'de okuma sürecinin bazı ögeleri sunulmaktadır. Bu şema, çok karmaşık bir sürecin oldukça basitleştirilmiş halidir ancak araştırmacıların elde ettiği bazı gerçeklerin organize edilmesine yardımcı olmaktadır. Metnin anlamının anlaşılmasını değil, yalnızca kelimelerin okunması ve telaffuz edilmesi göz önünde tutulmaktadır. Aşina olduğumuz bir kelime gördüğümüzde, genellikle onu bir bütün olarak tanırız ve telaffuz ederiz. Aşina olmadığımız bir kelime veya telaffuz edilebilir olan ancak bir kelime olmayan harf bütünü gördüğümüzde, onu fonetik olarak okumaya çalışmalıyız (Bkz. *Şekil 13.22.*).

Araştırmacılar, çeşitli edinilmiş disleksi türleri bildirmiştir. Bu bölümde bunlardan 3 tanesi üzerinde duracağım: Yüzey disleksisi, fonolojik disleksi ve doğrudan disleksi. Yüzey disleksisi, tam kelime okuma bozukluğudur. *Yüzey* terimi, bu bozukluğa sahip kişilerin, metaforik olarak görünüşten daha "derin" olan kelime anlamları ile ilgili değil, genellikle kelimelerin görünüşleri ve telaffuz kuralları ile ilgili hatalar yapmalarından dolayı kullanılmaktadır.

Yüzey disleksili hastalar kelimeleri bir bütün olarak tanımakta zorluk çektikleri için, onları yüksek sesle söylemek zorundadırlar. Böylece, normal heceleme ile el *(hand)*, masa *(table)* veya çene *(chin)* gibi kelimeleri kolaylıkla okuyabilirler. Ancak, kuralsız hecelemeye sahip *sew, pint* ve *yatch* gibi kelimeleri okumakta zorlanırlar. Aslında bu kelimeleri, *sue, pinnt* ve *yatchet* şeklinde okuyabilirler. *Glab, trisk* ve *chint* gibi telaffuz

ŞEKİL 13.21

Multiple Sklerozlu Bir Hastada Salt Aleksi: Beyin hasarı Şekil 13.20(b) gösterilene karşılık gelmektedir.



Kaynak: Mac-Draayer, Y. ve Panitch, H. Multiple Sclerosis 10(6). ss. 705–707, copyright © 2004. SAGE'den izin alınarak basılmıştır.

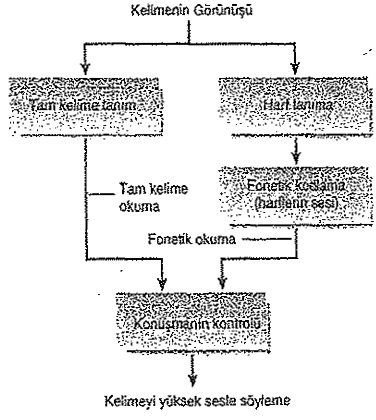
Tam kelime okuma: Aşina olduğumuz bir kelimeyi tam olarak okuma, "görüş okuması"

Fonetik okuma: Harf dizelerinin fonetik önemini kodlayarak okuma, "ses okuma"

Yüzey disleksisi: Kişinin kelimeyi fonetik şekilde okuyabildiği ancak düzenli olmayan heceli kelimeleri tam kelime okuma metodu ile okuma da güçlük yaşama ile karakterize olan okuma bozukluğu

ŞEKİL 13.22

Okuma Sürecinin Modeli: Basitleştirilmiş bu modelde, tam kelime okuma, bilinen aşina olunan kelimeler için kullanılır ve fonetik okuma da aşina olunmayan kelimeler ve glab, trisk, or chint gibi kelime olmayanlar için kullanılır.





Japonlar yazı yazarken iki karakter formu kullanır bunlardan biri fonetik ve diğeri fonetik olmayan tarzda kodlanır.

edilebilen ama bir kelime olmayan harf bütünlerini okumakta zorluk çekmezler. Yüzey disleksili kişiler, kelimelerin tamamını görünüşleri ile tanıyamazlar. Okuduklarını anlamak için kendi telaffuzlarını duymak zorundadırlar. *Pint* kelimesini okuyup da *"pinnt"* olarak telaffuz etiklerinde, bunun İngilizce bir kelime olmadığını söyleyeceklerdir (bu şekilde okunduğunda İngilizce bir kelime değildir). Kelime bir homofon üyesiyse, bir cümle kapsamında okumadan anlamaları imkânsız olacaktır. Örneğin, ek bir bilgi olmadan "pair" kelimesini duyduğunuzda, konuşmacının *pair, pear* veya *pare* kelimelerinden hangisini kastettiğini bilemezsiniz. Bu sebeple, pair kelimesini okuyan yüzey disleksili bir hasta, "...çift olabilir, elmalar ve ... veya urnaklarınızla yaptığınız bir şey olabilir" diyebilir (Gurd ve Marshall, 1993, s. 594). (Bkz. *Şekil 13.23.*).

Fonolojik disleksi semptomları ise yüzey disleksisinin tam tersidir: Bu bozukluğa sahip kişiler, tam kelime okuma yöntemi ile okuyabilir ancak kelimeleri yüksek sesle söyleyemez. Bu sebeple, aşina oldukları kelimeleri okumakta zorluk çekmezler ancak aşina olmadıkları kelimeleri veya telaffuz edilebilen ama kelime olmayan harf bütünlerini nasıl okuyacakları konusunda çok zorluk çekerler (Beauvois ve Dérouesné, 1979; Dérouesné ve Beauvois, 1979). (Bu bağlamda, fonoloji –"ses yasaları" olarak tercüme edilebilir– harfler ve onların temsil ettiği sesler arasındaki ilişkidir.) Fonolojik disleksili kişiler, beyin hasarı gerçekleşmeden önce iyi bir kelime haznesine sahip olduğu takdirde, çok iyi birer okuyucu olabilirler.

Fonolojik disleksi, tam kelime okuma ve fonolojik okumanın farklı beyin mekanizmalarını içerdiği konusunda ilave kanıt sağlamaktadır. Henüz öğrenmediğimiz kelimeleri veya kelime olmayan harf bütünlerini okumamızın tek yolu olan fonolojik okuma, kelimenin ses olarak bir şekilde deşifre edilmesini içermektedir. Tabii ki, İngilizcenin fonolojik olarak okunması, bazı seslerin iki harfli diziler olarak yazılmasından (*th* veya *sh* gibi) ve bir kelimenin sonuna e harfinin eklenmesinin ünlü uyumunu uzatmasından (*can*'in *cane* olması) dolayı, tek harf ile elde edilen sesin deşifre edilmesinden daha fazlasını gerektirmektedir (Bkz. *Şekil 13.24.*).

Japon dili, fonetik ve tam kelime okuma arasında ilginç bir farklılık sunmaktadır. Japon dilinde iki tür yazılı sembol kullanılmaktadır. *Kanji* sembolleri, Çin dilinden gelen piktograflardır (her ne kadar bunlar Japonca kelimeler olarak telaffuz edilseler de). Bu sebeple, görsel sembol olarak kavramları temsil etmekte ancak telaffuzları için bir kılavuz oluşturmamaktadır. Böylece, Kanji sembolleri ile ifade edilen kelimelerin okunması tam kelime okumaya eşdeğerdir. Kana sembolleri, hecelerin fonetik karşılıklarıdır. Bu sebeple akustik bilgileri kodlarlar. Bu semboller genellikle yabancı kelimeleri veya Kanji sembolleri ile ifade edildiğinde ortalama bir okuyucunun tanıma ihtimali düşük olan Japonca kelimeleri temsil etmek için kullanılmaktadır. Kana sembolleri ile ifade edilen kelimelerin okunması fonetiktir.

Lokalize beyin hasarı gören Japonlar üzerinde yürütülen çalışmalar, kana ve kanji sembollerinin okunmasının farklı beyin mekanizmalarını içerdiğini göstermiştir (Iwata, 1984; Sakurai ve ark., 1994; Sakurai, Ichikawa ve Mannen, 2001). Kanji sembollerinin okunmasında yaşanan zorluk, bir çeşit yüzey disleksisi, Kana sembollerinin okunmasında yaşanan zorluk ise bir tür fonolojik disleksidir. Bu iki tip okumada hangi bölgeler görev almaktadır?

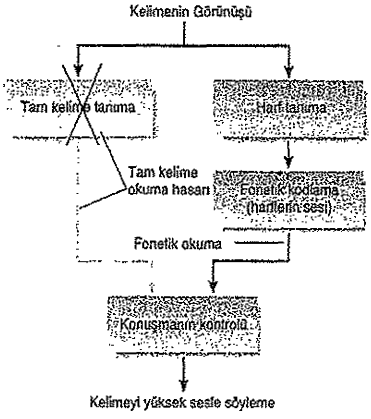
İngilizce, Çince ve Japonca okuma yapan kişiler üzerinde yürütülen lezyon ve işlevsel görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, tam kelime okumasının, görsel sistemin temporal lobun tabanında bulunan iğsi kıvrıma (fusiform gyrus) ventral (karın kısmına doğru) akışını takip ettiğini ortaya koymaktadır. Örneğin,

Fonolojik disleksi: Kişinin bildiği kelimeyi okuyabilmesi ancak bilmediği kelimeyi okumada sorun yaşaması ya da kelime olmayanları telaffuz edememesi ile karakterize olan okuma bozukluğu.

Görsel kelime oluşturma alanı (VWFA): Tam kelime tanımada önemli rol oynayan temporal lobun zemininde olan iğsi kıvrımların olduğu bölge.

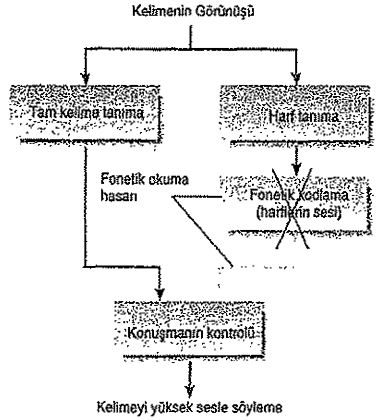
ŞEKİL 13.23

Yüzey disleksisi: Bu hipotetik örnekte tam okuma zarar görmüş sadece fonetik okuma kalmıştır.



ŞEKİL 13.24

Fonolojik disleksisi: Bu hipotetik örnekte fonetik okuma zarar görmüş sadece tam okuma kalmıştır.



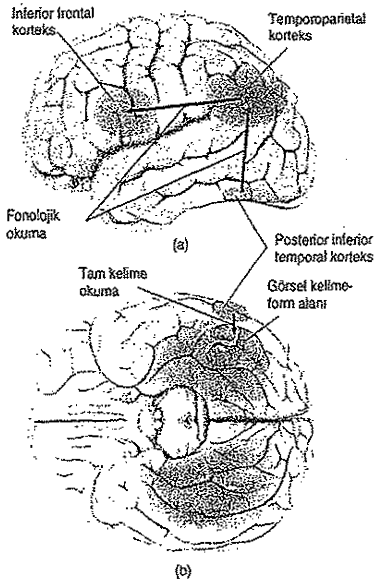
Thuy ve ark. (2004) ve Liu ve ark. (2008) tarafından gerçekleştirilen işlevsel görüntüleme çalışmalarında, Kanji kelimelerinin veya Çin karakterlerinin okunmasının (tam kelime okuma) sol iğsi kıvrıma aktive ettiği görülmüştür. Bu bölge, görsel kelime oluşturma alanı (VWFA) olarak bilinmektedir. Bölüm 6'da gördüğümüz gibi, bu bölge aynı zamanda, ayırt etmek için uzmanlık gereken cisimlerin (tam kelimeler veya Kanji sembollerinin tanınması kesinlikle uzmanlık gerektirir) ve yüzlerin tanınmasında da görev almaktadır. Fonolojik okumanın, altparietal lob ve üst temporal lobun kesiştiği bölgenin çevresindeki (temporoparietal korteks) dorsal akışı izlediği ve sonrasında bu bölgeden alt frontal kortekse giden (Broca alanını da içerir) bir fiber demeti izlediği görülmüştür (Sakurai ve ark., 2000; Jobard, Crivello, ve Tzourio-Mazoyer, 2003; Thuy ve ark. 2004; Tan ve ark. 2005). Fonolojik okumanın Broca alanını içerdiği gerçeği, bunun aslında artikülâsyonu içerebileceğini de (yani, kelimeleri kafamızda "duyarak" değil, onları kendi kendimize sessizce telaffuz ettiğimizi hissederek okuduğumuzu) ileri sürmektedir. Kelimeler tanımlandıktan sonra –herhangi bir yolla– anlamlarına erişilmesi gerekmektedir. Bu da kelimenin anlamını tanıma, gramer yapısı ve semantiği içeren beyin bölgelerinin iki yolda birleşmesi anlamına gelir (Bkz. *Şekil 13.25.*).

VWFA'nın rolünü düşünelim. Belirgin şekilde, görsel çağrışımsal korteksin bazı parçaları yazılı kelimeleri içermelidir. 6. bölümden hatırlayacağınız gibi görsel agnozi (duyu organları sağlam olduğu halde, "duyusal yetmezlik" sonucu tanıma yeteneğinin ya da duygusunun kaybolması*), algısal bir bozukluktur. Bu kişiler görsel çağrışımsal kortekstaki iki taraflı hasarla, nesneleri görerek tanıyamazlar. Ancak görsel agnozi olan kişiler halen okuyabilir; bu da nesneleri ve kelimeleri algısal olarak analiz edebildiklerini en azından bazı farklı beyin mekanizmalarını kapsayan şekilde kullandıklarını gösterir. Bu gerçek hem ilginçtir hem de bir bulmacadır. Kesinlikle, okuma becerisi insan beyninin gelişimini şeklinde olamaz çünkü yazma sadece birkaç bin yıl kadar eskidir ve çok yakın zamanlara kadar dünya nüfusunun büyük bir çoğunluğu okuma-yazma bilmiyordu. Okuma ve nesne tanıma, şüphesiz ki yazının icadından çok uzun süre öncesinde bile var olan beyin mekanizmalarını kullanır. Ancak yüzleri görme gibi deneyim, sağ yarım küredeki fuziform (iğsi) yüz alanının gelişimini etkiler, bunlar beynin sol yarım küresinin iğsi korteksinde bulunur, kelime okumak için bir öğrenme deneyimi

* Çevirmenin açıklaması

ŞEKİL 13.25

Fonolojik ve Tam Okuma: Şematik diyagram, beynin a) fonolojik okuma ve b) tam kelime okuma bölgelerini göstermektedir.



şüphesiz görsel kelime form alanının gelişimini etkiler, bu etki muhtemelen tesadüf değildir (McCandliss, Cohen ve Dehaene, 2003).

Sağ yarım kürenin fuziform (iğsi) yüz alanı, iki insanın yüzü birbirine çok benzer olsa bile insanların gözlerinin, burunlarının, dudaklarının ve yüzlerinin diğer özelliklerinin eşsiz konfigürasyonlarını hızla tanıma becerisine sahiptir. Örneğin, tek yumurta ikizlerinin aileleri ve yakın arkadaşları bir bakışta ikizlerden hangisine bakmakta olduklarını fark edebilmektedirler. Benzer şekilde, sol yarım kürenin VWFA'sı, bir kelime başka bir kelimeye çok yakın olsa bile o kelimeyi tanıyabilir (Bkz. *Şekil 13.26.*). Aynı zamanda, farklı *yazı şekilleriyle,* farklı puntolarla veya BÜYÜK HARFLERLE yazılan yazıları hızla tanıyabilir. Bu da, VWFA'nın farklı şekillere sahip tam kelimeleri tanıyabileceği anlamına gelmektedir (örn. chair ve CHAIR aynı şekilde görünmemektedir). Tecrübeli bir okuyucunun üç harfli kelimelerle altı harfli kelimeleri okuması için gereken süre aynıdır (Nazir, Jacobs ve O'Regan, 1998). Bu da, tam kelime okuma sürecinin, tıpkı sağ fusiform kortekstеki yüz tanıma sürecindeki yüz tanınmadan önce yüzdeki her özelliğin tek tek tanınmasının gerekmediği gibi, harfleri tek tek tanımak zorunda olmadığını göstermektedir. Bunun yerine, çeşitli harfleri ve bunların birbirlerine göre konumlarını tanımlamaktayız.

Vinckier ve ark. (2007) tarafından yürütülen bir işlevsel görüntüleme çalışmasında, beynin tam kelimeleri tanıma mekanizması incelenmiştir. Fakat ilk önce, bu konu hakkında bazı tanımlar yapılması gerekmektedir. *Bigram,* iki harften oluşan bir dizidir. *Sık bigramlar,* bir dilde sıkça karşılaşılan iki harfli dizilerdir. Örneğin, SH bigramı İngilizce'de çok kullanılmaktadır. Buna karşın, LQ *sık kullanılmayan* bir bigramdır. Kuadrigramlar ise, dört harfli dizilerdir ve sık veya sık olmayan olarak sınıflandırılabilirler. Şimdi çalışmaya dönelim. Vinckier ve arkadaşları, erişkin okuyuculardan aşağıdaki uyaranlara göz atmalarını istemiştir: (1) Yanlış font dizileri (anlamsız harf benzeri semboller); (2) Sık kullanılmayan harf dizileri; (3) Sık kullanılmayan bigramlar içeren diziler; (4) Sık kullanılan bigramlar içeren diziler; (5) Sık kullanılan kuadrigramlar içeren diziler ve (6) Gerçek kelimeler (bu uyarıcılara örnekler için Bkz. *Şekil 13.27.*).

İşlevsel görüntüleme sonucunda, beynin bazı bölgelerinin harf benzeri semboller dahil tüm görsel uyaranlar ileaktive edildiği, bazılarının ise harflerle aktive edildiği ancak sembollerle aktive edilmediği ve bazı bölümlerin de gerçek kelimelerle aktive edildiği görülmüştür. Sol anterior fusiform korteksi kapsayan en seçici bölge, sadece gerçek

Doğrudan disleksi: Beyin hasarının oluşturduğu, kişinin kelimeleri anlamaksızın yüksek sesle okuyabildiği konuşma bozukluğudur.

ŞEKİL 13.26

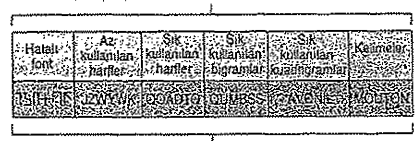
Yazılı Kelimelerdeki İnce Farklılıklar: Arapça, Hintçe ve Mandarince okuyamazsanız, muhtemelen küçük farklılıkları bulmak için dikkatli bir şekilde bu sözleri incelemeniz gerekecektir. Ancak İngiliz okurlar gibi "car" ve "ear" kelimelerinin hemen fark edebilirsiniz.

İngilizce	Arapça	Hintçe	Mandarince
arabalar kulaklar	زمان زمان	आज आजा	夫 天
	nar zaman/dönem	bugün gelmek	adam gökyüzü

Uyarlanan kaynak: Devlin, J. T., Jamison, H. L., Gonnerman, L. M. ve Matthews, P. M. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2006, 18, 911–922.

ŞEKİL 13.27

Kelime Tanıma Testine Kullanılan Uyarıcı: Bu uyarıcı Vinckier ve ark. (2007)'nın deneyinde kullanılan örneklerdir. Mouton, "koyun" anlamında kullanılan Fransızca bir kelimedir (Bu deney Fransa'da gerçekleştirilmiştir.).



kelimeler ile aktive olur. Aslında Şekil 13.28, sol oksipital ve temporal lob zemini boyunca sembolden tam kelimeye kadar üst ve sonraki seçicilik oranının taranmış halini göstermektedir. İkinci, daha küçük olan, oran (gradient) Broca alanındadır. Muhtemelen bu oran (gradient), katılımcıların gördüğü uyarıcının sunulmasıyla fonetik okumayı– seslerin kodlanmasını temsil etti. Broca alanında harf benzeri semboller (kırmızı ile gösterilen) çok az aktivite üretmiştir. Bu manalı gelmektedir çünkü bu sembolleri telaffuz edecek yol yoktur (Bkz. *Şekil 13.28.*).

ŞEKİL 13.28

VWFA'da Kelime Tanıma: Bu tarama, beynin harf benzeri semboller, sık kullanılmayan harf dizileri, bigramlar, kuadrigramlar ve gerçek kelimeleri seçen bölümlerini göstermektedir. tepki gradientleri VWFA (görsel kelime-form alanı) ve Broca alanında görülmektedir.

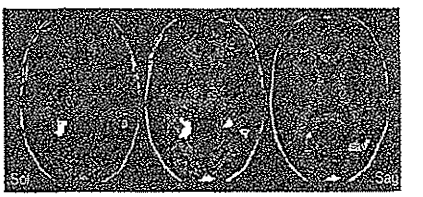


Neuron, 55, Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A. ve ark. Hierarchical Coding of Letter Strings in the Ventral Stream: Dissectingthe Inner Organization of the Visual Word-Form System, 143–156, Copyright 2007, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

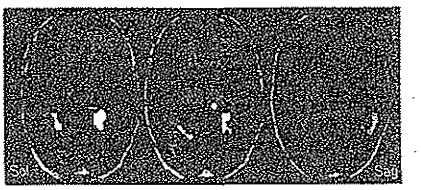
Birçok çalışmada, VWFA'nın hasarının yüzey disleksi oluşturduğunu bulunmuştur. Bu, tam kelime okumanın bozulması anlamına gelmektedir. Gaillard ve ark. (2006) araştırmalarında, sol fusiform korteksin gerçekten bu bölgeyi içeren bölge olduğunu kanıtlayan bir denekten alınan fMRI ve lezyon kanıtlarını kombine etmiştir. Şiddetli bir nöbet bozukluğu olan bir hasta, nöbet odağının kaldırılması için operasyon yapılmasını istemiştir. Ameliyat öncesinde hastanın beyin analizi yapılırken yazılan kelimeleri, yüzlerin resimlerini, evleri ve aletleri görmüştür. Nöbet odağının yerleştiği yerin okumada kritik bir rol oynadığı hakkında hasta uyarılmıştır ama semptomlar o kadar ciddi boyuttadır ki hasta operasyonu tercih etmiştir. Beklenildiği gibi, ameliyat tam kelime okuma bozukluğu yaratmıştır. Yapısal ve fonksiyonel görüntülemenin kombinasyonu, lezyonun –oldukça küçük– fusiform kıvrımlarına, VWFA bölgesine yerleştiğini göstermektedir (Bkz. *Şekil 13.29.*).

ŞEKİL 13.29

VWFA Lezyonlarının Etkileri: Bu tarama, VWFA'nın küçük bir operasyonundan öncesinde ve sonrasında beynin kelimeleri, yüzleri, evleri ve aletleri tanımaya ilişkin tepkilerini göstermektedir. Kelimelere tepkinin (koyu mavi ile gösterilen) kaybolduğu ancak yüzlere, evlere ve aletlere tepkiler devam etmektedir. Bu lezyon yeşil oklar ile gösterilmektedir.



Operasyondan önce



Operasyondan sonra

Evler ■ Kelimeler · Yüzler ■ Araçlar ■ Lezyon

Neuron, 50, Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P. Direct Intracranial, fMRI, and Lesion Evidence for the Causal Role of Left Inferotemporal Cortex in Reading, 191–204, Copyright 2006, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

Fonolojik okumada durum nedir? Daha önce bahsettiğim gibi Thuy ve ark. (2004) fonolojik okumanın, sol temporoparietal korteksin ve Broca alanının aktive ettiğini bulmuşlardır. 35 nöro-görüntüleme çalışmasının meta analizinin yapıldığı çalışmada Jobard, Crivello ve Tzourio-Mazoyer (2003), fonolojik okumanın sol temporoparietal bölgenin ve Broca alanının aktive ettiğini bulmuşlardır.

Bu bölümde daha öncede gördüğümüz gibi, konuşulan kelimenin tanınması, onun anlaşılmasından farklı bir şeydir. Örneğin, transkortikal duyusal afazisi olan hastalar, duydukları ya da söyledikleri şeyleri anladıklarına dair bir işaret vermeseler de, söylenenleri tekrar edebilirler. Bu okuma için de geçerlidir. Doğrudan disleksi, transkortikal duyusal afaziye benzer tek fark sorudaki kelime yazılır, konuşulmaz (Schwartz, Marin, ve Saffran, 1979; Lytton ve Brust, 1989; Gerhand, 2001). Doğrudan disleksisi olan hastalar, *kelimenin anlamını bilmeseler* bile yüksek sesle okuyabilirler. Sol frontal ve temporal lobları hasara uğratan atakların sürmesinden sonra, Lytton ve Brust'un hastaları sözel iletişim yeteneklerini kaybetmiş; konuşmaları manasız hale gelmiş ve ona söylenenleri anlayamamıştır. Ancak tanıdığı, aşina olduğu kelimeleri okuyabilmiştir. Kelime olmayan ancak telaffuz edilenleri okuyamamış, fonoetik okuma becerisini kaybetmiştir. Tamamen anlama bozukluğu oluşmuş gibi görünmektedir. Araştırmacılar hastaya bir kelime ve resim gösterdiğinde; kelime ile uyumlu olanı doğru okurken, resim ile ilgili olan hakkında bir fikri olmamıştır. Gerhand'ın hastası da benzer

bozukluk örüntüleri göstermiştir, farkı bu hasta fonetik olarak okuyabiliyordu. Kelime olmayan telaffuz edilebilenleri yüksek sesle söyleyebiliyordu. Bu bulgular, fonetik okuma ve tam kelime okumadan sorumlu olan beyin bölgelerinin, birbirinden bağımsız şekilde konuşmadan sorumlu olan beyin bölgeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Yazmanın Anlaşılmasına Doğru

Yazmanın şekillenmesi cümlelerin uygun dilbilgisi yapıları ile birlikte kullanılmış olan sözcüklerin bilgisine dayanır. Bu yüzden, eğer bir hasta konuşma ile kendini ifade edemezse, yazım bozuklukları (disgrafi) görmek bizi şaşırtmamalı. Ayrıca çoğu disleksi, disgrafi ile ilişkilidir.

Yazma bozukluklarının bir başka çeşidi, harfleri ve kelimeleri oluşturmak için kalem hareketlerini yönlendiren motor kontrollerin zorluklarını içerir. Araştırmacılar, bu kategoriye düşen yazma bozukluklarını şaşırtıcı şekilde özel tiplerini anlattı. Örneğin, bazı hastalar sayıları yazarken harfleri yazamaz, bazıları büyük harfleri yazarken küçük harfleri yazamaz, bazıları ise ünsüz harfleri yazarken ünlü harfleri yazamaz, bazıları el yazısını yapabilirken büyük harfleri yazamaz, bazısı harfleri normal yazabilirken, bunları sayfada bir düzen içine oturtamaz (Cubelli, 1991; Alexander, Fischer ve Friedman, 1992; Margolin ve Goodman-Schulman, 1992; Silveri, 1996).

Birçok beyin bölgesi yazma işlemini içerir. Mesela, çeşitli afazi üreten beyin hasarı, konuşmada yarattığı etkiler gibi yazma işleminde de benzer bozukluklar yaratabilir. Yazma motor hareketlerinin organizasyonu, beyin arka lob çeperinde ve beyincik korteksini kapsar. Bu bölgeler (ve tabi ki birincil motor korteksi), insan yazma durumuna geçince aktif olur ve bu bölgeye verilen hasarlar yazmaya zarar verir (Otsuki ve ark. 1999; Katanoda, Yoshikawa ve Sugishita, 2001; Menon ve Desmond, 2001). Rijntjes ve ark. (1999) tarafından yapılan fonksiyonel resim çalışmasında işaret parmağıyla veya başparmaklarıyla imza atan insanlar üzerinde çalışıldı. İki durumda da el hareketlerini kontrol eden beyincik korteksi çok aktif olmuştur. Bu buluş, bizim kompleks hareket serileri yapmayı öğrendiğimizde, motor korteks tarafından kontrol edilen vücut parçaları ile ilgili bilgilerin bu bölgelerde saklandığını ancak bu bilginin vücudun diğer parçalarının benzer hareketlerinin kontrolünde kullanılabileceğini göstermektedir.

Yazma bozukluğunun daha basit bir türü, parmak hareketlerinin doğru yapılması ile ilgili sorunlarının tersine kelimeleri heceleme yeteneğindeki problemler içerir. Bu bölümün geri kalanını bu tip bozukluğa ayıracağım. Okuma, yazma(ya da daha spesifik, heceleme), birden fazla metodu içerir. Birincisi, duyma ile alakalıdır. Çocuklar, dil yetenekleri kazanıldığı zaman, önce kelimelerin ses yapısını öğrenirler, sonra onları söylemeyi, ardından onları okumayı, en son yazmayı öğrenirler. Şüphesiz ki, yazma ve okuma ağırlıklı olarak erken öğrenilen yeteneklerdir. Örneğin, birçok kelimeyi yazmak için, o sesi kafamızda duymamız lazım ki onları ses olarak çıkarabilelim. Eğer bunu kendinize kanıtlamak isterseniz "antidisestablishmentarianis oksipitotemporal" gibi bir kelimeyi ezbere söyleyin ve kendi kendinize söylemeden bunu yapıp-yapamayacağınızı görün. Ezbere bildiğiniz bir şarkıyı içinizden söylemeye çalışırken, yazma da duraklamaların meydan geleceğini göreceksiniz.

Yazmanın ikinci bir yolu, görsel zihinsel bir resmi kopyalamak gibi bir kelimenin ayrılmış resimlerini içerir. Bir kelimenin resmedilişini, nasıl heceleneceğini ezberlerken bazı insanlar fonolojik hecelemede iyi olmadıklarını ve kelimeyi doğru hecelemek için yazmaları gerektiğini fark ettiniz mi? Bu metot açıkça görsel hafızayı içerir, akustik hafızayı değil.

Fonolojik disgrafi: Kişinin kelimelerin seslerini duyamadığı ve onları fonetik olarak yazamadığı yazma bozukluğu.

Nörolojik kanıt, bu spekülasyonları destekler. Beyin hasarı, bu metotların ilkini, fonetik yazıyı, bozabilir. Bu bozukluk, **fonolojik disgrafi** olarak adlandırılır

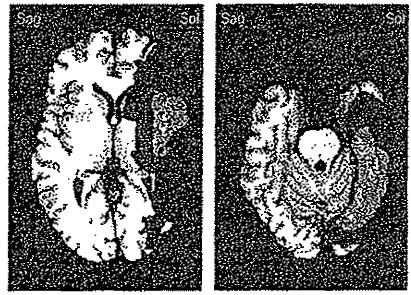
(Shallice, 1981). (Disgrafi, yazma kusurudur, disleksi sadece okuma bozukluğudur). Bu bozukluklara sahip insanlar, sözcükleri çıkaramaz ve fonetik yönden yazamaz. Böylece, onlar okuma kısmında da bahsedildiği gibi, aşina olmadıkları sözcükleri veya telaffuz edilebilir kelime olmayanları yazamazlar. Ancak bu hastalar aşina sözcükleri görsel olarak hayal edebilir ve onları yazabilirler. Fonolojik disgrafi, beynin fonetik süreci ve fonetik artikülasyon kısımlarını içeren beyin bölgesinin hasarı ile ortaya çıkar. Broca bölgesinin hasarı, ön merkez kıvrım ve insula bu bozukluğa sebep olur ve fonolojik heceleme görevi bu bölgeyi aktive eder (Omura ve ark., 2004; Henry ve ark., 2007).

Ortografik disgrafi, fonolojik disgrafinin tam tersidir: Görsel tabanlı yazma bozukluğudur. Ortografik disgrafisi olan insanlar, sadece kelimeleri söyleyebilir, böylece, "care", "tree" gibi düzenli kelimeleri heceleyebilirler ve onları telaffuz edilebilir, mantıksız kelimeleri yazabilirler. Fakat düzensiz kelimeleri (örneğin half ya da busy) gibi kelimeleri hecelemede sıkıntı yaşarlar (Beauvois ve Dérouesné, 1981) ve haff veya bizzy olarak yazabilirler. Ortografik disgrafi (fonolojik yazma bozukluğu), tıpkı yüzey disleksisi gibi, temporal lobun tabanındaki VWFA bölgesinin hasarı ile meydana gelir (Henry ve ark., 2007).

Şekil 13.30 fonolojik ve ortografik disgrafiye sebep olan beyin hasarını göstermektedir (Bkz. *Şekil 13.30.*).

ŞEKİL 13.30

Fonolojik Disgrafi ve Ortografik Disgrafi: Bu tarama, a) fonolojik disgrafisi olan 13 hastanın ve b) ortografik disgrafi olan sekiz hastanın lezyonlarının örtüşümlerini göstermektedir. En yüksek örtüşümlerin olduğu alanlar kırmızı, en düşük örtüşümlerin olduğu alanlar ise pembe ile gösterilmiştir. Fonolojik disgrafi, Broca alanının hasara uğraması sonucu, ortografik disgrafi ise VWFA üzerinde sol fusiform kıvrımlarının hasara uğraması sonucu oluşmaktadır.



(a) (b)

Brain and Language, 100, Henry, M. L., Beeson, P. M., Stark, A. J. ve Rapcsak, S. Z., The Role of Left Perisylvian Cortical Regions in Spelling, 44–52, Copyright 2007, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

Okuma kısmında gördüğümüz gibi, bazı hastalar (doğrudan disleksi olanlar) yüksek sesle neyi okuyor olduğunu anlamadan okuyabilir. Benzer şekilde bazı hastalar, dikte edilen sözcükleri anlayamasa bile yazabilirler (Roeltgen, Rothi ve Heilman, 1986; Lesser, 1989). Bu hastalar tabii ki, yazmak yoluyla iletişim kuramazlar-çünkü düşüncelerini sözcüklere çeviremezler (Aslında bu hastaların çoğu yaygın beyin hasarlarına maruz kaldıklarından, düşünce süreçleri ciddi şekilde hasara uğramıştır). Bu hastaların bir kısmı kelime olmayan sesleri heceleyerek telaffuz edilebilirler ki bu durum onların kelimeleri içlerinden fonotik olarak heceleyebilme becerilerini gösterir. Roeltgen ve ark. (1986) bu bozukluğu *semantik agrafi* diye adlandırsa da direk disleksi ile paralellik gösterdiği için *doğrudan disgrafi* demek daha uygun olacaktır.

Gelişimsel Disleksiler

Bazı çocuklar, zeki olmalarına rağmen okumayı öğrenmede güçlük çekerler ve akıcı okuyamazlar. **Gelişimsel disleksi** diye adlandırılan spesifik dil öğrenme bozuklukları, ailelerde meydana gelen kalıtsal bileşenlerin olduğunu düşündüren kanıtlara sahiptir. Tek yumurta ikizlerin uyumu % 84 ile % 100 arasındayken bu uyum ayrı yumurta ikizlerinde % 20 ile % 35 arasında değişmektedir (Démonet, Taylor ve Chaix, 2004). İlişkili çalışmalar, 1, 2, 3, 6, 15 ve 18. Kromozomların, bu bozukluğa neden olan genlere sahip olduğunu savunur (Deffenbacher ve ark., 2004).

Öncesinde gördüğümüz gibi, yazım dili ile ilgili son buluşlardaki gerçek, doğal seçimin bize yazılı dile yorumlayacak roldeki beyin mekanizmalarını sunmadığını göstermektedir. Bu yüzdendir ki gelişimsel disleksinin sadece okuma eksiklikleri içerdiğini beklememeliyiz. Gerçekte araştırmacılar, direk olarak okuma eksikliklerini içermeyen pek çok dil bozukları bulmuşlardır. Tek yaygın bozukluk,

Ortografik disgrafi: Yazma bozukluğu olan kişi kelimeleri düzenli olarak heceleyebilir ancak düzensiz olanları heceleyemez.

Gelişimsel disleksi: Normal zekâ ve algılama yeteneği olmasına karşın okuma güçlüğü olan bir kişinin sorunu; genetik kökeninden, doğum öncesi ve doğum sonrası etkenlerden kaynaklanabilir.

fonolojik farkındalıktır. Yani gelişimsel disleksisi olan hastalar, duydukları sesleri harmanlamada ve yeniden düzenlemede zorluklar yaşarlar (Eden ve Zeffiro, 1998). Örneğin, "cat" sözcüğünü bir harfini eksik "at" olarak söylediğimizde, bunun farkına varamazlar. Ayrıca ses sıralarının düzenini ayırt etmekte güçlük çekerler (Helenius, Uutela ve Hari, 1999). Bu tür problemlerin, fonotik okuma becerisi ile tamir edileceği beklenilebilmektedir. Disleksili çocuklar, aynı zamanda, yazmada da güçlük yaşarlar. Heceleme hatası yaparlar, harflerin boşluklarını düzenlemede başarısız olurlar, harf adarlar ve yazmalarında çok az bir gramatik gelişim gösterirler (Habib, 2000).

Gelişimsel disleksi, heterojen ve karmaşık özellikleri barındırırlar. Gelişimsel disleksi için, şüphesiz birden fazla neden sayılabilir. Ancak birçok çalışma, gelişimsel disleksisi olan insanlarda görülen bozuklukların doğasını yakından incelemiş ve en yaygın olarak fonolojik bozuklukların görüldüğünü bulmuşlardır. Örneğin, Ramus ve ark. (2003), 16 disleksili ile yapılan çalışmada hepsinin fonolojik bozukluğa sahip oldukları bulunmuştur. Bu hastaların 10'u, işitsel bozukluğa, 4'ü motor bozukluğuna ve 2'si de görsel bozukluğa sahiptirler. Bu bozukluklar –özellikle işitsel kusurlar- insanların okuma güçlüklerinin ağırlaştırmaktadır ancak bu güçlüğün oluşmasında tamamen sorumlu değillerdir. Bu kişilerin beşi, sadece fonolojik kusurlara sahiptirler ve bu bozukluklar, okuma becerilerinin karışması için yeterlidir.

Fonksiyonel görüntülerden elde edilen bazı kanıtlar, yazılı bilgi disleksi sürecinin beyninin, daha yetkin okuyuculardan farklı olduğunu göstermektedir (Shaywitz ve ark., 2002; Hoeft ve ark., 2007). Bu tarama VWFA'nın düşen aktivasyonuyla sol temporoparietal ve oksipital-temporal korteksi göstermektedir. Aynı zamanda, Broca alanını kapsayan sol alt frontal korteksin aktivasyon artışı da gösterilmektedir. Broca alanının aktivasyonu, muhtemelen okumayı kapsayan beyin bölgesinin daha üstündeki bölgenin zayıf fonksiyonundan alınan tamamlanmamış bilginin kodunun çözümlenme çabasını yansıtmaktadır.

İngilizce'nin de içinde bulunduğu pek çok dil, hem düzenli, hem de düzensiz fiilleri içermektedir. Örneğin, *cough, rough, bough,* and *through.* Bu kelimelerin nasıl telaffuz edileceğine dair bir fonetik kural olmadığından dolayı, İngilizce öğrenenler bunları ezberlemek zorunda kalmaktadırlar. Aslında, İngilizcede bulunan 40 ses neredeyse 1120 farklı yolla hecelenebilmektedir. Tam tersine İtalyanca daha fazla düzenli fiile sahiptir ve bu dil 25 farklı sesi içerirken, bu sesler kelimelerin kombinasyonları ile 33 farklı şekilde yazılabilir (Helmuth, 2001). Paulesu ve ark. (2001), gelişimsel disleksinin İtalyanca konuşanlar arasında oldukça nadir ve İngilizce ve Fransızca (düzenli olmayan fiilleri içeren diğer dillerde) konuşanlarda ise daha yaygın olduğunu bulmuşlardır. Paulesu ve ark., Disleksi hikayesi olan İtalyan, Fransız ve İngiliz öğrenciler ile çalışmışlardır. İtalyan disleksileri bulmak oldukça zor olmuştur ve İtalyanlarda, bu bozuklar, diğerlerinden daha az ciddidir. Ancak, fonksiyonel görüntüleme incelendiğinde, her üç gruptan okumaları istenmiş, hepsinin sol oksipitotemporal korteklerinde aktivasyonlarında azalış görülmüştür tıpkı Shaywitz ve ark.'nın (2002) tanımladığı benzer lezyonlar gibi.

Paulesu ve ark. (2001) disleksiye sebep olan beyin anomalilerinin, üç ülkede yapılan çalışmalarda aynı olduğunu bulmuşlardır ancak İtalyanca yazılımın daha düzenli olmasından dolayı İtalyanca öğrenme ve yazmada potansiyel disleksi ihtimali daha azalmaktadır. Bu arada, İspanyolca, Fince, Çekçe ve Japonca gibi diller, disleksi-eğilimli (dyslexia-friendly) dillerdir. Bu konuda çalışan araştırmacılardan biri Chris D. Frith, Japonya'da yaşayan bir Avustralyalı erkek çocuk ile çalışmıştır. Çocuk, Japonca okumayı normal şekilde öğrenmiş ancak İngilizcede disleksi yaşamıştır (Recer, 2001). Eğer İngilizcedeki kelimenin hecelenişi/yazılışı düzenli ise (örneğin *friend* yerine *frend, freight* yerine *frate, cough* yerine *coff*), bu sistemde disleksi geliştiren birçok çocuk daha iyi bir okuyucu olma yönünde gelişeceklerdir. Şu anda, daha yakın gelecekte ne olacağını göremiyorum.

Ara Özet

Okuma ve Yazma Bozuklukları

Beyin hasarı, okuma ve yazma bozuklukları üretir. Salt aleksiye, sağ görsel alanda körlük yaratan lezyonlar sebep olur ve bu posterior korpus kallosumun iğ iplikçiklerini tahrip eder.

Geçen otuz-kırk yıl içinde gerçekleştirilen araştırmalar, kazanılmış okuma bozukluklarının (disleksiler) birkaç kategoride incelenebileceğini ve bu bozukluklarla ilgili çalışmaların, nöropsikologlara ve kognitif psikologlara düşündürücü bilgi ile birlikte okumayı içeren beyin mekanizmasını anlamaya yardımcı olacak bilgi sağlayacağını keşfetmişlerdir. Kelimelerin yazılımı analizinde, sol posterior alt temporal korteksten başladığı anlaşılmaktadır. Daha sonra fonolojik bilgi, temporal korteks ve Broca alanı tarafından analiz edilmekte, öte yandan kelime-formu bilgisi de fusiform korteksinde bulunan görsel kelime formu tarafından analiz edilmektedir. Yüzey disleksi, tüm kelimeyi tam okuma becerisinin kaybıdır. Fonolojik disleksi, fonetik olarak okuma becerisinin kaybıdır.

Japon insanlarının Kana'yı okuma (fonetik) ve kanji sembolünü okuması (resim grafisi), fonetik ve tam kelime okuma ile eşittir ve farklı beyin bölgelerine hasar vererek iki tür okumayı da sekteye uğratır. Doğrudan disleksi, transkortikal duyusal afazi ile benzerdir. Bu hastalar kelimeleri yüksek sesle okuyabilirler ama okuduklarını anlayamazlar. Bazıları gerçek kelimeleri ve kelime olmayan ancak telaffuz edilebilenleri okuyabileler. Böylece hem fonetik ve tüm sözcük okuma korunabilir.

Beyin hasarı sonucunda kişilerde harflerden farklı formlar üretebilme becerilerini- ya da özellikle harf ya da büyük veya küçük harf veya ünlüler gibi harfleri tahrip ederek yazma becerisini hasara uğrayabilir. Parietal korteksin sırt bölümü, harfleri üreten hareketlerin biliamesinde en önemli kritik bölge gibi görünmektedir. Diğer kusurlar, kelimenin hecelenmesini kapsar. Biz normal olarak kelimeleri hecelemede farklı stratejileri kullanırız: Fonetik (kelimenin sesini çıkarma) ve görsel (kâğıtta nasıl göründüğünü hatırlama). Disgrafinin iki türü -fonolojik ve ortografik- sırasıyla fonetik ve görsel stratejileri yerine getirmede sorunları yansıtır. Bu iki bozukluğun varlığı, yazma sürecinin içinde olduğu birçok farklı beyin mekanizmalarını işaret etmektedir. Ayrıca bazı hastalar doğrudan disleksiye paralel bir bozukluğa da sahiptirler. Bu hastalar, artık anlayamadıkları kelimeleri yazabilirler.

Gelişimsel disleksi, kalıtsal bir durumdur. Dil gelişiminde rol oynayan beyin bölümlerinin anormal gelişimini içerir. Çoğu gelişimsel disleksili, fonolojik süreçlerde – yazılı kelimeler kadar konuşulan kelimelerde- güçlük yaşarlar. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, VWFA'nın aktivasyonunun azalışı, sol oksipitotemporal ve temporoparietal korteksi ve Broca alanının aktivasyonunun artışının gelişimsel disleksiyi kapsadığını rapor etmektedir. Yazması ve telaffuzu birbirine benzeyen (İtalyanca gibi) dillerde okumayı öğrenen çocuklar, dili düzenli olmayan heceleme/harfler içeren (İngilizce ya da Fransızca gibi) çocuklara göre daha az olasılıkla disleksi sorunu yaşarlar. Yazmanın ve okumanın biteşenlerinin daha iyi anlama, disleksisi olan kişilerin yeteneklerinden yararlanabilmemize izin verecek etkili öğretme metotları geliştirmemize yardımcı olur.

Tablo 13.2'de bu bölümde tanımlanan bozukluklar özetlenmektedir.

Düşündüren Sorular

Bir yakınınızın fonolojik disleksiye sebep olan bir kafa travması geçirdiğini varsayın. Bu kişinin daha iyi okuyabilmesine yardım etmek için neler yapabilirdiniz? (Muhtemel yaklaşım, kişinin kalan yeteneklerini üzerine daha iyiyi inşa etmesine yardımcı olmak olabilir.) Bu kişinin daha önce hiç görmediği bazı kelimeleri okuması için öğrenmeye ihtiyacı olduğunu farz edin. Kişinin bunu yapması için nasıl yardımcı olabilirsiniz?

TABLO 13.2 Beyin Hasarının Oluşturduğu Okuma ve Yazma Bozuklukları

Okuma Bozukluğu	Tam Kelime Okuma	Fonetik Okuma	İşaretler
Salt aleksi	Zayıf	Zayıf	Yazabilir
Yüzey disleksi	Zayıf	İyi	
Fonolojik disleksi	İyi	İyi	
Doğrudan disleksi	İyi	İyi	Kelimeyi anlayamadan
Yazma Bozuklukları	**Tam Kelime Yazma**	**Fonetik Yazma**	
Fonolojik disgrafi	İyi	Zayıf	
Ortografik disgrafi	Zayıf	İyi	
Semantik agrafi (Doğrudan disgrafi)	İyi	İyi	Kelimeyi anlayamadan

SON SÖZ Konuşma Sesleri ve Sol Yarım Küre

Ön sözde bahsedilen Bay. S.'de salt kelime sağırlığı vardı. Bu bölümde öğrendiğiniz gibi salt kelime sağırlığı, insanların ne genel dil becerilerini ne de konuşulmayan sesleri tanıma becerisini etkilemeyen algısal bozukluktur.

Konuşma sesinin analizi neyi kapsar? İşitsel sistemin başarmak zorunda olduğu görevler nelerdir? Sol ve sağ yarım kürelerin işitsel çağrışımsal korteksilerinin fonksiyonlarındaki farklılıklar nelerdir? Çoğu araştırmacı sol yarım kürenin öncelikle karmaşık seslerin hızlı şekilde değişmesindeki ögelerin zamanlamasını içerdiğine; sağ yarım kürenin de melodi gibi daha yavaş değişen bileşenleri ayarladığına inanırlar. Kanıtlar, seslerin konuşulmasının en can alıcı yönünün ton ya da perde değil zamanlama olduğunu göstermektedir. Biz kelimeleri, düşük ses tonlu bir adamdan ya da yüksek ses tonlu bir kadından ya da bir çocuktan duysak bile tanıyabiliriz. Eğer ***MyPsychKit 13.6, "Konuşma Algısı"***'nı dinlerseniz, hemen hemen her tondan gelen bilgiyi anlayabildiğimizi duyacaksınız. Sadece insan konuşma seslerinin karakteristiği olarak hızlı duruş ve başlangıçların taklit edildiği bazı sesleri dışında. Öte yandan konuşmacının vurgulan ya da duygusal durumu, tonlama, konuşmanın melodisi ve ritimdeki daha küçük değişimler ile gönderilir. Bir başka ifade ile kelimeleri tanımlayan sesler, oldukça kısa iken; aruz sesleri (vurgu veya duygu ifadesi olarak) daha uzun sürelidir. (Daha önceden gördüğümüz gibi, sağ yarım küre aruzu tanımayla karakterizedir). Salt kelime sağırlığı olan hastalarla yapılan çalışmalar göstermektedir ki bu hastalar sesli harfler arasında ayrım yapabilirken, sessiz harfler arasında özellikle /t/, /d/, /k/ ya da /p/ gibi ünsüzlerde farklı durmalarda ayrım yapamıyorlar (Dil bilimcileri konuşma sesine nokta ya da heceler arasına / gibi özel fonetik semboller koyarlar.). Salt kelime sağırlığı olan hastalar, genel olarak uzun duraksamalarla /s/, /z/, or /f/ gibi sessiz harfleri tanıyabilirler. (Bu sessiz harfleri kendi kendinize söyleyin ve birinci söyleyişiniz ile dördüncü söyleyişiniz arasında nasıl farklı bir ses çıktığını duyacaksınız.). Böylece sol yarım kürenin işitsel sisteminin, kısa duraksamaların akustik olaylarının tanınmasında özel bir görevi var gibi görünmektedir (Phillips ve Farmer, 1990; Stefanatos, Gershkoff ve Madigan, 2005).

Bu alanda yapılan birkaç çalışmada konuşulmayan seslerin işitsel algılarındaki bozuklukların bu sonucu desteklediğini bulmuştur (Phillips ve Farmer, 1990). Örneğin normal kişiler, tıklama 1 ile 3 salisede bir attığında, tıklama serisini ayrı bir olay başlaması olarak algılayabilirler; öte yandan salt kelime sağırlığı olan olanlar için 15 ila 30 salisede bir ayrı tıklama gereklidir. Ayrıca, her ne kadar normal denekler, her saniyede dokuz - on oranında tıklama sayabilirseler de, salt kelime sağırlığı olan hastalar saniyede ikiden hızlı verilen tıklamaları sayamazlar. Bir çalışmada, salt kelime sağırlığı olan bir hastanın halen Mors alfabesi ile mesaj gönderdiği halde Mors alfabesinden gelen mesajını artık anlayamadığı rapor edilmiştir. Bu durumda hastanın bozukluğu motor değil algısaldır.

mypsychkit

Animasyon 13.6
Konuşma Algısı

Anahtar Kavramlar

SÖZCÜK ÜRETİMİ VE KAVRAMA: BEYİN MEKANİZMALARI

1. Sol frontal lobda bulunan Broca alanı, kelimelerin telaffuzunda ve üretiminde ve gramer yapısının anlaşılmasında önemlidir.
2. Sol yarım kürenin işitsel çağrışımsal korteksinde yer alan Wernicke alanı, kelimelerin seslerinin tanınmasında önemlidir.
3. Konuşmanın anlaşılması, Wernicke alanı ve kelimeleri tanımlayan bellek arasında bağlantıları içerir. Bu bellek, duyusal çağrışımsal kortekste yer almaktadır ve bu bağlantılar, posterior dil alanı aracılığıyla oluşturulur.
4. İletim afazisi, Wernicke alanı ve Broca alanı artık doğrudan iletişim kuramadığında oluşur.
5. Aruz (Prosodi) yeteneği-ritmi kuralları ve konuşmada vurgular- sağ yarım kürede bulunur. Kekemelik, kişinin kendi konuşmasının işitsel izleme kusuru nedeniyle olabilir.

OKUMA VE YAZMADA BOZUKLUKLAR

6. Beyin hasarı, çeşitli okuma ve yazma bozukluklarına yol açabilir. Bu bozuklukların çalışılması, araştırmacılara bu davranışlar için gerekli olan beyin fonksiyonlarının keşfedilmesinde yardımcı olacaktır.
7. Okuma, iki şekilde oluşur: Tam kelime ve fonetik. Yazma, kelimelerin seslerinin ya da görsel şekillerinin bellenmesine dayanabilir.
8. Gelişimsel disleksi, dil becerisini içeren beyin bölgesinin anormal gelişimine neden olan genetik hastalık olabilir.

Önerilen Kaynaklar

Davis, G. A. *Aphasiology: Disorders and Clinical Practice.* Boston: Allyn and Bacon, 2000.

Démonet, J.-F., Taylor, M. J., and Chaix, Y. Developmental dyslexia. *Lancet, 363,* 1451–1460.

Démonet, J.-F., Thierry, G., and Cardebat, D. Renewal of the neurophysiology of language: Functional neuroimaging. *Physiological Review,* 2005, *85,* 49–95.

Obler, L. K., and Gjerlow, K. *Language and the Brain.* Cambridge, England: Cambridge University Press, 1999.

Sarno, M. T. *Acquired Aphasia,* 3rd ed. New York: Academic Press, 1998.

Shaywitz, S. E., and Shaywitz, B. A. Dyslexia (specific reading disability). *Biological Psychiatry,* 2005, *57,* 1301–1309.

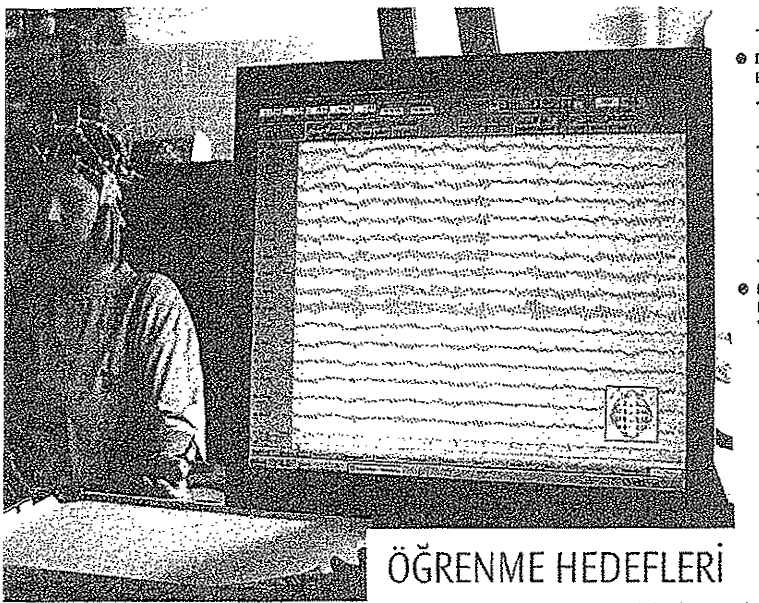
Ek Kaynaklar

Bu bölümle ilişkili ilave bilgileri gözden geçirme ve materyaller ile egzersiz yapmak için www.mypsychkit sayfasını ziyaret ediniz. MyPsychKit içinde, uygulama testi edinebilir ve kendinizi gözden geçirmek için özel bir çalışma planı alabilirsiniz. Düzinelerce animasyonlar, öğreticiler ve web bağlantıları mevcuttur. Bu kitabın interaktif elektronik sürümünü de gözden geçirebilirsiniz. MyPsychKit'e kaydolmanız gerekmektedir. Daha fazla ayrıntı için www.mypsychkit.com adresine bak.

bölüm 14

Nörolojik Bozukluklar*

- Tümörler
- Nöbet Bozuklukları
- Serebrovasküler Olaylar
- Gelişimsel Bozukluklar
  - Toksik Kimyasallar
  - Kalıtım Yoluyla Geçen Metabolik Hastalıklar
  - Down Sendromu
- Dejeneratif Bozukluklar
  - Bulaşıcı Spongioform Ensefalopatiler
  - Parkinson Hastalığı
  - Huntington Hastalığı
  - Azheimer Hastalığı
  - Amiyotrofik Lateral Skleroz
  - Multipl Skleroz
- Enfeksiyon Hastalıklarının Yol Açtığı Bozukluklar



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Beyin tümörleri, nöbetler ve serebrovasküler olayların nedenleri ile bu hastalıkların belirtilerinin ve tedavilerinin tartışılması.
2. Toksik kimyasallar ile kalıtım yoluyla geçen metabolik bozukluklar sonucunda ortaya çıkan gelişimsel bozuklukların ve ayrıca Down sendromunun tartışılması.
3. Bulaşıcı spongioform ensefalopatilerin oluşumunda yanlış katlanmış prion proteinlerinin rollerinin tartışılması.
4. Parkinson hastalığı ile Huntington hastalığında bazal gangliyonlarda ortaya çıkan dejenerasyonların (yıkımların) nedenleri ile bu hastalıkların tedavisinde son dönemde kullanılan tedavi seçeneklerinin tartışılması.
5. Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz ve multipl skleroz nedeniyle ortaya çıkan beyin dejenerasyonunun (yıkımının) nedenleri, belirtileri ve potansiyel tedavi seçeneklerinin tartışılması
6. Ensefalit, AIDS virüsünün neden olduğu demans ve menejit ve gibi hastalıkların nedenleri, belirtileri ve potansiyel tedavi seçeneklerinin tartışılması.

* Çeviren: Dr. Utkan TİYEKLİ

ÖN SÖZ Önce Ayaklarında Başladı

aşında ve boşanmış bir ilkokul öğretmeni Bayan R., arabasında oturmuş trafik lambala-değişmesini bekliyordu. Birden sağ ayağının sallanmaya lığını fark etti. Olası bir şekilde kazara gaz pedalına basıp şa fırlayabilme ihtimalinden korktuğu için hızlı bir biçimde olunu kavrayarak vitesi boşa aldı. Bir yandan önce bacağı-ti ve ayakları daha sonra da bacağının üstü sallanmaya baş-ıdığından korku içinde bacağıyla birlikte ritmik olarak önce unun daha sonra kolunun da sallanmaya başladığını fark onunda bu sallanma gittikçe azaldı ve kesildi. Yeşil ışık yan-ırkasındaki arabalar korna çalmaya başlamışlardı. Bu yeşil açırmasına rağmen ışığın tekrar değişmesiyle birlikte araba-irebildi ve sonunda evine ulaştı.

ı yaşadığı deneyimden oldukça korkan Bayan R. buna sebep ecek ne yapmış olabileceğini düşünmeye çalıştı. O günün unda bazı yakın arkadaşları kendisine akşam yemeğine gel-hbete odaklanmakta zorlandığını fark edince yaşadığı de-inden bahsetmek istemesine rağmen daha sonra bundan çti. Akşam yemeğinden sonra bulaşıkları yıkadığı sırada sağ tekrar sallanmaya başladı. Bu sırada ayakta olması ve bu ıaların daha öncekine kıyasla çok daha şiddetli olması nede-niyle yere düştü. Düşme sesini duyan arkadaşları oturma odasın-dan koşarak geldiler. Bayan R., yerde bacakları ve kolları kaskatı kesilmiş bir halde kontrolsüz olarak titriyordu. Kafası geriye doğru yatmıştı ve hiçbir soruya cevap vermiyordu. Sonunda yaşamış olduğu epileptik nöbeti kesilen; yaklaşık bir dakikadan daha kısa bir süre sonra da bilinci yerine gelen Bayan R. yine de halen sersem ve şaşkın bir durumdaydı.

Bayan R. ambulansla hastaneye kaldırıldı. Bu ilk epileptik nöbetini öğrendikten ve yaşadıklarının arkadaşları tarafından kendisine anlatılması sonrasında acil hekimi bir nörolog çağırdı ve BT çekildi. Nörologun da beklediği gibi, çekilen BT'de korpus kallozumun hemen üstünde, frontal lobların arasında yerleşmiş küçük, dairesel bir beyaz leke görünümü vardı. Bundan iki gün sonra bir beyin cerrahı tarafından küçük bir benign tümörün çıkarılması sayesinde Bayan R tamamen iyileşti.

Arkadaşlarımla birlikte Bayan R.'yi ziyaret ettiğimizde, karşımızda bu beyin tümörü tipinin zamanında çıkarılması halinde nadiren beyin hasarına yol açtığını bilmekten hoşnut olan ve son derece rahatlamış zeki bir bayan vardı. Ayrıntılı bir biçimde test etmemize rağmen kendisinde entelektüel bir bozukluk olduğuna dair bir bulguya rastlamadık.

Jücudumuzun en çok korunan organı beyin olsa da patolojik birçok süreçle birlikte bu organın işlevi bozulabilir ya da hasara uğrayabilir. İnsan beyninin işlevleri hakkında sahip olduğumuz bilgilerin çoğunlukla beyin hasarı olan insanlarda yapılmış çalışmalardan kaynaklanmasından dolayı, şimdiye kadar bu kitapta adı geçen nörolojik bozuklukların birçoğuyla karşılaşmış durumdasınız. Bunlar arasında Parkinson hastalığı gibi hareket bozuklukları; görme sisteminin hasarı sonucu oluşan görsel agnozi ya da körlük gibi algı bozuklukları; afazi, aleksi ve agrafi gibi dil bozuklukları ile Korsakoff sendromu gibi bellek bozuklukları sayılabilir.

Tümörler

Tümör, kontrolsüz bir biçimde büyüme gösteren ve yararlı bir işlevi olmayan hücrelerin oluşmuş bir hücre topluluğudur. Bazı tümörler malign ya da kanseröz bir özellik sergilerken bazıları da benign ("zararsız") bir karaktere sahiptirler. Malignensi ve benignensi ayrımında en çok öne çıkan faktör ise, tümörün enkapsüle olması; yani tümör hücreleri ile çevre doku arasında keskin bir sınırın bulunmasıdır. Böyle bir sınır varsa bu tümörün benign olduğu ve cerrahın tümörü çıkarması sonrasında tümörün tekrar büyüme göstermeyeceği düşünülür. Bununla birlikte, tümörün çevre dokuyu *sızarak* büyümesi halinde tümör ile normal doku arasında keskin bir sınır oluşmaz. Cerrah tümörü çıkarsa bile bazı hücrelerin gözden kaçması nedeniyle bir tümör oluşabilir. Ayrıca malign tümörler sıklıkla **metastazlar** yaparlar (yayılır). Tümörün metastaz yapması hücrelerin kan yoluyla yayılmalarına, kılcal damarlara

Tümör: Kontrolsüz bir biçimde büyüyen ve yararlı bir işlev göstermeyen hücre topluluğu.

Maligna-tümör: Kanseröz (kelime anlamı "zarar verici") bir tümör; keskin bir sınır göstermez ve yayılabilir.

Benign-tümör: Non-kanseröz (kelime anlamı "zararsız") bir tümör; keskin bir sınıra sahiptir ve yayılmaz.

Metastaz (Yayılma): Tümör hücrelerin tümörden ayrılarak vasküler sistem aracılığıyla yayılmaları ve vücudun herhangi bir yerinde büyüme göstermeleri.

ŞEKİL 14.1

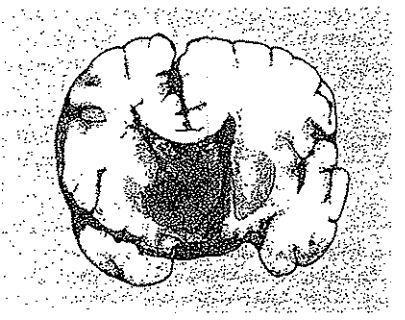
Menenjiyom: Bu insan beyninden alınan fotoğraf kesitinde, büyük bir nonmalign tümör (bir menenjyom) nedeniyle beynin sağ tarafının öne doğru nasıl yer değiştirdiği gösterilmiştir. (Kesikli çizgi orta hattı göstermektedir). Sağ ventrikül neredeyse tamamen oklüde (kapanmış) haldedir.



A. D'Agostino'nun izniyle, Good Samaritan Hastanesi, Portland, Oregon.

ŞEKİL 14.2

Gliom: Bu insan beyninden alınan fotoğraf kesitinde, bazal gangliyonlarda yerleşmiş sol ve sağ ventrikülü tutan büyük bir gliom gösterilmektedir.



A. D'Agostino'nun izniyle, Good Samaritan Hastanesi, Portland, Oregon.

yerleşmelerine ve yeni tümörlerin oluşmasına yol açarak bu tümörün vücudun farklı bölgelerine ekilmesine neden olur.

Tümörler beyin dokusuna iki şekilde hasar verirler: Kompresyon (dokuya bası yapma) ve sızma (dokuya geçiş). Kuşkusuz, beyinde büyüme gösteren malign ya da benign karakterdeki *herhangi* bir tümör nedeniyle nörolojik belirtilerin ortaya çıkması durumunda hastanın hayatının tehlikeye girmesi olasıdır. Benign olsa bile, tümörün yer işgal ediyor olması beyin dokusunun itilmesine neden olur. Bu kompresyon ya dolaylı olarak serebrospinal sıvı akımının bloke edilmesi sonucunda hidrosefali gelişmesine ya da doğrudan beyin dokusunda hasar meydana gelmesine neden olabilir. Yine de daha kötüsü hem kompresyon hem de sızma yapan malign tümörlerdir. Malign bir tümörün büyümesi çevre dokunun işgal edilmesine ve yoluna çıkan tüm hücrelerin hasara uğramalarına neden olur. Şekil 14.1'de büyük bir non-malign tümörün sonucunda oluşan kompresyon etkisi gösterilmektedir. Gördüğünüz üzere tümör lateral ve üçüncü ventriküllerin yer değiştirmelerine neden olmuştur (Bkz. *Şekil 4.11.*).

TABLO 14.1 Beyin Tümörlerinin Tipleri

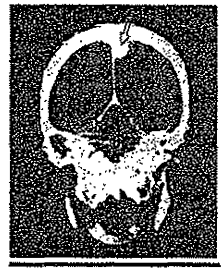
Gliomlar
Glioblastoma multiforme (zayıf diferansiye glial hücreler)
Astrositom (astrositler)
Epandimom (ventrikülleri döşeyen epandimal hücreler)
Medullablastoma (dördüncü ventrikülün tavanında yer alan hücreler)
Oligodendrositom (oligodendrositler)
Meningiyom (Menenks hücreleri)
Pitüiter adenom (Pitüiter/Hipofiz beze ait hormon-salgılayıcı hücreler)
Nörinom (Kranial sinirleri saran bağ doku hücreleri ya da Schwann hücreleri)
Metastatik karsinom (Primer tümörün doğasına bağlıdır)
Anjiyom (kan damarlarına ait hücreler)
Pinealom (pineal bez hücreleri)

Olgunlaşmış nöronların bölünme özelliklerinin olmaması nedeniyle tümörler nöronlardan köken almazlar. Bunun yerine buradaki tümörler ya beyindeki diğer hücrelerden köken alırlar ya da farklı bir vücut bölgesinde yerleşmiş olan tümörlerin yayılmaları sonucunda oluşurlar. Beyin tümörlerinin en yaygın tipleri Tablo 14.1'de listelenmiştir (Bkz. *Şekil 14.1.*). En ciddi olanları metastazlar ile gliomlar (çeşitli glial hücre tiplerinden köken alanlar) olup, hızlı büyüme gösterirler ve oldukça malignlerdir. Şekil 14.2'de bazal gangliyonlarda yerleşmiş bir gliom gösterilmektedir. (Bkz. *Şekil 14.2.*). Bazı tümörler radyasyona duyarlı olup üzerlerine odaklanmış radyasyon ışınlarının gönderilmesiyle yok edilebilirler. Genellikle, öncelikle beyin cerrahı tarafından mümkün olduğunca tümör dokusunun çıkarılmasından sonra geriye kalan hücrelere radyasyon uygulanır.

Bu bölümün girişinde bahsedilen kadında görülen nöbetlerin ani başlangıç göstermeleri, bize bu tümörün primer motor korteksin üstüne yakın bir yerde yerleşmiş olduğunu göstermektedir. Aslında bu hasta, dura mater ya da araknoid membran hücrelerinden oluşan, kapsüle ve benign bir yapıya sahip olan **menenjiyom** tümörüne sahipti. Bu tür tümörler, iki serebral yarı kürenin arasında ya da oksipital loblar ile serebellum arasındaki dura mater katlantısında bulunan dura mater bölümünden köken alırlar (Bkz. *Şekil 14.3.*).

ŞEKİL 14.3

Menenjiyom: Bu beyin BT taramasında menenjiyom varlığı gösterilmiştir (okla gösterilen beyaz yuvarlak nokta).



J.McA. Jones'in izniyle, Good Samaritan Hastanesi, Portland, Oregon.

Nöbet Bozuklukları

Bazı olumsuz çağrışımlar içermesi nedeniyle, klinisyenlerden bazıları geçmişte *epilepsi* terimini kullanmak istememişlerdir. Bunun yerine, birden çok nedene işaret eden **nöbet bozukluğu** ifadesini kullanmayı uygun görmüşlerdir. Nörolojik bozuklar içerisinde inmeden sonra gelen ikinci en önemli grup hastalık nöbet bozukluklarıdır. Birleşik Devletlerde şu anda yaklaşık 2.5 milyon kişide nöbet bozukluğu vardır. Nöbet, serebral nöronların aniden aşırı bir aktivasyon göstermeleri sonucunda ortaya çıkar. Nöbete motor sistemde yer alan nöronların da katılmaları halinde, şiddetli ve kontrol edilemeyen kas aktiviteleriyle karakterize bir durum olan **konvülsiyon*** (kasılma, sarsılma) oluşur. Yine de nöbetlerin tümünde; hatta çoğunda konvülsiyon görülmez. İlkel topluluklarda, nöbetlerin Tanrının cezalandırmasının bir sonucu ya da şeytan işi olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte MÖ 5. yüzyılda Hipokrat, askerlerin ya da gladyatörlerin kafa travmasına maruz kalmaları sonucunda hastalardakine benzer nöbetlerin görüldüğünü, dolayısıyla bu nöbetlerin fiziksel bir neden sonucunda ortaya çıktıklarını öne sürmüştür (Hoppe, 2006).

Tablo 14.2'de önemli nöbet bozukluğu tipleri özetlenmiştir. Burada iki ayrımın yapılması önemlidir: *Kısmi* ya da *Yaygın* ayrımı ile *basit* ya da *kompleks* ayrımı. Parsiyel (kısmi) nöbetlerde odak bellidir: Tipik olarak eski bir hasar nedeniyle skarlaşmış (kalan yara izi, nedbe) bir bölge ya da kan damarı malformasyonu (bozulması) gibi gelişimsel bir anomali vardır. Nöbete katılan nöronlar sınırlı bir beyin bölgesindedirler. Yaygın nöbetler ise beynin büyük kısmını içine alan yaygın nöbetlerdir. Çoğu kez bir odaktan yayılım gösterseler de, bazen çıktıkları yer saptanamaz. Basit ve kompleks nöbetler kısmi nöbetlerin içinde yer alırlar. Basit parsiyel nöbetler sıklıkla bilinç *değişikliklerine* yol açsalar da, bunlarda bilinç *kaybı* görülmez. Buna karşın, yerleşim yerlerinin özel olması ve şiddetli seyretmeleri nedeniyle kompleks parsiyel nöbetlerde bilinç kaybı görülür (Bkz. *Şekil 14.2.*).

En sık görülen nöbet çeşidi tonik-klonik nöbetler (bazen grand mal nöbet olarak da adlandırılır). Bu nöbet Yaygın tipte olup motor sistemleri de içine alması nedeniyle eş zamanlı konvülsiyonlar da görülür. Sıklıkla tonik-klonik bir nöbet öncesinde kişide duygudurum değişiklikleri ya da uyanıklık sırasında ani küçük kas aktiviteleri (sıçramaları) görülür. (Genelde insanların çoğunda uykuya dalma sırasında bu sıçramalar vardır). Nöbetten birkaç saniye öncesinde, sıklıkla kişide muhtemelen nöbet odağının etrafında yer alan nöronların uyarımları sonucunda ortaya çıktığı düşünülen aura varlığı gözlenir. Bu uyarımların oluşturduğu etkilerle bu bölgenin elektriksel olarak uyarılması sonucu ortaya çıkan etkiler birbirine benzer. Kuşkusuz odağın

Glioma: Çeşitli glial hücrelerden birisini içeren bir kanseröz beyin tümörü.

Menenjiyom: Meninks hücrelerinden oluşan bir benign beyin tümörü.

Nöbet bozukluğu: Epilepsi için tercih edilen terim.

Konvülsiyon: Bir nöbet nedeniyle ortaya çıkan ardışık kontrol edilemeyen şiddetli kas hareketleri.

Parsiyel (kısmi) nöbet: Bir odaktan başlayıp lokalize bir biçimde beynin geri kalanına yayılım göstermeyen nöbet.

Yaygın nöbet: Lokalize bir parsiyel nöbete kıyasla çoğu beyin bölgesini içine alan bir nöbet.

Basit parsiyel nöbet: Bir odaktan başlayıp lokalize bir biçimde beynin geri kalanına yayılım göstermeyen ve bilinç kaybı oluşturmayan nöbet.

Kompleks parsiyel nöbet: Bir odaktan başlayıp lokalize bir biçimde beynin geri kalanına yayılım göstermeyen ve bilinç kaybı oluşturan nöbet.

Tonik-klonik nöbet: Konvülsiyon oluşumuyla sonlanan yaygın bir tonik-klonik nöbet.

Aura: Ardından nöbetin başlayacağını gösteren bir duyum; nöbet odağının yerleşim yerine göre çeşidi değişir.

* Editörün notu: Konvülsiyon: Çizgili kasların istem dışı şiddetli bir şekilde kasılması, sarsılması, titremesi.

TABLO 14-2 Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

I. Yaygın nöbetler (belirgin bir lokal başlangıç göstermeyen)
   A. Tonik-klonik (grand mal)
   B. Absans (petit mal)
   C. Atonik (kas tonusu kaybı, temporal paralizi)

II. Parsiyel nöbetler (bir odaktan başlayan)
   A. Basit (majör bilinç değişikliği yok)
      1. Lokalize motor nöbet
      2. Nöbetin primer motor korteks boyunca yayılmasıyla birlikte hareketlerin ilerleme gösterdiği motor nöbet.
      3. Duyusal (somatosensör, görsel, işitsel, olfaktör, vestibüler)
      4. Psişik (düşüncelerde zorlanma, korku, sinirlilik)
      5. Otonomik (terleme, salivasyon, vb.)
   B. Kompleks (bilinç değişiklikleri)

      Yukarıda sayılan 1-5 arası belirtileri içerir.

III. Yaygın kortikal nöbetlere doğru ilerleyen parsiyel nöbetler (basit ya da kompleks): IIA ya da IIB olarak başlarlar, daha sonra grand mal nöbet haline gelirler.

yerleşim yerine göre auranın doğası da değişir. Örneğin, temporal lobda yer alan yapıların emosyonel (duygusal) davranışların kontrolünde yer almaları nedeniyle, buradaki bir odaktan çıkan nöbetler sıklıkla korku ya da dehşet duygularıyla ya da sıklıkla öforiyle (taşkınlıkla) birlikte görülürler.

Bir tonik-klonik nöbetin başladığı faza tonik faz adı verilir. Hastanın tüm kaslarında güçlü bir kasılma görülür. Kollar sertçe uzanır ve gerilmiş olan kasların akciğerlerdeki havayı itmeleri sonucunda kişide istemsiz bir çığlık görülebilir (bu sırada hasta tamamen bilinçsiz bir durumdadır). Hastanın yaklaşık 15 saniye rijid (katı) bir postür sürdürmesi sonrasında klonik faz başlar. (*Klonik* "çırpınma" anlamındadır). Kaslar önce titremeye daha sonra -ilk başta hızlı, daha sonra gittikçe yavaşlayarak- konvülsif bir biçimde sarsılmaya başlar. Bu sırada gözler yuvarlanmaya başlar ve hastanın yüzünde şiddetli grimaslar ortaya çıkar, ayrıca hasta dilini ısırabilir. Yoğun otonom sinir sistemi aktivitesi sonucunda terleme ve tükrük salgısı gözlenir. Yaklaşık 30 saniye sonra ancak hastanın kaslarının gevşemesiyle birlikte solunum başlar. Hasta yaklaşık 15 dakika kadar stuporöz bir konumda yanıtsız bir uykuya dalar. Daha sonrasında kısa süreli olarak uyandırılabilse de hastada genellikle saatler sürebilen derin bir uyku gözlenir.

Diğer nöbet tipleri daha az dramatik seyrederler. Parsiyel nöbetler sırasında görece daha küçük beyin kısımları tutulur. Gözlenen belirtiler arasında duyu değişiklikleri, motor aktiviteler ya da her ikisi birden vardır. Örneğin, motor kortekste ya da yakınında başlayan bir basit parsiyel nöbet sırasında, bir yerden başlayan ve uyarımın presentral girus boyunca ilerlemesi sonucunda vücuda yayılım gösteren sıçrayıcı kas hareketleri ortaya çıkar. Bölümün girişinde bahsettiğim menenjiyom sonucunda tetiklenen nöbetin ilerlemesi bu şekildeydi. Tümör sol primer motor korteksin "ayak" kısmına baskı yapıyordu. Nöbet başladığında önce ayak tutulmuş; yayıldıkça vücudun diğer kısımlarını da içine almaya başlamıştı (Bkz. *Şekil 14.4.*). Bayan R.'nin ilk nöbeti basit bir parsiyel nöbet iken, çok daha şiddetli olan ikincisine bilinç kaybının eşlik etmesi nedeniyle kompleks parsiyel bir nöbet olarak sınıflandırılmıştır. Oksipital lobda başlayan bir nöbet renkli spotlar, ışık flaşları ya da temporal körlük gibi görsel belirtilere neden olabilir; parietal nöbetten köken alan bir nöbette ise karıncalanma veya sıcak, soğuk hissi gibi somato-duyumlar ortaya çıkabilir. Temporal lobdan köken alan nöbetlerde ise geçmiş anılarla ilişkili olan halüsinasyonlar gelişebilir; muhtemelen uyarımın yayılması bu anıları içeren

Tonik faz: Hastanın tüm iskelet kaslarının kasıldığı ilk tonik-klonik nöbet fazı.

Klonik faz: Hastada ritmik sıçramaların gözlendiği tonik-klonik nöbet fazı.

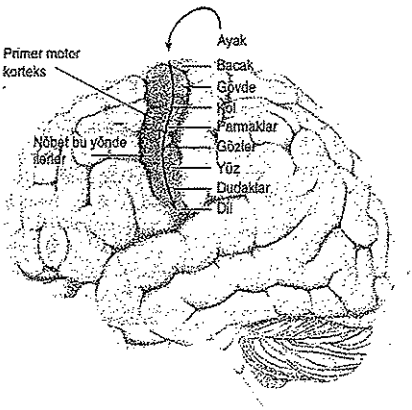
nöral devrelerin aküve olmalarına neden olmaktadır. Nöbetin yerleşim yerine ve miktarına bağlı olarak hastada bilinç kaybı olabilir ya da olmayabilir.

Özellikle çocuklar nöbet bozukluklarına daha yatkındırlar. Çoğunda tonik-klonik nöbetlerin aksine absans nöbetleri olarak adlandırılan kısa nöbetler vardır. Yaygın bir nöbet tipi olan absans nöbeti sırasında yaptıkları şeyi bırakıp, hızlıca gözlerini kırparak uzun süre boş bir şekilde uzağa doğru bakarlar (Bu nöbetler bazen petit mal nöbetler olarak da adlandırılırlar). Bu sırada yanıtsız durumda olan hastalar genelde nöbetlerinin farkına varmazlar. Absans nöbetlerinin günde yüzlerce kez ortaya çıkabilmeleri nedeniyle çocuğun okul performansı bozulabilir. Ne yazık ki teşhis konulana dek çoğunlukla bu çocukların dikkatsiz ve motivasyonu olmayan çocuklar oldukları zannedilir.

Nöbetler, beyin hasarı gibi ciddi sonuçlar doğurabilirler. Nöbet bozukluklarına sahip olan hastaların yaklaşık yüzde ellisinde hipokampus hasarının olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Ortaya çıkan hasarın miktarı ile hastanın sahip olduğu nöbet sayısı arasında da oldukça güçlü bir ilişki vardır. Bir seri nöbet epizodu ile birlikte hastanın bilinçsiz kaldığı bir durum olan status epileptikus epizodunun birinin bile ortaya çıkması belirgin hipokampal hasara yol açabilir. Bu hasarın nöbet sırasında ortaya çıkan aşırı glutamat salınımıyla birlikte olduğu düşünülmektedir (Thompson ve ark., 1996).

ŞEKİL 14-1

Primer Motor Korteks ve Nöbetler: Bay R'nin nöbeti primer motor korteksteki ayak bölgesinden başlamış olup, nöbet ilerledikçe sırayla vücudun geri kalan kısımları da tutulmuştur.



Nöbetlerin birçok sebebi vardır. Nöbetlerin büyük çoğunluğu travma, inme, gelişimsel bir beyin anomalisi ya da büyüyen bir tümör nedeniyle ortaya çıkan skar dokusundan kaynaklanmaktadır. Travmanın neden olduğu nöbetlerin gelişmesi oldukça uzun zaman alabilir. Araba kazası sonucunda kafasına hasar alan bir kişide aylar sonrasında dahi nöbet gelişimi oluşabilir.

Ateş yüksekliği yapan çeşitli ilaçların ve enfeksiyonların sonucunda da nöbetler gelişebilir. Ateş yüksekliği çocuklarda sık görülen bir durum olup, 5 yaş altındaki çocukların yaklaşık yüzde 3'ünde ortaya çıkan nöbetlerin sebebi yüksek ateşür (Berkovic ve ark., 2006). Bunun yanı sıra, alkol ya da barbiturat bağımlılarının ilacı aniden kesmeleri sonucunda nöbet oluşumu da yaygındır: Alkol ya da barbituratların oluşturdukları baskılayıcı etkinin aniden kesilmesi, beynin aşırı uyarılabilir bir duruma gelmesine neden olabilir. Hatta ölümcül olabilmesi nedeniyle bu durum tıbbi açıdan acildir.

Nöbet bozukluklarının yaygınlığında genetik faktörlerin de rolü vardır (Berkovic ve ark., 2006). Nöbet bozukluklarında rol oynayan genlerin neredeyse tümü iyon kanallarının üretimini kontrol eden genler olup, nöral membranın uyarılabilirliğinden ve aksiyon potansiyellerinin yayılmasından, iyon kanallarının sorumlu olmaları nedeniyle bu hiç de şaşırıcı bir durum değildir. Bununla birlikte, çoğu nöbet bozukluğunun nedeni genetik olmayan faktörlerdir. Geçmişte, çoğu nöbet vakasının idiyopatik (bilinmeyen nedenlere sahip ya da kelime anlamıyla "kişiye özel") olduğu düşünülmüştür. Daha derin çözünürlüğe ve duyarlılığa sahip MRI'ların gelişimiyle birlikte, nöbetlerin tetiklenmesinden sorumlu olanların daha çok küçük beyin anomalileri oldukları ortaya çıkmıştır.

Nöbet bozukluklarının tedavisinde, etkisini çoğunlukla baskılayıcı sinaps etkinliğini arttırarak gösteren antikonvülsan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu bozuklukların birçoğunda hastanın normal bir biçimde yaşamasına olanak sağlayacak düzeylerde bu ilaçlara yanıt alınır. Birkaç istisna durumunda ilaçlar ya çok az etki gösterirler ya da hiç etki göstermezler. Bazen bu nöbet odağı ilaç tedavisine rağmen beyin cerrahisini

Absans: Sıklıkla çocuklarda görülen bir nöbet tipi; sıklıkla ardından hatırlanmayan dikkat kaybının olduğu periyodlarla karakterizedir.

Status epileptikus: Sürekli bilinç kaybı ile birlikte hastanın ardı ardına bir dizi nöbet geçirdiği bir durum.

gerektirecek düzeyde beyni etkiler. Cerrah odağın etrafında bulunan beyin bölgesini (genellikle mediyal temporal lobda yerleşimlidir) çıkarır. Çoğu hastanın nöbeti kaybolur ya da sıklığı oldukça azalır. Bölümün girişinde bahsedilen Bayan R.'nin tedavisi farklı bir durumdur: Bu vakada menenjiyomun çıkarılması irritasyon kaynağını ortadan kaldırarak nöbetlerin sona ermesini sağlamıştır. Bu vakada sağlıklı beyin dokusu çıkarılmamıştır.

Nöbet bozukluklarına sahip olan birçok hastada *ketojenik bir diyet* sonrası rahatlama sağlanır (Sinha ve Kossoff, 2005). Bu diyetteki kalori, çoğunlukla yağlardan, orta miktarlarda proteinden ve oldukça az miktarda karbonhidrattan oluşur. Bu tür bir rejimde olan kişinin, tek bir karbonhidrattan zengin bir diyetin bile nöbet riskini arttırabileceğinden dolayı oldukça sıkı bir biçimde diyetine bağlı olması gerekir. Bu diyet sonucunda ketonlar –yani kan şekeri düştüğünde karaciğer tarafından yağ yıkımı sonucunda üretilen bileşikler– oluşur. Bu durumda beyin öncelikle ketonlardan beslenir. Ketojenik diyetin faydası en az 80 yıldır bilinmekle birlikte araştırmacılar tarafından bunun nasıl işe yaradığı son zamanlarda keşfedilmeye başlanmıştır (Rho, 2008). Garriga-Canut ve ark. (2006) tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada, hipokampusa bilgi getiren ana sinir demeti olan perforan yolağa elektriksel uyarım verilmiştir. Kafa travmalarından haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkan nöbet bozukluklarına muhtemelen benzer olduğu düşünülen bir yolla nöbet gelişir. Bu araştırmacılar, glukoz metabolizmasında araya giren bir madde olan 2-DG uygulanması sonucunda nöbet oluşumunun azaldığını bulmuşlardır. Bunun yanı sıra 2-DG'nin çeşitli birçok nörokimyasal düzeyini de değiştirdiğini bulmuşlar ve daha etkin anti-nöbet ilaçlarının araştırılması açısından bu kimyasalların önemli ipuçları sağlayabileceklerini düşünmüşlerdir.

Serebrovasküler Olaylar

Daha önceki bölümlerde serebrovasküler olaylar ya da inmelerin yarattıkları etkiler konusunda bilgi edindiniz. Örneğin, inmeler nedeniyle algıda, emosyonel hatırlamada ve ifadede, bellek ve dilde bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu bölümde sadece bunların nedenleri ve tedavileri üzerinde durulacaktır.

Birleşik Devletlerde inme yaygınlığı yılda yaklaşık 600,000 kadardır. İnme ile yaş arasında bir bağlantı vardır; 45 yaş sonrasında bu olasılık on yılda bir ikiye katlanarak 75 yaşında yılda yüzde 1-2'lere varır. (Wolfe, Cobb ve D'Agostino, 1992). İki ana inme tipi *hemorajik* ve *obstrüktif* tiptir. Hemorajik inmenin nedeni formu bozulmuş ya da yüksek basınç nedeniyle zayıflamış olan bir kan damarının kanamasıdır. Defektif kan damarından sızan kan beyinde birikerek çevre beyin dokusunda baskı oluşturur ve hasar yaratır. Bir kan damarının tıkanması ve akımın kesilmesi sonucunda oluşan obstrüktif inmelerin nedeni ise trombüs ya da emboli oluşumundan kaynaklanır (Bir bölgenin kanlanmasının kaybına iskemi adı verilmekte olup, bu kelime Yunanca *ischein* "zaptetmek" ile *haima* "kan" kelimelerinden türetilmiştir). Trombüs, kan damarlarının duvarlarında özellikle de hasara uğradığı yerlerde oluşmuş bir kan pıhtısıdır. Bazen bu trombüs kan akımını kesecek kadar büyür. Trombüs oluşumuna yatkın olan kişilerin pıhtı oluşumundan korunmaları amacıyla aspirin kullanmaları önerilir. Emboli, vasküler sistemin bir bölgesinde oluşmuş bir materyalin koparak kan yoluyla içinden geçemeyeceği küçüklükteki bir artere ulaşmasıdır. Burada yerleşen emboli kan akımını ve geriye kalan vasküler yapının sulanmasını engeller. Embolinin yapısında kalp yüzeyindeki bir enfeksiyondan köken alan bakteriyel kalıntı ya da bir kan pıhtısından kopan parçalar gibi çeşitli materyaller olabilir. Daha sonraki bölümde de göreceğimiz gibi, emboli bir bakteriyel enfeksiyonun beyne taşınmasını da sağlayabilir (Bkz. *Şekil 14.5*).

İnmeler beyinde kalıcı hasarlar bırakırlar, ancak etkilenmiş kan damarının büyüklüğüne bağlı olarak bu hasarın miktarı değişkenlik gösterebilir. Hemorajik

Hemorajik inme: Bir serebral kan damarının rüptürü (yırtılması, çatlaması) sonucu gelişen serebrovasküler olay.

Obstrüktif inme: Bir serebral kan damarının oklüzyonu (tıkanması) sonucu gelişen serebrovasküler olay.

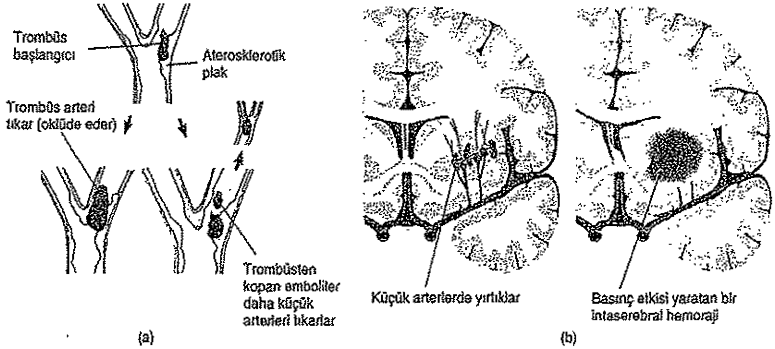
İskemi: Vücudun bir bölgesinde kan desteğinin kesilmesi.

Trombüs: Bir kan damarı içerisinde oluşan ve bu kan damarını oklüde edebilen (tıkayan, kapatan) bir kan pıhtısı.

Emboli: Köken aldığı bölgeden koparak bir damarı oklüde eden (tıkayan, kapatan) bir materyal parçası (kan pıhtısı, yağ ya da bakteriyel kalıntı gibi).

ŞEKİL 14.5

İnmeler: Bu şekilde, (a) trombüs ve emboli oluşumu; (b) intraserebral (beyin içi) yerleşimli bir hemoraji (kanama) gösterilmiştir.



inmenin nedeni yüksek kan basıncı ise tedavide kan basıncının düşürülmesi hedeflenir. İnmenin nedeni zayıf kan damarlarının bozulması ise, başka bir hemorajinin oluşmasını engellemek amacıyla kusurlu kan damarlarının cerrahi olarak tamiri gerekebilir. İnmenin nedeni trombüs ise, kanın daha az pıhtılaşmasını sağlayacak ve başka bir inmenin oluşmasını engelleyecek ilaçlar verilir. Emboli bakteriyel bir enfeksiyondan kopmuşsa, enfeksiyonun baskılanması için antibiyotikler verilir.

Peki, bir beyin bölgesinde kan akımının engellenmesi sonrasında gelişen nöron ölümünün asıl nedeni nedir? Kısacası nöronların glukoz ve oksijen desteğini kaybetmeleri sonucu ölmelerini bekleriz. Ancak yapılan araştırmalarda ani nöron ölümünün sebebinin aşırı glutamat birikimi olduğu gösterilmiştir. Diğer bir deyişle, kainik asit gibi bir kimyasalın Laboratuvar hayvanına enjeksiyonunda da olduğu gibi, bir beyin bölgesinde kan akımının kaybı aslında uyarıcı bir toksik (eksitotoksik) lezyonun oluşmasına neden olur (Bkz. Koroshetz ve Moskowitz, 1996).

Araştırmacılar inme nedeniyle ortaya çıkan beyin hasarının azaltılmasının yollarını araştırmışlardır. Kullanılan yaklaşımlardan birisi, iskemik beyin bölgesindeki dolaşımın tekrar sağlanması amacıyla kan pıhtısının eritilmesini sağlayan ilaçların uygulanmasıdır. Bu yaklaşım sonucunda kısmen de olsa bir başarıya ulaşılabilmiştir. İnme başlangıcından sonraki 3 saat içerisinde uygulanması halinde tPA (doku plazminojen aktivatörü) adı verilen pıhtı-çözücü bir ilacın oldukça iyi yararlar sağladığı gösterilmiştir (NINDS, 1995). Bununla birlikte, daha yakın dönemde yapılan çalışmalarda, her ne kadar tPA'nın kan pıhtılarını eritiği ve serebral dolaşımı tekrar sağladığı gösterilse de, merkezi sinir sistemi üzerine toksik etkilerinin de olduğu bulunmuştur. Kan-beyin bariyerini aşması ve intersitisyel (dokular arasındaki, gözeler arasındaki) sıvıya ulaşması halinde tPA nörotoksik bir etki gösterir. Kan-beyin bariyerinin hasara uğradığı ciddi inmelerde tPA'nın eksitotoksisiteyi arttırdığı ve böylece kan-beyin bariyerinin daha da fazla hasarlanmasına ve serebral hemorajinin artmasına neden olduğu yönünde kanıtlar vardır (Benchenane ve ark., 2004; Klaur ve ark., 2004).

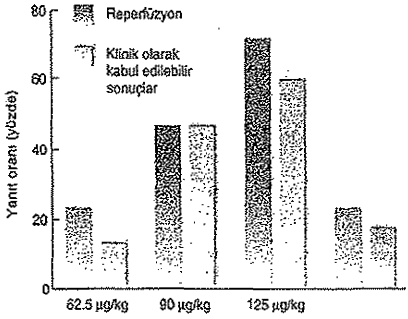


İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan araştırmalarda egzersiz ve duyusal uyarının beyin hasarı sonucunda ortaya çıkan işlev kaybının iyileşmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir.

Kuşkusuz vampir yarasaların diğer sıcak-kanlı hayvanların kanıyla yaşıtıklarını bilirsiniz. Keskin dişleri sayesinde uyuyan hayvanın cildinde küçük bir kesik yaparak dilleriyle kanı yalarlar. Tükrüklerinde bulunan bir bileşik lokal anestetik etki göstererek hayvanın uyanmasını engeller. Başka bir bileşik ise (ki bizim için önemli olan)

ŞEKİL 14.6

İnme Tedavisinde Dezmoteplaz: Bu şekilde etkilenmiş bölgedeki serebral kan akımı üzerine dezmoteplaz ve plasebo etkisi ile birlikte klinik olarak kabul edilebilir sonuçlar gösterilmiştir.



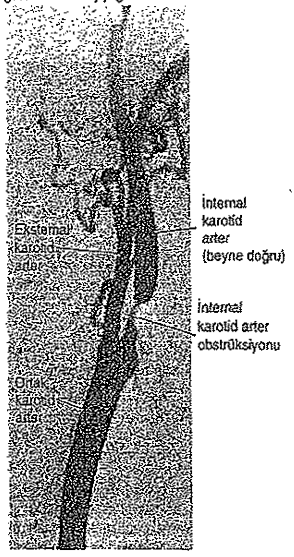
Uyarlanan kaynak: Hacke, W., Albers, G., Al-Rawi, Y. ve ark. Stroke, 2005, 36, 66–73.

kanın pıhtılaşmasını engelleyici antikoagülan (pıhtı önleyici) etki gösterir. *Bu* enzime *Desmodus rotundus plasminojen aktivatorü* (DSPA), ya da diğer bilinen ismiyle *dezmoteplaz* adı verilmektedir. Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda tPA'nın tersine dezmoteplazın doğrudan beyne enjeksiyonu sonucunda herhangi eksitotoksik bir etki yaratmadığı gösterilmiştir (Reddrop ve ark., 2005). Dezmoteplaz ile yapılmış bir plasebo kontrollü çift-kör faz II çalışmasında, inmeden sonraki 9 saat içerisinde dezmoteplazın kan akımını düzelttiği ve hastaların büyük çoğunluğunda klinik belirtileri azalttığı gösterilmiştir (Bkz. *Şekil 14.6.*).

İnme oluşumundan korunmanın yolları nelerdir? İlaçla ya da yaşam biçiminin değişürilmesiyle azaltılabilen risk faktörleri arasında yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, diyabet ve yüksek kan kolesterol düzeyi vardır. Bu risk faktörlerinin azaltılması için gerekli olan şeylerin iyi biliniyor olması nedeniyle burada bunlardan bahsetmek istemiyorum. Arterlerin iç yüzeylerinde plak oluşumu ve kolesterol, yağ, kalsiyum ve hücresel atıkların depolanmasıyla seyreden ateroskleroz süreci, kalp krizine (miyokard enfarktüsü) öncül teşkil eden bir durum olup, ayrıca serebral ve kardiyak kan damarlarında aterosklerotik plakların çevresinde pıhtı oluşumuyla birlikte ortaya çıkan obstrüktif inmeden de sorumludur. Aterosklerotik plaklar sıklıkla serebral yarı kürelere kan desteğinin çoğunu oluşturan internal karotid arter içerisinde oluşurlar. Bu plaklar internal karotid arteri ciddi bir biçimde daraltarak masif (yoğun, fazla) inme riskini oldukça büyük düzeyde artırır. Kana radyoopak bir maddenin enjekte edilmesi sonrasında X-ışınıyla gerçekleştirilen bilgisayarlı anjiyogramda bu daralmanın gösterilmesi mümkündür (Bkz. *Şekil 14.7.*). Daralma ciddi ise *karotid endarterektomi* işlemi yapılabilir. Bu işlem sırasında cerrah karotid arteri ortaya çıkaracak biçimde bir boyun insizyonu yapar, arteri açar, plağı çıkartır ve arteri tekrar diker (tabii ki boynu da). Endarterektominin 75 yaş alundaki kişilerde inme riskini yüzde 50 azalttığı gösterilmiştir.

ŞEKİL 14.7

Aterosklerotik Plak: Aterosklerotik bir plak nedeniyle internal karotid arterin tıkanmasını gösteren bir anjiyogram.



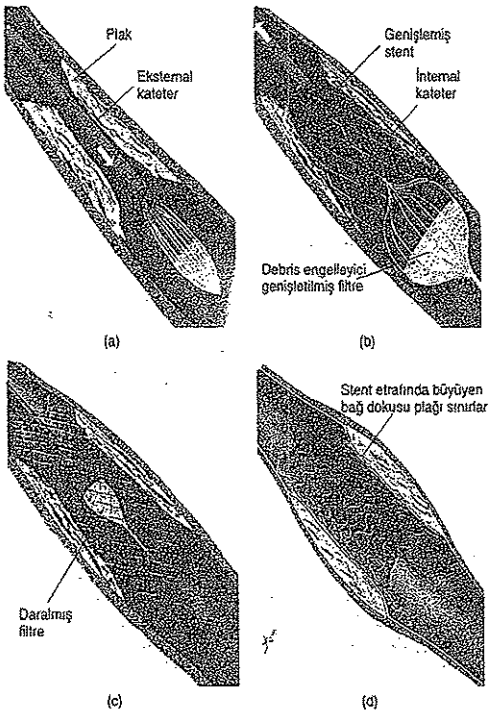
Kaynak: Stapf, C. ve Mohr, J. P. *Annual Review of Medicine*, 2002, 53, 453–475. İzin alınarak basılmıştır.

Daha da etkin –ve muhtemelen daha güvenli– bir cerrahi yöntem ise ciddi biçimde daralmış olan bir karotid artere stent yerleştirilmesi işlemidir (Yadav ve ark., 2004). Arteryal stent, kısmi oklüzyona uğramış bir arterin açık tutulması ve genişletilmesi için kullanılan metal bir kafes şeklinde yerleştirilebilir bir aparatur. Stentin yapısında bükülebilir bir plastik tüp şeklindeki kateterin içerisine yerleştirilmiş olan elastik bir metal kafes vardır. Cerrah kasıktaki geniş bir arteri açar ve kateteri büyük arterlerin içinden ilerleterek boyunda oklüzyona uğramış olan karotid artere ulaşır. Kateterin ucunda katlanmış paraşüt benzeri bir filtre vardır. Kateterin çekilmesi ile birlikte stent genişler ve daralmış olan arteri açar. Filtrenin açılması, aynı zamanda bu plaktan koparak kan yoluyla küçük arterlerde enfarkt oluşturabilecek kalıntıların tutulmalarını sağlar. Filtre daha sonra geri çekilerek kanül çıkartılır ve arteri açık tutacak bir biçimde genişlemiş olan stent yerinde bırakılır (Bkz. *Şekil 14.8.*).

İnme geçirmiş olan kişilere engellerinin azalulması amacıyla beyin hasarının oluştuğu yere bağlı olarak fizik tedavisi ve konuşma terapisi gibi tedaviler verilir. Birçok çalışmada egzersiz ve duyusal uyarının beyin hasarının oluşturduğu etkilerin iyileştirilmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Cotman, Berchtold ve Christie, 2007). Örneğin, Taub ve ark. (2006) bir kolda ve bir elde yetersizlik yaşayan hastalar üzerinde çalışmışlardır.

ŞEKİL 14.8

Bir Arteriyel Stent: Bu şekilde obstrüksiyona uğramış bir internal karotid arterde stentin nasıl yerleştirildiği gösterilmiştir.

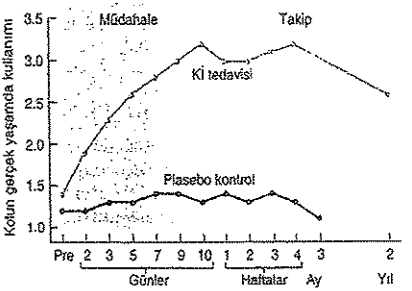


Etkilenmemiş olan kolu 14 gün süresince askıya alarak hastalara hasarlı olan kollarını kullanmalarını teşvik eden egzersizler vermişlerdir. Bir plasebo grubuna da aynı süre zarfında bilişsel, gevşeme ve fizik egzersizleri uygulanmıştır. Bu süreçle birlikte (kısıtlamayla indüklenen hareket tedavisi), primer motor korteksteki bağlantıların önemli düzeyde değişmeleri sağlanarak hastaların etkilenmiş olan kollarının uzun-dönemde iyileşmesi sağlanmıştır (Liepert ve ark., 2000) (Bkz. *Şekil 14.9.*).

Bazı beyin ya da spinal kord hasarı olan vakalar yoğun tedaviye rağmen ekstremitelerini kullanmakta zorlanırlar. Bu tür durumlarda araştırmacılar hastanın elverişli bir biçimde ekstremitelerini kullanmalarına olanak sağlayan elektronik ve mekanik aletler geliştirmeye çalışmışlardır. Bu tür araçları geliştiren araştırmacılar hastanın motor korteksine doğrudan mikroelektrotlar ile kafatası ve skalp aracılığıyla EEG aktivitelerindeki değişiklikleri ölçmek amacıyla da yüzey elektrotları yerleştirmişlerdir.

ŞEKİL 14.9

Kısıtlılıkla-İndüklenmiş Hareket Tedavisi: Bu şekilde, inme nedeniyle hareketi bozulan bir bacakta Kİ tedavisi ile plasebo tedavisinin etkileri gösterilmiştir.



Uyarlanan kaynak: Taub, E., Uswatte, G., King, D. K. ve ark. *Stroke*, 2006, 37, 1045–1049.

Halen deneysel olan bu aletler sayesinde hastaların protezli ellerinin hareket etmesine, çok-eklemli robotik kollar aracılığıyla işlev görmelerine ve bilgisayar imlecini bareket ettirmelerine olanak sağlanmıştır (Wolpaw ve McFarland, 2004; Hochberg ve ark., 2006).

Ara Özet

Tümörler, Nöbet Bozuklukları ve Serebrovasküler Olaylar

Nörolojik bozuklukların birçok nedeni vardır. Beyin tümörleri nöronlar dışındaki diğer çeşitli hücre tiplerinin kontrolsüz bir biçimde büyümeleri nedeniyle oluşurlar. Bunlar benign ya da malign karakterde olabilirler. Benign tümörler enkapsüle halde olup keskin bir sınır gösterirler; cerrahi olarak çıkarılmaları halinde tümörün ortadan kaldırılabilme şansı vardır. Tüm tümörlerin beyin dokusunda kompresyon (baskı) yaratmaları, malign tümörlerin ayrıca sızabilmeleri nedeniyle beyin hasarı ortaya çıkar.

Nöbetler beyinde periyodik olarak ortaya çıkan anormal elektriksel aktivitelerdir. Parsiyel (kısmi) nöbetler lokalize olup bir odaktan başlarlar—genellikle bu odağın nedeni daha önceden gelişmiş bir hasar ya da tümördür. Sıklıkla başlangıçta belirti duyu ya da duygu durum değişiklikleri ile karakterize bir aura oluşumu vardır. Basit parsiyel nöbetler derin bilinç değişiklikleri yapmazken; kompleks parsiyel nöbetlerde bilinç değişiklikleri olur. Yaygın nöbetler tek bir odaktan köken almayabilirler ancak genellikle beynin çoğu bölgesi tutulur. Bazı nöbetler motor aktiviteyi de içine alırlar; bunlardan en şiddetli olanları ise Yaygın tonik-klonik nöbetlerin eşlik ettiği konvülsiyonlardır. Konvülsiyonlar beynin motor sistemlerinin tutulması sonucu ortaya çıkarlar; hastada ilk olarak birkaç saniye süren rijidite ile karakterize tonik bir faz, daha sonrasında ritmik sıçramalarla karakterize klonik faz meydana gelir. Petit mal olarak da adlandırılan absans nöbetleri çocuklarda yaygındır. Bu yaygın nöbetler dikkatsizlik ile geçici bir farkındalık kaybının yaşandığı periyotlardan oluşurlar. Nöbet tedavisinde antikonvülzan ilaçlar kullanılmakla birlikte, genellikle mediyal temporal lobda yerleşim gösteren anormal bir odak nedeniyle oluşmuş inatçı nöbet bozukluklarının tedavisinde cerrahiye başvurulur (Bölüm sonunda nöbet cerrahisinden bahsedilmiştir). Yağdan zengin, orta düzeyde proteinden ve düşük karbonhidrattan oluşan bir ketojenik diyet ile bazı hastalarda nöbet bozukluklarının yarattığı belirtiler azaltılabilmektedir.

Bir kan damarının rüptürü (yırtılması, çatlaması) ya da trombüs ya da emboli nedeniyle tıkanması (obstrüksiyonu) nedeniyle beynin hasarlanması sonucunda serebrovasküler olaylar meydana gelir. Trombüs, damar içinde pıhtı oluşmasıdır. Emboli, kan yoluyla taşınarak ve bir artere yerleşen kalıntı (debris) parçasıdır. Embolinin nedeni kalp odacıklarında yerleşmiş bir enfeksiyon ya da trombüs parçası olabilir. İnmede halihazırda kullanılan en iyi tedavi yöntemi pıhtının eritilmesini sağlayan bir ilacın uygulanmasıdır. Doku plazminojen aktivatörünün (tPA) inme başlangıcından sonraki 3 saat içerisinde uygulanması gerekir ve bazı durumlarda bu uygulama sonucunda da beyin hasarı meydana gelebilir. Vampir yarasaların tükürüklerinden salgılanan bir enzim olan dezmoteplaz inmeden sonraki 9 saat içerisinde etkili olup beyin hasarına yol açmadığı düşünülmektedir. Karotid arterleri obstrüksiyona uğratan aterosklerotik plaklara sahip kişilerde karotid endarterektomi ya da karotid stent yerleştirme işlemlerinin inme olasılığını azalttığı düşünülmektedir. İnme gelişiminden sonra fizik tedavi sayesinde hastanın iyileşmesi ve hastanın defisitlerinin en aza indirgenmesi sağlanabilir. Kısıtlamayla indüklenen hareket tedavisinin özellikle motor korteksin tek yanlı olarak hasara uğraması sonrasında ekstremitelerin tekrar işlev kazanmaları açısından kullanışlı bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir.

Gelişimsel Bozukluklar

Bu bölümde göreceğiniz gibi, gebelik sırasında toksik kimyasallara maruz kalınması ya da kalıtımsal geçiş gösteren anomaliler nedeniyle beyin gelişimi olumsuz olarak etkilenebilir. Bazı durumlarda zihinsel gerilikler ortaya çıkar.

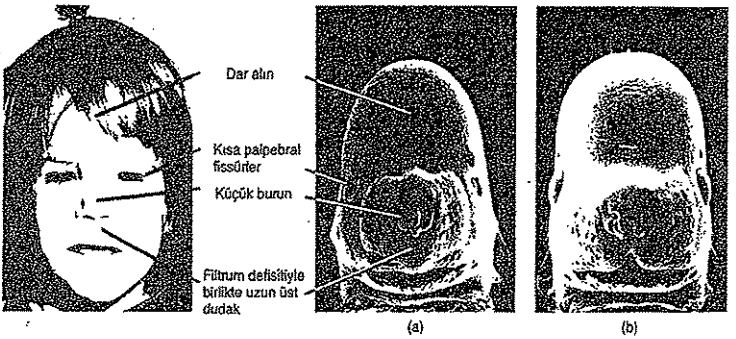
Toksik Kimyasallar

Zihinsel geriliklerin yaygın görülen bir nedeni de gebelik sırasında fetal gelişimi bozan toksinlerin varlığıdır. Örneğin, bir kadının erken gebelik döneminde rubella (kızamıkçık) ile karşılaşması sonucunda normal beyin gelişimini kontrol eden kimyasal sinyaller virüsten salgılanan toksik kimyasallarla etkileşirler. İyi bir sağlık bakımı alan kadınların çoğu gebelik sırasında rubellaya karşı aşılanırlar.

Virüsler tarafından üretilen toksinlerin yanı sıra çeşitli ilaçlar da fetal gelişimi olumsuz etkilemektedirler. Örneğin, gebelik sırasında özellikle üçüncü ve dördüncü haftalarda alkol tüketimi sonucu zihinsel gerilikler meydana gelebilir (Sulik, 2005).

ŞEKİL 14.10

Fetal Alkol Sendromunda Ortaya Çıkan Fasiyal (Yüz) Bozulmaları: Bu fotoğraflarda, fare fetüsleriyle birlikte fetal alkol sendromlu bir çocuk gösterilmiştir: (a) gebelik sırasında annesi alkol alan fetüs ile (b) normal fetüs.



Fotoğraflar Katherine K. Sulik'in izniyle basılmıştır.

Alkol bağımlısı kadınların bebekleri ortalamaya göre daha küçük olup daha yavaş gelişim gösterirler. Bunların çoğunda anormal yüz gelişimi ve beyin gelişim defisitleri ile karakterize bir durum olan **fetal alkol sendromu** ortaya çıkar. Şekil 14.10'da fetal alkol sendromlu bir çocuk ile gebeliği sırasında annesine alkol verilmiş olan bir fare fetüsü ve normal bir fare fetüsüne ait fotoğraflar gösterilmektedir. Gördüğünüz gibi alkol kullanımı sonucu her iki türün yavrusunda da benzer anomaliler ortaya çıkmıştır. Kuşkusuz yüz anomalileri görece o kadar önemli değildir. Bu anomalilerin çok daha ciddi olanları beyin gelişim anomalileridir (Bkz. *Şekil 14.10*).

Yavrusunda gelişim geriliği olması için bir kadının illa ki alkol bağımlısı olması gerekmez; bazı araştırmacılar fetal alkol sendromunun fetal gelişimin kritik bir evresinde tek bir aşırı alkol alımı sonrasında dahi ortaya çıkabildiğine inanmaktadırlar. Bu sendroma ilişkin tehlikelerin iyi bilinmesi nedeniyle, başka bir insanın gelişiminden sorumlu olan bir bedene sahip olmaları nedeniyle gebelerin alkol (ve klinisyenleri tarafından reçete edilmeyen diğer maddeleri) tüketmemeleri tavsiye edilir.

Kalıtım Yoluyla Geçen Metabolik Hastalıklar

Kalıtım yoluyla geçen çeşitli "metabolizma bozuklukları" sonucu beyin hasarı ortaya çıkabilir. Hücrelerin normal bir işlev göstermeleri için sayısız biyokimyasal sistem arasında karmaşık etkileşimler gerekir. Bildiğiniz gibi, bu sistemler belirli kimyasal bileşiklerin oluşturulması ve yıkılmasından sorumlu olan enzimlere ihtiyaç duyarlar. Enzimler protein yapıda olup, sentezleri için gerekli bilgileri sağlayan kromozomları içeren mekanizmalar aracılığıyla sentezlenirler. "Metabolizma bozuklukları" belirli bir enzime ait bilginin hatalı olduğu ve enzimin sentezlenemediği genetik anomalilerin sonucunda meydana gelirler. Enzimin önemli bir konumda olması durumunda oldukça ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir.

Beyin gelişiminin etkilendiği birbirinden farklı en az yüz kalıtımsal metabolik hastalık vardır. Bunlar arasında en yaygın ve en iyi bilineni **fenilketonüri (FKU)** hastalığıdır. Bu hastalığın nedeni ise fenilalanini (bir aminoasit) tirozine (diğer bir aminoasit) çeviren bir enzimin olmamasıdır. Kanda aşırı miktarlara ulaşan fenilalanin merkezi sinir sistemindeki nöronların miyelinizasyonlarını bozar. Serebral yarı kürelerinde miyelinizasyonun çoğu doğumdan sonra oluşur. Dolayısıyla

Fetal alkol sendromu: Gebe bir kadının alkol tüketmesi sonucu ortaya çıkan bir doğum defekti; karakteristik yüz anomalileri ile beyin gelişim bozuklukları görülür.

Fenilketonüri (FKU): Fenilalanini tirozine çeviren bir enzimin yokluğu nedeniyle ortaya çıkan bir kalıtımsal hastalık; doğum sonrası özel bir diyet verilmezse fenilalanin birikimi sonucu beyin hasarı ortaya çıkar.

FKU ile doğan bir yenidoğanın fenilalanin içeren besinleri alması halinde bu aminoasit birikerek beynin normal gelişimini bozar. Sonuç olarak 6 yaş civarında ortalama IQ düzeyinin yaklaşık 20 civarında olduğu ileri düzeyde zihinsel gerilikler gelişir.

Neyse ki yenidoğanın fenilalaninden düşük diyetle beslenmesi ile FKU tedavisi mümkündür. Bu diyet ile fenilalanin düzeyi düşük tutularak merkezi sinir sisteminin normal miyelinizasyonu sağlanır. Doğumdan sonra FKU teşhisinin yapılması yenidoğan beyninin kesinlikle yüksek fenilalanin düzeylerine maruz kalmaması açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle birçok ülke, tüm yenidoğanların FKU taramasından geçmesini zorunlu kılan kanunlar koymuşlardır. Bu test pahalı olmakla birlikte kesin sonuç vermesi ve zihinsel gerilikler oluşumunu önlemesi nedeniyle önemlidir.

Bazı kalıtımla geçen hastalıkların henüz tedavisi mümkün değildir. Örneğin, Doğu Avrupa Yahudi kökenli çocukların çoğunda ortaya çıkan Tay-Sachs hastalığı sonucunda kafatası ile beyni saran dura mater yapraklarının içerisinde beyin şişerek hasarlanır. Aşırı ürkme, seslere duyarlılık, kayıtsızlık, irritabilite, spastisite, nöbetler, demans gibi nörolojik belirtiler 4 yaş civarında başlar ve sonunda ölüm meydana gelir.

Tay-Sachs hastalığı çeşitli metabolik "depolama" bozukluklarından birisidir. Tüm hücrelerde lizozomlar ("çözücü cisimcikler") olarak adlandırılan membranla çevrili materyal içeren kesecikler bulunur. Bu kesecikler yapılarında hücrelerin atıklarını uzaklaştırmaları ile ilgili sistemler barındırırlar; bunlar normal hücresel aktiviteler sırasında üretilen atık maddelerin yıkılmasından sorumlu olan enzimler içerirler. Yıkılmış olan atık maddeler ya geri dönüşüme uğrarlar (hücreler tarafından tekrar kullanılırlar) ya da atılırlar. Metabolik depo bozuklukları ise bir ya da birden fazla yaşamsal enzimin yokluğuyla seyreden genetik metabolizma bozukluklarıdır. Bu nedenle belirli atık maddelerin lizozomlar tarafından yıkılması sağlanamaz ve bunlar hücrelerde birikirler. Lizozomların gittikçe büyümeleri ve dolayısıyla hücrelerin de büyümeleri nedeniyle beyin sonunda şişmeye ve hasarlanmaya başlar.

Kalıtımla geçen metabolik bozuklukları araştıran araştırmacılar bu bozuklukları engellemenin ya da tedavi etmenin çeşitli yollarını bulmayı ümit etmektedirler. FKU gibi bazılarının diyeti düzenleyerek tedavi edilmeleri mümkündür. Diğerleri ise vücudun ihtiyaç duyduğu bir maddenin verilmesi ile tedavi edilirler. Ancak halen tedavisi olmayan bazı tiplerin tedavisi belki de ileride genetik mühendisliğin gelişimiyle birlikte mümkün olabilecektir. Virüsler kendi genetik materyallerini hücrelerin içine sokmaları yoluyla hücreleri enfekte ederek hücrenin genetik yapısını kendi üremeleri için kullanırlar. Araştırmacılar yenidoğan hücrelerini "enfekte" edecek genetiği düzenlenmiş virüsler geliştirerek hücrede eksik olan enzimlerin üretilmesini ve böylece tüm hücre işlevlerinin yerine getirilmesini ümit etmektedirler.

Down Sendromu

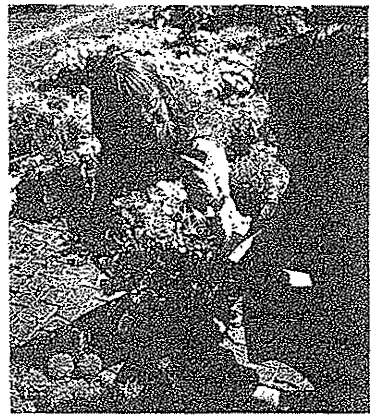
Down sendromu, çeşitli düzeylerde zihinsel gerilikler oluşumuyla sonuçlanan beynin anormal gelişiminin olduğu konjenital bir bozukluktur. *Konjenital* tam olarak *soyaçekim* kelimesi ile aynı anlamda değildir; bu kelime sadece doğumla beraber anlamına gelmektedir. Down sendromu bozuk bir genin katılması ile değil, fazladan bir yirmi-birinci kromozomun eklenmesi nedeniyle oluşmuş bir bozukluktur. Bu sendrom ile annenin yaşı arasında yakın bir ilişki vardır; çoğu durumda yumurtada bir şeyler ters gider ve bir yerine iki adet yirmi-birinci kromozom meydana gelir. Bu fazladan kromozom nedeniyle muhtemelen beyin gelişiminin etkilenmesine yol açan biyokimyasal bozukluklar ortaya çıkar. Bir cilt altı sıvınganın yardımıyla gebe kadının rahminden sıvı alınması işlemi olan amniosentez işleminin gelişmesiyle birlikte klinisyenlerin kromozomal anomalileri olan fetal hücreleri tespit etmeleri ve dolayısıyla fetüsün Down sendromunu taşıyıp taşımadığını belirlemeleri sağlanmıştır.

Tay-Sachs hastalığı: Kalıtımla geçen ölümcül bir metabolik depo hastalığı; lizozomal enzimlerin yokluğu nedeniyle atık maddelerin birikmesi sonucunda beyin hücreleri şişer.

Down sendromu: Orta-ileri düzey zihinsel gerilikler ile birlikte sıklıkla fiziksel anomalilerin de görüldüğü, fazladan bir yirmi-birinci kromozom varlığıyla seyreden bir bozukluk.

1866 yılında John Langdon Down tarafından tanımlanan Down sendromu yaklaşık 700 doğumda bir görülür. Deneyimli bir gözlemci bu bozukluğa sahip olan bireyleri rahatlıkla tespit edebilir: Bu hastaların kafaları yuvarlaktır; genelde ağzın açık kalmasını sağlar bir biçimde dilleri kalın ve öne doğrudur; elleri yumru şeklindedir; kısa boyludurlar; kulak kepçeleri aşağıda yerleşmiştir ve gözleri çekiktir. Konuşmayı geç öğrenirler ancak çoğu 5 yaşında konuşmaya başlar. Down sendromlu bir kişinin beyni normal bir kişiye göre yüzde 10 daha hafif olup beyin kıvrımları (giruslar ve sulkuslar) daha küçüktür ve süperior temporal girus (Wernicke alanı) daha incedir. 30 yaşından sonra beyinde anormal mikroskopik yapılar oluşmaya başlar ve dejenerasyon (yıkım) gözlenir. Bu yıkımın olması nedeniyle bu hastalık diğer bölümde bahsedilecek olan Alzheimer hastalığını andırır.

Fernandez ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada pikrotoksin ya da penilenetetrazol gibi GABA analogu olan ilaçların tekrarlı enjeksiyonları sonucunda, genetik olarak Down sendromu modeli görevi gören fare cinslerinin dekleratif öğrenme görevleri ile ilgili hem uzun-dönem potansiyalizasyonun hem de performansının arttırdığı gösterilmiştir. Beyinlerindeki aşırı baskılanmasının bu ilaçlarla baskılanması sonucunda hayvanların bilişsel performanslarının iyileştiği düşünülmektedir.



Fazladan bir yirmi birinci kromozom nedeniyle down sendromuna yakalananlar genellikle hafif derecede retarde (yavaş öğrenen, zihinsel gerilikleri olan) kişilerdirler ve bunların çoğunluğu *minimal* bakımla iyi bir işlev gösterebilirler.

Ara Özet

Gelişim Bozuklukları

Gelişimsel bozukluklar, zihinsel gerilikler oluşturabilecek düzeylerde beyin hasarına yol açabilir. Fetüs gebelik sırasında alkol ya da bazı virüsler tarafından üretilen kimyasallara karşı daha duyarlıdır. Aynı zamanda beyin gelişimi birçok kalıtımla geçen metabolik hastalıktan da etkilenebilir. Örneğin, fenilketonüri, fenilalanini tirozine çeviren enzimin yokluğu nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Beyin hasarının fenilalaninden düşük diyet ile önlenmesi mümkün olduğundan erken teşhis oldukça önemlidir. Tay-Sachs gibi depo bozukluklarında lizozomlar içerisindeki atık maddelerin yıkılamaması nedeniyle hücreler şişerek ölürler. Bugüne dek bu bozuklukların tedavisi bulunamamıştır. Down sendromu fazladan bir yirmi-birinci kromozom nedeniyle oluşur. Down sendromlu kişilerin beyin gelişimleri anormal olup, 30 yaşından sonra beyinlerinde Alzheimer hastalığını andıran değişiklikler ortaya çıkar. Down sendromunun hayvan modellyle yapılmış bir çalışmada GABA antagonistlerinin kullanışlı olabilecekleri sonucuna varılmıştır.

Dejeneratif Bozukluklar

Birçok hastalığın süreci sırasında beyin hücrelerinde dejenerasyon (yıkım) görülür. Bu durumların bazılarında belli bazı hücre tipleri hasarlanırlar. Yapılan araştırmalar sonucunda, ileride bu hasarlara neden olan durumların ortaya çıkarılması ve diğer insanların bu bozuklukların ortaya çıkmasını engelleyecek yolların bulunması ümit edilmektedir.

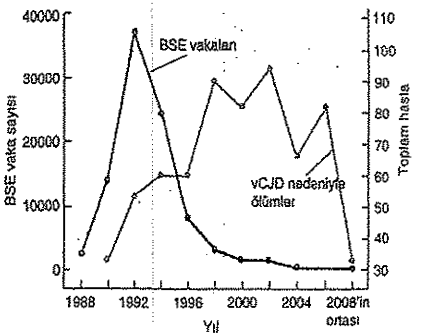
Bulaşıcı Spongioform Ensefalopatiler

1980'lerin sonu ile 1990'ların başında Büyük Britanya'da bovin spongioform ensefalopati (BSE, ya da "deli dana hastalığı") hastalığının patlak vermesi halkın dikkatinin alışılmadık bir beyin hastalığı formuna çekilmesini sağlamıştır. BSE bir bulaşıcı spongioform ensefalopati (BSE) çeşidi olup, dejeneratif süreci ile birlikte beynin süngerimsi (ya da İsviçre peyniri gibi) bir şekil almasına neden olan ölümcül bir beyin hastalığıdır ("ensefalopati") Bovin SE dışında bu hastalıklar arasında

Bulaşıcı spongioform ensefalopati (BSE): Dejeneratif süreciyle birlikte beynin süngerimsi (ya da İsviçre peyniri gibi) bir şekil aldığı ve yanlış katlanmış prion proteinlerinin birikimiyle seyreden bulaşıcı bir beyin hastalığı.

ŞEKİL 14.11

Bovin-Spongioform Ensefalopati ve Creutzfeld-Jakob Hastalığı: Bu şekillerde, 1988 ile 31 Mart 2008 arasında Büyük Britanya'da ortaya çıkan büyükbaş Bovin SE vakaları ile insanlarda ortaya çıkan varyant Creutzfeld-Jakob vakaları gösterilmektedir.



Kaynak: OIE-Dünya Hayvan Sağlığı Örgütünün ÇJD Süreveyans Birimi.

özellikle uyku üzerine etkili Creutzfeld-Jakob hastalığı, ölümcül ailesel insomnia ve kuru gibi insanları etkileyen hastalıklar ile scrapie hastalığı vardır (Bkz. *Şekil 4.11.*).

Diğer bulaşıcı hastalıkların tersine BSE'lerin nedeni mikroorganizmalar değil, prion ya da "protein yapısında enfeksiyöz ajanlardır" (Prusiner, 1982). Prion proteinleri başlıca nöron membranlarında bulunurlar ve sinaptik işlevlerde yer aldıkları düşünülmektedir. Normal proteinleri *denatüre eden* (doğal yapısını bozan) ısı düzeylerine dirençli olmaları nedeniyle BSE taşıyan büyükbaş hayvanların etleri pişirildiğinde bu enfeksiyöz ajana zarar verilemez. Normal prion proteinine (PrPc) ait amino asit sekansı ile enfeksiyöz prionun (PrPSc) amino asitlerin zincirleme dizilimi birbirine benzer. Aynı amino asit *sekansına* (dizilimine) sahip oldukları halde farklı etki göstermelerinin nedeni nedir? Bunun yanıtı protein işlevlerinin büyük ölçüde üç-boyutlu yapıları tarafından belirlendiği gerçeğidir. PrPc ile PrPSc arasındaki tek fark proteinin katlanmasındaki farklılıktır. Yanlış katlanmış PrPSc'nin hücreye girmesi sonucunda normal PrPc katlanmasını da bozarak hücre ölümüne yol açar. (Hertz ve ark., 2003).

Creutzfeld-Jakob hastalığının ailesel formu ise insan prion proteini geninin kodlandığı 20. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş PRNP geninde ortaya çıkan mutasyonun otozomal dominant geçişi nedeniyle meydana gelir. Aslında çoğu Creutzfeld-Jakob hastalığı vakası sporadiktir. Yani ailesinde prion proteini hastalığı öyküsü olmayan insanlarda gözükürler. Prion protein hastalıkları sadece basitçe bir proteinin bulaşmasından ibaret olmayıp aynı zamanda genetik ya da sporadik biçimlerde de ortaya çıkabilirler—ve bu genetik ve sporadik formların diğer insanlara da geçişleri vardır. Creutzfeld-Jakob hastalığının insanlardaki en yaygın bulaşma şekli daha önceden prion hastalığı ile enfekte olan insan kadavralarından alınan dura mater ya da kornea gibi dokuların nakledilmesidir. İnsan prion protein hastalıklarının bir formu olan kuru ise yamyamlık ile geçer: Güney Pasifikteki bir kabilenin yeni ölmüş akrabalarına saygılarını sunmak amacıyla beyinlerini yemeleri ile birlikte bu hastalığa tutuldukları bilinmektedir.

Steele ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada fetüslerin nöral gelişimleri ve farklılaşmaları ile erişkinlerin nörojenezleri sırasında normal prion proteinlerinin rol oynadıkları gösterilmiştir. Steele ve arkadaşları artmış miktarlarda PrPc üretilmesini sağlayan genetiği değiştirilmiş bir fare türü üretmişler ve normal farelere kıyasla subventriküler zondaki hücreler ile dentat girustaki nöronların çok daha hızlı üreddiklerini göstermişlerdir. Prion protein geninde bir hedef mutasyon oluşturulan farelerde hücreler daha az üremişlerdir. Málaga-Trillo ve ark. (2009) zebra balıklarında prion protein genindeki bir hedef mutasyon sonucunda ciddi gelişimsel anomalilerin ortaya çıktığını saptamışlardır.

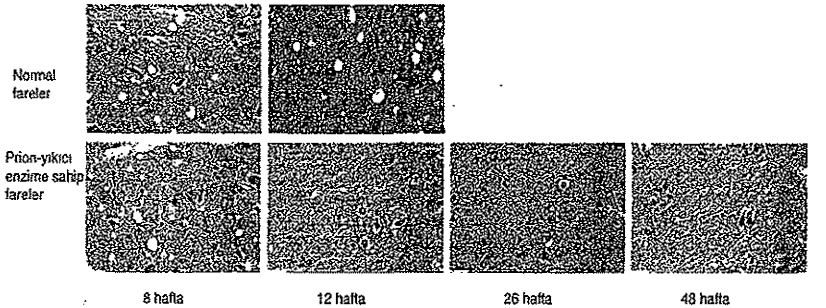
Malluci ve ark. (2003), tarafından doğumdan sonraki 12. haftada normal prion proteinin yıkılmasını sağlayan bir enzimi üretebilen genetiği değiştirilmiş bir fare türü yaratmışlardır. Hayvanlar birkaç haftalıkken araştırmacılar bunları yanlış katlanmış fare scrapie prionları ile enfekte etmişlerdir. Bundan kısa bir süre sonra fare scrapie ile enfekte olduklarını gösterir bir biçimde hayvanların beyinlerinde süngerimsi delikler gelişmeye başlamıştır. Daha sonra 12. haftada bu enzim aktif hale gelerek normal PrPc'leri yıkmaya başlamıştır. Yapılan incelemelerde beyindeki glial hücrelerde halen yanlış katlanmış PrPSc'lerin olmasına rağmen hastalığın ilerlemesinin durdurulduğu gösterilmiştir. Nöronlar PrPSc'ye çevrilecek normal PrPc yapımını durdurmuşlar ve fareler normal yaşamlarını sürdürmeye devam etmişlerdir.

prion: Sadece üç boyutlu şekilleri açısından birbirinden farklı iki formu olan bir protein; bulaşıcı spongioform ensefalopatilerin oluşumundan yanlış katlanmış prion proteinin birikimi sorumludur.

Sporadik hastalık: Muhtemelen kalıtımsal ya da enfeksiyöz bir ajanın neden olmadığı nadir görülen bir hastalık.

ŞEKİL 14.12

Bir Prion Proteini Enfeksiyonunun Deneysel Olarak Tedavisi: Scrapie ile enfekte farelerde PrPC'nin 12. haftada genetiği değiştirilmiş bir enzim ile yıkılması sonrasında sinir ölümü engellenmiş ve erken dönem spongioz geriye dönmüştür. Oklar prion-yıkıcı enzimin olmadığı farelerde dejenerasyon gösteren nöronlara işaret etmektedirler. Spongiozis beyin dokusundaki delikler olarak kendini göstermektedir.



Kaynak; Mallucci, G., Dickinson, A., Linehan, J., Klöhn, P. C. ve ark. Science, 2003, 302, 871–874. Copyright © 2003. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

Bu özel enzime sahip olmayan farelerde hastalığın süreci devam etmiş ve sonunda hayvanlar ölmüşlerdir. Bu yazarlar hücrenin ölüm nedeninin PrPc'nin PrPSc'ye çevrilme süreci olduğuna kanaat getirmişlerdir. Beyinde az miktarda PrPSc bulunması (nonnöronal hücrelerde) hastalık oluşturmaz. Şekil 14.12'de spongioform dejenerasyonun gelişimi ile birlikte 12. haftada PrPc-yıkıcı enzimin aktif olması sonrasında, nöronlarda ortaya çıkan değişimler gösterilmiştir (Bkz. *Şekil 14.12.*).

Peki, yanlış katlanmış olan prion proteinleri nasıl nöron ölümüne yol açarlar? Bu bölümde daha sonra göreceğimiz üzere, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Amiyotropik lateral sklerozis ve Huntington hastalığı gibi diğer çeşitli dejeneratif hastalıklara sahip bireylerin beyinlerinde de yanlış katlanmış protein birikimleri vardır (Soto, 2003). Bölüm 3'te de görmüş olduğumuz gibi, hücreler apopitozis olarak bilinen bir süreç ile kendilerini öldürürler. Apopitozis ya bir kimyasalın hücreye artık gereksiz olduğunu bildiren eksternal bir etkiyle ya da hücre içerisindeki biyokimyasal süreçlerin bozulduğunu ve hücrenin artık normal olarak işlev göstermediğini bildiren internal bir etkiyle tetiklenebilir. Muhtemelen bu sinyalin nedeni yanlış katlanmış anormal proteinlerin birikmesidir. Apopitoz kaspazlar olarak bilinen "öldürücü enzimlerin" üretilmelerine yol açar. Mallucci ve ark. (2003), PrPSc ile enfekte olan nöronların ölümlerinden sorumlu olduğu düşünülen kaspaz-12 enziminin etkinliklerinin engellenmesi sayesinde bulaşıcı spongioform ensefalopatilerin ilerlemesini durdurabilecek bir tedavi olanağının sağlanabileceğini öne sürmüşlerdir.

Parkinson Hastalığı

Dejeneratif nörolojik bozukluklar arasında en sık görülenlerden birisi olan Parkinson hastalığının nedeni, bazal gangliyonlara aksonlar gönderen substantia nigraya ait dopamin salgılayan nöronları barındıran nigrostriatal sistemin dejenerasyonudur. Parkinson hastalığı 65 yaş üstü insanların yaklaşık yüzde birinde görülür. Parkinson hastalığının başlıca belirtileri arasında kas rijiditesi (katılığı, sertliği), hareketlerde yavaşlama, istirahat tremoru ve postural instabilite vardır.

Parkinson hastalığına sahip hastaların beyinleri incelendiğinde kuşkusuz nigrostriatal dopaminerjik nöronların tama yakınının kaybolduğu görülecektir.

Kaspaz: Apopitozis ya da programlı hücre ölümünde rol oynayan bir "öldürücü enzim".

ŞEKİL 14.13

Lewy Cisimcikleri: Parkinson hastalığına sahip bir hastadan alınan substantia nigraya ait bir mikrofotoğrafta bir Lewy cisimciği okla gösterilmiştir.



Dr. Don Born'un izniyle. Washington Üniversitesi.

Yaşamını sürdürebilen dopaminerjik nöronların çoğunda sitoplazma içerisinde anormal sirküler yapılar şeklinde Lewy cisimcikleri görülür. Lewy cisimcikleri, çevrelerinde ışınsal tarzda yerleşmiş liflere sahip yoğun bir proteindir (Forno, 1996) (Bkz. *Şekil 14.13.*). Çoğu Parkinson hastasının genetik bir kökene sahip olmadığı düşünülse de, araştırmacılar 4. kromozom üzerinde bulunan özel bir gen mutasyonu sonucunda bu hastalığın ortaya çıkuğını keşfetmişlerdir (Polymeropoulos ve ark., 1996). Bu gen sayesinde normalde presinaptik uçlarda bulunan ve dopaminerjik nöronların sinaptik geçişlerinde rol alan α-synuclein adındaki bir protein sentezlenmektedir (Moore ve ark., 2005). Hücreye toksik etkilerinin olduğu bilinen bir proteinin sentezlenmesine yol açması nedeniyle bu mutasyon sonucunda toksik işlev kazanımı olarak adlandırılan bir durum ortaya çıkar. İki kromozom çiftinin birisinde ya da her ikisinde bu toksik maddenin üretilmesine neden olan gen mutasyonunun bulunması nedeniyle toksik işlev kazanımına neden olan mutasyonlar normalde baskın bir özellik gösterirler. Anormal yapıdaki α-synuclein proteini yanlış katlanarak özellikle dopaminerjik nöronlarda birikirler (Goedert, 2001). Lewy cisimciklerinin başlıca özünü oluşturan yapılar arasında nörofilamanlar ve sinaptik vezikül proteinleriyle birlikte bu birikimler vardır.

Parkinson hastalığının diğer bir kalıtımsal şekli de, parkin olarak bilinen bir genin üretilmesine yol açan 6. Kromozomdaki bir gen mutasyonudur (Kitada ve ark., 1998). Bu mutasyon işlev kaybına yol açarak çekinik bir bozukluk yaratır. Bir kişide sadece bir kromozom üzerinde mutasyona uğramış bir parkin geni varsa, diğer kromozom üzerinde bulunan normal allele (eş gen, gen çifti) sayesinde hücrenin yeterli düzeyde işlev görmesini sağlayacak kadar parkin üretilebilir. Defektif ya da yanlış katlanmış olan proteinlerin yıkımından sorumlu olan proteazomlara taşınmaları sürecinde normal parkin rol oynar (Moore ve ark., 2005). Bu mutasyon nedeniyle defektif proteinler dopaminerjik nöronlarda yüksek miktarlarda birikirler ve sonuç olarak bu nöronlar hasara uğrarlar. Şekil 14.14'te parkinin bu proteazomların etkileri üzerindeki rolü gösterilmektedir. Parkin, anormal ya da yanlış katlanmış olan nöronların oldukça fazla sayıdaki ***ubikitin**** adı verilen küçük, sıkı bir globüler protein ile etiketlenmelerine yardımcı olur. Ubikinasyon adı verilen bu süreç ile anormal proteinlerin yapısal aminoasitlerine yıkılmalarını sağlayan proteazomlar için bu proteinlerin etiketlenerek birer hedef haline gelmeleri sağlanır. Defektif parkin anormal proteinlerin ubikinasyonlarını yapamaması nedeniyle bu proteinler hücre içinde birikerek hücrenin ölmesine neden olurlar. Bazı nedenlerden ötürü özellikle dopaminerjik nöronlar bu birikime hassasiyetler (Bkz. *Şekil 14.14.*).

Parkinson hastalığına sahip olan vakaların büyük çoğunluğu (yaklaşık yüzde 95'i) sporadiktirler. Yani aile öyküsü olmadan Parkinson hastalığına yakalanırlar. O halde α-synuclein birikimine ve dopaminerjik nöronların hasarlanmalarına neden olan nedir? Yapılan araştırmalar sonucunda Parkinson hastalığının *çevresel toksinler*, metabolizma bozuklukları ya da henüz tanımlanmamış enfeksiyöz ajanlar nedeniyle ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür. Örneğin, rotenon ve parakuat adındaki insektisitler Parkinson hastalığına yol açmakla birlikte, bu hastalıkta rol oynayan muhtemelen henüz tanımlanmamış başka toksinler de vardır. Bu kimyasalların tümü özellikle dopaminerjik nöronlarda yanlış katlanmış α-synuclein birikimine yol açarak mitokondriyal işlevleri baskılarlar. Biriken bu proteinler sonuçta hücreyi öldürürler (Dawson ve Dawson, 2003).

Bölüm 4'te gördüğümüz gibi, Parkinson hastalığının standart tedavisinde dopamin prekürsörü olan L-DOPA kullanılır. Beyinde L-DOPA düzeyinin artması geriye kalan dopaminerjik nöronlarda bir süre dopamin sentezlenmesini ve hastalık belirtilerinin azalılmasını sağlar. Bununla birlikte bu kompensasyon mekanizması sonsuza dek sürmez; sonuçta nigrostriatal dopaminerjik nöronların sayısı gittikçe düşer ve belirtiler ağırlaşır. Bunun yanı sıra, yüksek L-DOPA düzeyi nigrostriatal sistemin dışındaki dopaminerjik sistemlerde yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bazı hastalar—özellikle de belirtilerin genç yaşta başladığı hastalar—yatağa bağımlı bir hale gelirler ve hareket etmeleri oldukça güçleşir.

- **Lewy cisimciği:** merkezde yoğun olarak α-synuclein içeren anormal sirküler yapılar; Parkinson hastalığına sahip kişilerin nigrostriatal nöronlarının sitoplazmalarında bulunurlar.
- **α-synuclein:** Normalde sinaptik plastisitede rol gösterdiği yer olan presinaptik membranda bulunan bir protein. Parkinson hastalığındaki nöral dejenerasyonun nedeninin bu proteinin anormal düzeyde birikmesi olduğu düşünülmektedir.
- **Toksik işlev kazanımı:** Toksik etkiler gösteren bir proteinin üretilmine yol açan bozuk bir genin ortaya çıkığı baskın bir mutasyon ile karakterize bir genetik bozukluk.
- **Parkin:** Defektif ya da yanlış katlanmış proteinlerin proteazomlara taşınmasında rol oynayan bir protein; mutasyona uğramış parkin ailesel Parkinson hastalığına neden olur.
- **İşlev kaybı:** Sağlığımız için gerekli olan bir proteinin üretilmesinde yetersizliğin olduğu, çekinik bir gen nedeniyle ortaya çıkan genetik bozukluk.
- **Proteazom:** Defektif ya da yakına uğramış proteinlerin yıkımından sorumlu bir organel.
- **Ubikitin:** Bozuk ya da yanlış katlanmış olan proteinlere bağlanarak proteazomlar tarafından yıkılmaları için bu proteinleri hedef hale getiren bir protein.

* Editörün notu: Isıya dirençli küçük protein

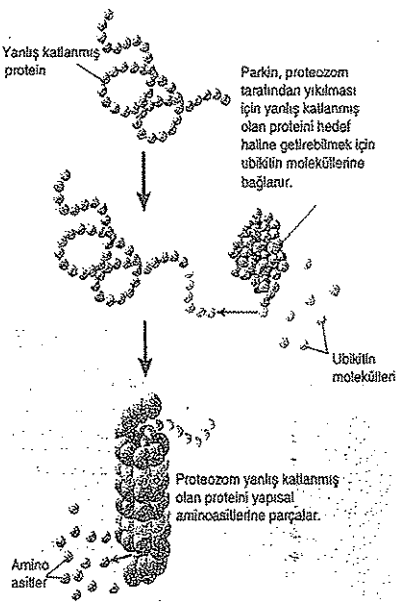
Genellikle L-DOPA ile kombine edilerek sıklıkla Parkinson hastalarına verilen diğer bir ilaç "*deprenil*"dir. Bölüm 4'ün girişinde ve sonunda gördüğümüz gibi, MPTP ile kontamine yasadışı bir ilacı almalarından sonra birçok kişide Parkinson hastalığı belirtileri ortaya çıkmıştır. Bunu takiben laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda, MAO-B enzimini inhibe eden bir ilaç olan deprenil ile bu ilacın toksik etkilerinin engellenebileceği gösterilmiştir. Parkinson hastalarına deprenil verilmesinin asıl mantığı dopaminerjik nöronlara hasar verebilecek bilinmeyen toksinlerin oluşturduğu zararlı etkilerin engellenmesidir. Buna ek olarak, Kumar ve Andersen (2004) dopaminerjik nöronlardaki oksidatif stres düzeyini artırabilecek bir şekilde MAO-B aktivitesinde yaşa-bağlı bir artışın olabileceğini öne sürmüşlerdir. MAO-B tarafından dopaminin hücre içi olarak yıkımı hücrelerde hasar yaratan hidrojen peroksit oluşumuna neden olur. Dolayısıyla MAO-B inhibitörlerinin yararlı bir etkisi de normal, yaşa-bağımlı oksidatif stresi azaltabilmeleridir. Bunun yanı sıra, Czerniczyniec, Bostamante ve Arnaiz-Lores (2007) deprenilin fare beyinlerindeki mitokondriyal işlevleri arttırdığını bulmuşlardır. Muhtemelen tütünde yer alan bileşiklerin MAO-B aktivitesini baskılamaları nedeniyle sigara kullananlarda ironik bir biçimde daha düşük bir Parkinson hastalığı yaygınlığı görülür (Fowler ve ark., 2003). Kuşkusuz akciğer kanseri, amfizem ve sigarayla ilişkili diğer hastalıkların yaygınlıklarındaki artışlar Parkinson hastalığının yaygınlığı ile ilgili herhangi bir potansiyel yarardan daha da ağır basar.

L-DOPA'ya yanıtsız hale gelen Parkinson hastalığının belirtilerinin azaltmak amacıyla beyin cerrahları tarafından üç stereotaksik yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi, neostriatumda dopamin salgılanmasını tekrar sağlamak amacıyla yapılan fetal doku naklidir. Düşükler sonucunda insan fetüslerinden elde edilen substantia nigra dokusu stereotaksik olarak kaudat çekirdek ile putamene* implante edilir. Bölüm 5'te de gördüğümüz gibi, dopaminerjik fetal hücrelerin yeni konakçılarında büyüyebildikleri ve en azından başlangıçta hastanın belirtilerini azaltacak düzeyde dopamin salgılayabildikleri PET taramaları ile gösterilmiştir. Fetal doku naklinin yapıldığı otuz-iki hastanın alındığı bir çalışmada, Freed (2002) daha önceden L-DOPA'ya yanıt veren hastaların cerrahiden daha çok yarar elde ettiklerini tespit etmiştir. Muhtemelen bu hastalar ilaçla ya da doku nakliyle dopamin salgılanmasını uyarabilecek yeterli sayıda reseptör içeren bazal gangliyon nöronlarına sahipüler. Ne yazık ki, çoğu transplant hastalarında daha sonrasında ciddi ve kahcı *diskinezüer*–oldukça zahmetli ve sıklıkla ağrılı istemsiz hareketler–ortaya çıkmışur. Sonuçta artık dopaminerjik fetal hücre nakilleri önerilmemektedir (Olanow ve ark., 2003).

Potansiyel dopaminerjik nöron kaynaklarından birisi de nöral kök hücre kültürleridir–bunlar doğru bir biçimde uyarılırsa sadece dopaminerjik nöronlara değil, çeşitli birçok hücre tipine gelişim gösterebilen hücrelerdir (Snyder ve Olanow, 2005). İnsan nöral kök hücrelerinin önemli bir avantajları da oldukça fazla sayıda hücrenin nakledilebilmesi ve böylece hastaların beyinlerinde yaşayan hücre sayısının arttırılmasıdır. Redmond ve ark. (2007), nigrostriatal dopaminerjik nöronların çoğunu MPTP enjeksiyonları ile hasarlandırarak maymunlarda parkinson belirtileri oluşturmuşlardır. Bu araştırmacılar daha sonra kaudat çekirdeğe nöral kök hücreleri

ŞEKİL 14.14

Parkinson Hastalığında Parkin'in Rolü: Parkin, ubiklitin-proteazom sisteminde anormal ya da yanlış-katlanmış olan proteinlerin yıkımında görev alır. Bir mutasyon yüzünden parkin defektif ise, anormal ya da yanlış-katlanmış olan proteinler yıkılamazlar ve hücre içerisinde birikirler. Bir mutasyon nedeniyle α-sinüklein defektif ise parkin ubikitinle birleşemez ve hücre içerisinde birikir.



* Putamen: Ön beyin tabanında bulunan bir bazal ganglion parçasıdır. Putamen öğrenmede de etkili olan dopamin, nörotransmitter, kolinerjik, asetilkolin üretilmesinde rol oynar.

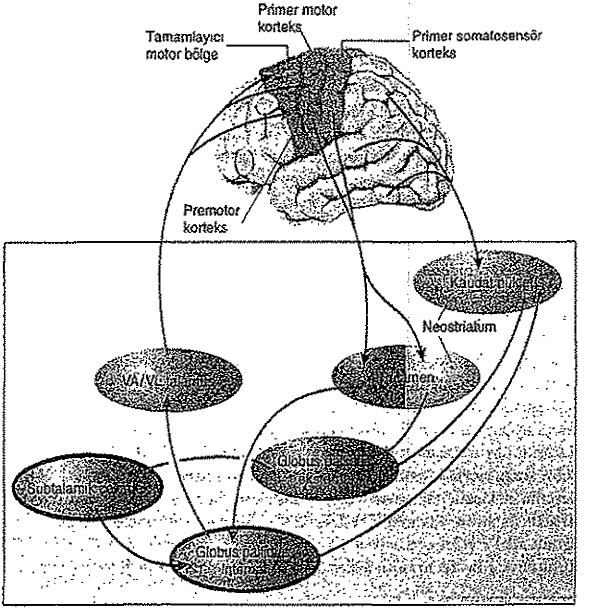
implante etmişler ve bu kök hücrelerinin sadece DA-sekrete eden nöronlara değil, aynı zamanda astrositlere ve nöronları koruyan ve tamir eden diğer hücrelerin de farklılaştıklarını bulmuşlardır. Bu implantlar aynı zamanda işlevsel bir etki de göstermişlerdir: Maymunların motor davranışlarının da geliştiği gözlenmiştir.

İkinci stereotaksik işlem ise globus pallidusun internal divizyonunun (GP_i) hasarlanmasıdır. Talamus üzerinden motor kortekse yönelmiş olan (GP_i) çıktısının baskılayıcı bir özelliği vardır. Parkinson hastalarında görülen kaudat çekirdek ve putamendeki azalmış dopamin salınımı (GP_i) aktivitesinin artmasına neden olur. Dolayısıyla (GP_i)'nin hasara uğratılmasının Parkinson hastalığı belirtilerini azaltabileceği beklenir (Bkz. *Şekil 14.15.*).

Aslında tamamıyla gerçekleşen durum da budur (Graybiel, 1996; Lai ve ark., 2000). Beyin cerrahları GP_i içerisine yerleştirdikleri bir elektrottan radyo frekansı akımı geçirerek beyin dokusunun ısınmasını ve harap olmasını sağlarlar. PET çalışmalarında cerrahiden sonra, normalde Parkinson hastalarında frontal loblarda yer alan premotor ve suplementer motor bölgelerdeki düşmüş olan metabolik aktivitenin normal düzeylere döndüğü gösterilmiştir (Grafton ve ark., 1995). Bu sonuç GP_i lezyonlarının gerçekten de motor korteks baskılanmasının engellediğini göstermektedir. Buna benzer bir mantıkla beyin cerrahları aynı zamanda eksitatör (uyarıcı sinaps) GP_i girdisini sağlayan subtalamusu da hedef alarak Parkinson hastalığının belirtilerini başarıyla tedavi etmişlerdir.

ŞEKİL 14.15

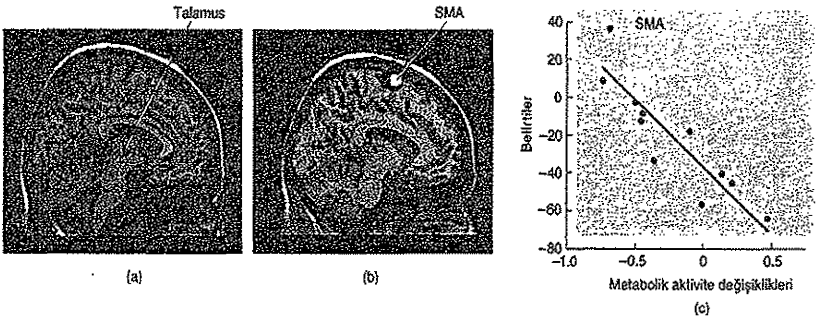
Bazal Gangliyonlara Ait Bağlantılar: Bu şekilde bazal gangliyonlara ait majör bağlantılar gösterilmiştir. Uyarıcı bağlantılar siyah çizgilerle; baskılayıcı bağlantılar kırmızı çizgilerle gösterilmiştir. Anlaşılır olması açısından substantia nigraya gelen girdiler gibi birçok bağlantı dahil edilmemiştir. Parkinson hastalığında yapılan sterotaksik cerrahinin iki hedef bölgesi vardır–globus pallidus internal divizyonu ile subtalamus–bunlar gri ile gösterilmiştirler. Bu bölgelerin hasarı sonucunda talamus üzerindeki baskılayıcı girdiler ortadan kalkarlar ve hareketler kolaylaşır.



Globus pallidusun internal divizyonu (GPi): Talamus üzerinden motor kortekse baskılayıcı girdi sağlayan globus pallidus bölümü; bazı durumlarda Parkinson belirtilerinin azaltılması amacıyla stereotaksik olarak bu bölge hasara uğratılır.

ŞEKİL 14.16

Parkinson Hastalığında Gen Tedavisi: GABA biyosentezinden sorumlu olan GAD geni, genetiği değiştirilmiş bir virüs aracılığıyla Parkinson hastalarının subtalamik çekirdeklerindeki hücrelere aktarılırlar. Fonksiyonel MRI taramalarında, (a) subtalamik çekirdekteki aktivasyon azalması ile (b) tamamlayıcı motor bölgedeki aktivasyon artışı gösterilmiştir. Grafikte (c), tamamlayıcı motor bölgenin aktivasyonuyla Parkinson hastalığının belirtilerinde ortaya çıkan değişikliklerin birbiriyle ilişkisi gösterilmiştir.



The Lancet, 369, Kaplitt, M. G., Feigin, A., Tang, C. ve ark. Safety ve Tolerability of Gene Therapy with an Adeno-Associated Virus (AAV) Borne GAD Gene for Parkinson's Disease: Açık uçlu, Faz I Çalışması, 2097–2105, Copyright 2007, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

Parkinson belirtilerinin azaltılmasının hedeflendiği üçüncü stereotaksik işlem ise subtalamik çekirdeğe elektrotların yerleştirilmesi ve bu elektrotlar aracılığıyla beynin elektriksel olarak uyarılmasına olanak sağlayan bir cihazın hastaya takılması işlemidir. Bazı çalışmalarda derin beyin uyarımının tremorları azaltmada beyin lezyonları kadar etkili olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (Simuni ve ark., 2002; Speelman ve ark., 2002). Lezyonlarla ya da uyarımla olsun tremorların azaltılıyor olması bu uyarımın subtalamik çekirdek üzerine baskılayıcı bir etkisinin olduğunu göstermektedir.

Kaplitt ve ark. (2007) derin beyin uyarımına bir alternatif (ya da destek) oluşturabilecek dikkate değer bir işlem geliştirmişlerdir. Bu yeni işlemin güvenirliğini değerlendirmek amacıyla tasarlanan bir klinik çalışmada Kaplitt ve ark. Parkinson hastalarının subtalamik çekirdeklerinee ana inhibitör nörotransmitter GABA'nın biyosentezinden sorumlu enzim olan GAD genini taşıyan genetiği değiştirilmiş bir virüs enjekte etmişlerdir. GAD üretimi sonucunda subtalamik çekirdekte bulunan bazı uyarımlara neden olan glutamat-üreten nöronların baskılayıcı GABA-üreten nöronlara dönüşmesi sağlanmıştır. Sonuç olarak GP_i aktivitesi azalmış, suplementer motor bölge aktivitesi artmış ve hastaların belirtilerinin düzeldiği görülmüştür (Bkz. *Şekil 14.16.*).

Huntington Hastalığı

Diğer bir bazal gangliyon hastalığı olan **Huntington hastalığının** nedeni kaudat çekirdek ile putamenin dejenerasyona uğramasıdır. Parkinson hastalığı hareketlerde yetersizlik yaratırken, Huntington hastalığı sonucunda özellikle sıçrayıcı bir tarzda kontrol edilemeyen ekstremite hareketleri ortaya çıkar. Huntington hastalığındaki hareketler amaca yönelik hareketlerin parçalarımış gibi görünürler ancak istemsiz olarak ortaya çıkarlar. Bu hastalık ilerleyici bir karakterde olup bilişsel ve emosyonel değişikliklerle seyrederek belirtilerin başlangıcından genellikle 10-15 yıl sonra ölüme neden olur.

Huntington hastalığının belirtileri genellikle otuzlu ve kırklı yaşlarda başlamakla birlikte bazen yirmili yaşların başlarında da ortaya çıkabilir. Nöral dejenerasyonun ilk belirtileri putamende bulunan özel bir inhibitör nöron grubu olan GABAerjik orta dikensi nöronlarda görülür. Bu nöronların hasarlanmaları

Huntington hastalığı: Bazal gangliyonların yıkılmalarına neden olan bir kalıtımsal hastalık; ilerleyici, kontrol edilemeyen sıçrayıcı ve kavrulur tarzda hareketlerin olduğu demans ve sonuç olarak ölüme doğru seyreden bir hastalık.

halinde frontal korteksin premotor ve suplementer motor bölgelerinin üzerindeki inhibitör kontrolün bir kısmı ortadan kalkar. İstemsiz hareketlerin nedeni bu kontrolün kaybedilmesidir. Hastalık ilerledikçe aralarında serebral korteksin de bulunduğu farklı beyin bölgelerinde nöral dejenerasyonlar ortaya çıkar.

Huntington hastalığı 4. kromozom üzerinde bulunan bir dominant gen nedeniyle ortaya çıkan kalıtımsal bir hastalıktır. Aslında bu genin yerleşim yeri belirlenmiş olup burada bir amino asit olan glutamini kodlayan bazların tekrarlı dizisi şeklinde bir defektin olduğu tespit edilmiştir (Ortak Araştırma grubu, 1993). Bu tekrarlı dizilim sonucunda genden uzamış bir glutamin şeridi üretilir–bu proteine huntingtin (htt) adı verilir. Anormal htt yanlış katlanmaya başlar ve çekirdek içerisinde birikerek kümelenme oluşturur. Hastalığın oluşumundan bu anormal huntingtin molekül parçasının sorumlu olduğunu gösteren bulgu ise, daha uzun glutamin şeridine sahip olan hastalarda belirtilerin daha erken yaşta başlangıç göstermesidir. Bu gerçekler bize hastalığa neden olan bu mutasyon sonucunda bir toksik işlev kazanımının olduğunu anormal htt molekülünün oluştuğunu göstermektedir. Aslında Huntington hastalığındaki nöron ölümünün nedeni apopitozistir. Li ve ark. (2000), HH sahip farelere apopitozisi baskılayan bir kaspaz* baskılayıcısının verilmesi halinde bu farelerin daha uzun süre yaşadıklarını bulmuşlardır. Belki de anormal htt proteini, kaspaz aktivasyonunu sağlayan ubikitin-proteaz sisteminin işlevini bozarak apopitozisi** tetiklemektedir. (Hague, Klaffke ve Bandmann, 2005).

Henüz bu hastalığın tedavisi yoktur. Bununla birlikte DiFiglia ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada olması muhtemel bir yaklaşım öne sürülmüştür. Bu araştırmacılar genetiği değiştirilmiş bir virüs aracılığıyla farelerin striatumlarına ve bunun üzerini örten korteks bölgesine mutant bir insan htt geni yerleştirmişler ve nöropatoloji ile motor defisitlerin gelişmesini sağlamışlardır. DiFiglia ve ark. daha sonra striatum içerisine htt genlerinin transkripsiyonunu engelleyen küçük bir ara RNA (siRNA) enjeksiyonu yaparak bu bölgede mutant htt üretimini durdurmuşlardır. Bu tedavi ile birlikte striatal nöronlardaki inklüzyon cisimciklerinin büyüklüğü azaltılmış, striatal nöronların yaşam süreleri uzatılmış ve hayvanların motor belirtileri azaltılmıştır.

Alzheimer Hastalığı

Birçok nörolojik bozukluğun sonucunda, organik bir beyin bozukluğu nedeniyle entelektüel yeteneklerin bozulduğu bir durum olan demans ortaya çıkar. Yaygın bir demans çeşidi olan Alzheimer hastalığı, 65 yaşın üstü popülasyonun yaklaşık yüzde 10'unda ve 85 yaş üstünün yaklaşık yüzde 50'sinde görülen bir hastalıktır. Bellek ve diğer mental işlevlerin ilerleyici bir biçimde bozulmalarıyla karakterizedir. İlk başta insanlar randevularını ya da kelimeleri ve diğer insanların isimlerini hatırlamada güçlük yaşamaya başlarlar. Zaman geçtikçe verilen görevleri yerine getiremez hale gelirler. Bellek bozukluğu en çok yakın dönemde yaşanan olaylarla ilgili olup Korsakoff sendromundaki anterograd amneziye benzer. Alzheimer hastalığı olan kişilerin dışarıya tek başlarına çıkmaları halinde büyük ihtimalle kaybolurlar. Sonunda yatağa bağımlı bir hale gelerek ölürler (Terry ve Davies, 1980).

Alzheimer hastalığında hipokampus, entorhinal korteks, neokorteks (özellikle frontal ve temporal loblardaki assosiyasyon korteksleri), bazal çekirdek, lokus serelous ve rafe çekirdekleri gibi yapılarda ciddi dejenerasyonlar görülür. Şekil 14.17'de bir Alzheimer hastasının beyin fotoğrafları ile normal bir beyin fotoğrafı gösterilmektedir. Hastanın beyninde belirgin bir kortikal doku kaybının olduğunu gösterir bir biçimde, özellikle frontal ve temporal loblardaki sulkusların ne kadar genişlemiş olduğuna dikkat edin (*Bkz. Şekil 14.17.*).

Daha önceden size Down sendromlu hastaların beyinlerinde Alzheimer hastalarında da görülen anormal yapıların varlığından bahsetmiştim: *Amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklar.* Amiloid plaklar, yapılarında β-amiloid (genellikle Aβ şeklinde gösterilir) olarak bilinen bir yoğun protein çekirdeğin etrafında hasarlı hücrelerin

Huntingtin (htt): Beyin-kaynaklı nörotrofik faktörün üretilmesine ve taşınmasına yardımcı olduğu düşünülen bir protein. Anormal yapıdaki Huntington hastalığına neden olur.

Demans: Bellek, algı, konuşma ve karar verme gibi bilişsel yeteneklerin kaybı ile karakterize durum; en sık görülen nedenleri arasında çoklu iamele ve Alzheimer hastalığı vardır.

Alzheimer hastalığı: Nedeni bilinmeyen bir dejeneratif beyin bozukluğu; ilerleyici bellek kaybı ile motor defisitler görülür ve ölümle sonlanır.

Amiloid plaklar: Yapılarında yoğun bir β-amiloid protein çekirdeğin etrafında aktive mikroglialar ve reaktif astrositlerle birlikte dejenerasyona uğramış aksonlar ve dendritlerin de bulunduğu hücre dışı çöküntü.

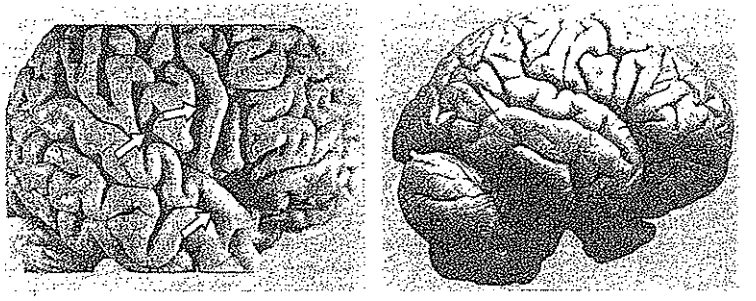
β-amiloid (Aβ): Alzheimer hastalarının beyinlerinde aşırı miktarda bulunan bir protein.

* Editörün Notu: Hücresel ölümde en önemli görevlilerden biri *kaspaz* denilen enzimlerdir. *Kaspazlar* hücre yapısal proteinlerini ve diğer enzimleri parçalar.

** Bir dokunun büyüklüğü hücre çoğalması ve ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Birçok hücre kendi ölümünü programlanmış hücre ölümü veya apopitozis denilen genetik bir işlemle kontrol eder

ŞEKİL 14.17

Alzheimer Hastalığı: Bu şekilde, (a) Alzheimer hastalığına sahip bir kişide beynin sağ tarafına ait lateral bir görünüm gösterilmiştir. (Rostral kısım sağda, dorsal üsttedir). Neokorteksteki dejenarasyonu gösterir bir biçimde, özellikle temporal lob ile parietal lob sulkuslarının genişlemiş olduğuna dikkat edin (ok uçları). Bu şekilde aynı zamanda (b) normal bir beynin sağ tarafına ait bir lateral görünüm de gösterilmiştir.



(a) (b)

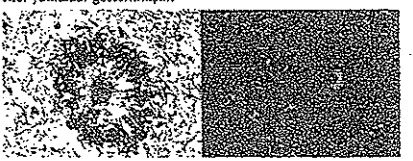
Hastalıklı beyin fotoğrafı A. D'Agostino'nun izniyle, Good Samaritan Hastanesi, Portland, Oregon. Normal beyin fotoğrafı © Dan McCoy/Rainbow.

yıkımından sorumlu aktüve mikroglialar ve reaktif astrositlerle birlikte dejenerasyona uğramış aksonlar ve dendritlerin de bulunduğu göze dışı (hücre dışı) çöküntülerdir. Sonunda fagositik glial hücrelerin dejenere aksonları ve dendritleri yıkmaları sonucunda geriye sadece β-amiloid çekirdek kalır.

Nörofibriller yumaklar, katlanmış haldeki hiperfosforile tau proteini filamanlarından oluşmuş, hücre içi birikimler barındıran ve ölmekte olan nöronlardır. Normal tau proteinleri hücrelerdeki transport mekanizmalarını sağlayan mikrotübüllerin yapısında bulunurlar. Alzheimer hastalığının ilerlemesi sırasında aşırı miktarda fosfat iyonunun tau protein iplikçiklerine bağlanması nedeniyle bu proteinin yapısı değişir. Serebral korteksteki piramidal hücre gövdelerinde ve bu hücrelerin proksimal dendritlerinde ortaya çıkan anormal filamanlar hücre içinde madde taşınmasını bozarlar ve geriye protein filamanlarından oluşmuş bir yumak bırakarak hücrenin ölümüne neden olurlar (Bkz. *Şekil 14.18.*).

ŞEKİL 14.18

Alzheimer Hastalığının Mikroskopik Özellikleri: Alzheimer hastalığından ölen hastalardan alınan bu mikro fotoğraflarda, (a) β-amiloid proteiniyle dolu bir amiloid plak ile birlikte (b) nörofibriller yumaklar gösterilmiştir.



(a) (b)

Fotoğraflar O.J. Selga'nin izniyle basılmıştır, Birmingham ve Kadın Hastanesi, Boston, Massachussetts.

Amiloid plaklar defektif bir A formunun üretilmesi nedeniyle oluşurlar. A üretimi çeşitli adımlardan geçer. İlk olarak, bir gen tarafından yaklaşık 700 aminoasitten oluşmuş bir zincir yapısına sahip olan β-amiloid prekürsör proteini (APP) kodlanır. APP daha sonra sekretazlar olarak bilinen enzimler tarafından iki yerinden kesilerek A üretilir. Bunlardan ilki olan β-sekretaz APP molekülünün kuyruk kısmını keser. İkincisi olan γ-sekretaz (gama-sekretaz) ise "baş" kısmını keser. Sonuçta kırk ya da kırk-iki aminoasit içeren Aβ molekülü meydana gelir (Bkz. *Şekil 14.19.*).

APP molekülünün -sekretaz tarafından ikinci olarak kesildiği yer hangi formun üretileceğini belirler. Normal beyinlerde Aβ moleküllerinin yüzde 90-95'i kısa formdayken; diğer yüzde 5-10'luk kısım uzun forma sahiptirler. Alzheimer hastalarında uzun Aβ formu toplam sayının yüzde 40'ını oluşturacak düzeyde artar. Uzun formun yüksek konsantrasyonlarda olması yanlış katlanmalarına ve hücreye toksik etkileri olan birikimlerin oluşmasına neden olur (Bu bölümde daha önceden de gördüğümüz gibi, prionlar ile α-synuclein proteinlerinin anormal katlanmaları sonucunda da beyinde dejenerasyona neden olan birikimler oluşur). Uzun Aβ formunun hücrede az miktarlarda olması halinde hücreden temizlenmesi oldukça kolaydır.

Nörofibriller yumak: Hücre iskeletinin yapısında bulunan tau proteinine ait bölülmüş filamanlardan oluşan hücre içi birikimleri taşıyan ve ölmekte olan bir nöron.

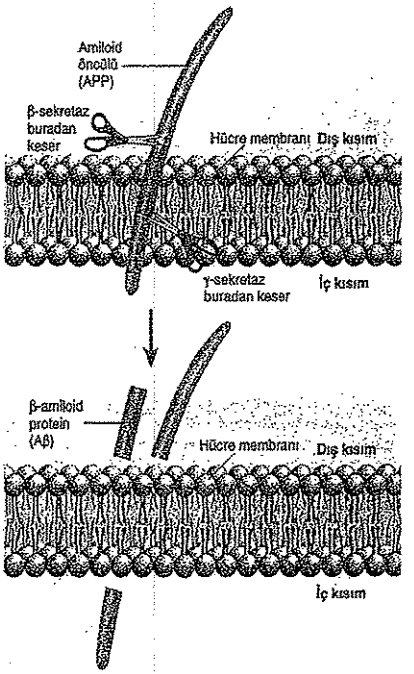
Tau proteini: Normalde hücrenin transport mekanizmasını sağlayan mikrotübüllerin bir komponenti olarak rol oynayan bir protein.

β-amiloid prekürsör proteini (APP): β-amiloid protein öncülü olarak hücrelerden salgılanan bir protein.

Sekretaz: β-amiloid prekürsör proteinini β-amiloid gibi daha küçük fragmanlara ayıran bir enzim sınıfı.

ŞEKİL 14.19

β-Amiloid Proteini: Bu şekilde amiloid öncülü proteinden β-amiloid protein (Aβ) üretimi gösterilmiştir.



Yıkılmaları için işaretlenmelerini sağlayan bir ubikitin etiketi ile birlikte proteazomlara taşınan bu moleküller burada zararsız hale getirilirler. Bununla birlikte, uzun Aβ formunun yüksek miktarlarda üretilmesi halinde bu sistem yetersiz kalır.

Alzheimer hastalığından ilk etkilenen hücreler bazal ön beyinde yer alan asetilkolinerjik nöronlardır. Normalde stres sinyallerine yanıt veren ve apopitozisi indükleyen bir reseptör olan *p75 nörotrofin reseptörü* için Aβ bir ligand görevi görür (Sotthibundhu ve ark., 2008). Bazal ön beyindeki ACh'erjik nöronlarda bu reseptörlerin yüksek miktarlarda bulunması nedeniyle; uzun Aβ formunun yüksek düzeylere ulaşması durumunda bu nöronlar ölmeye başlarlar.

Şekil 14.20'de bir Alzheimer hastasının beynindeki anormal Aβ birikimi gösterilmektedir. Klunk ve ark. (Klunk ve ark., 2003; Mathis ve ark., 2005) Aβ molekülüne bağlanan ve kan-beyin bariyerini geçebilen bir kimyasal geliştirmişlerdir. Bu kimyasalın radyoaktif bir formunu bir hastayla sağlıklı bir kontrole enjekte etmişler ve beyinlerini PET taramayla incelemişlerdir. Hastanın serebral korteksinde bu proteinin biriktiğini görebilirsiniz. (Bkz. *Şekil 14.20*). Alzheimer hastalarının beyinlerinde Aβ düzeylerinin ölçülebilmesi, araştırmacıların kullanılan potansiyel tedavilerin etkinliklerini değerlendirmelerine olanak sağlayacaktır. Eğer bu tür bir tedavi geliştirilebilirse, hastalık gelişiminin erken safhalarında Aβ birikiminin saptanabilmesi sayesinde henüz hücreler yıkılmadan ve de buna eşlik eden bilişsel yeteneklerde belirgin bir bozulma yaşanmadan tedaviye başlanabilecektir.

Yapılan araştırmalarda en azından bir kısım Alzheimer formlarının ailesel geçiş gösterdikleri ve kalıtımsal olabilecekleri düşünülmüştür. Down sendromlu kişilerin beyinlerinde de Aβ birikiminin olması bazı araştırmacıların yirmi-birinci kromozomun bu proteinin üretiminde rolü olabileceği şeklinde hipotezler öne sürmelerine neden olmuştur. Gerçekten de St.George-Hyslop ve ark. (1987) APP üreten genin kromozom 21'de bulunduğunu ortaya çıkarmışlardır.

APP geninin keşfinden bu yana, yapılan birçok çalışmada bu gende ailesel Alzheimer hastalığına neden olan spesifik mutasyonlar saptanmıştır (Martinez ve ark., 1993; Farlow ve ark., 1994). Bunun yanı sıra, yine Alzheimer hastalığına neden olduğu belirlenen 1. kromozom ile 14. kromozomların üzerlerinde bulunan iki presenilin genine ait sayısız mutasyonlar saptanmıştır. Anormal yapıdaki APP ve presenilin genlerinin tümü defektif olan uzun Aβ formunun üretilmesine neden olurlar (Hardy, 1997). Yalnızca basit bir enzim değil, aksine geniş bir multiprotein komplekste yapısında olan γ-sekretazın alt ünitelerinin PS1 ve PS2 adındaki iki presenilin proteininden oluştuğu düşünülmektedir (De Strooper, 2003).

Alzheimer hastalığının diğer bir nedeni de, kanda kolesterol taşınmasını sağlayan, bunun yanı sıra hücre tamirinde de rol oynayan glikoprotein yapıdaki **apolipoprotein E (ApoE)** geninin mutasyona uğramasıdır. ApoE geninin E4 olarak bilinen bir allele, anlaşıldığı kadarıyla beyinde uzun Aβ formunun ortadan kaldırılması sırasında araya girerek geç-başlangıçlı Alzheimer hastalığı riskini arttırır (Roses, 1997; Price ve Sisodia, 1998; Mahley ve Rall, 2000). Diğer bir allele olan ApoE2 ise Alzheimer hastalığına karşı bilfiil koruma sağlar (Wilhelmus ve ark., 2005). Aynı zamanda Alzheimer hastalığı gelişiminde önemli diğer bir risk faktörü de travmatik beyin hasarıdır. Örneğin, uzun süreli kapalı kafa hasarı geçiren insanların beyinleri incelendiğinde (bunlara müsabaka dövüşçülerindekiler de dahildir), sıklıkla yaygın bir amiloid plak dağılımına rastlanmaktadır. Travmatik beyin hasarı sonrasında Alzheimer hastalığının oluşma

Presenilin: β-amiloid prekürsör proteinin anormal kısa formuna dönüştürülmesine neden olan bir bozuk gen tarafından üretilen bir protein; Alzheimer hastalığının bir nedeni olabilir.

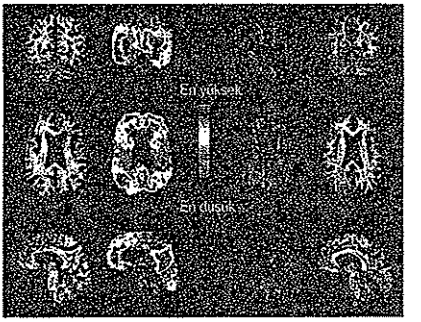
Apolipoprotein E (ApoE): Kanda kolesterol taşıyıcısı olan ve hücre tamirinde de rol oynayan bir glikoprotein; apoE geninde E4 allelenin olması geç-başlangıçlı Alzheimer hastalığı riskini arttırır.

riski özellikle ApoE4 allele taşıyan insanlarda yüksektir (Lesné ve ark., 2005; Luukinen ve ark., 2005). Aynı zamanda obezite, hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyi ve diyabet gibi rahatsızlıklar da birer risk faktörü olup, bu risk ApoE4 allelenin varlığıyla birlikte daha da artar (Martins ve ark., 2006).

Antfta bulunmuş olduğum çalışmalarda Alzheimer hastalığının gelişiminde anormal Aβ üretiminin genetik olarak tetiklenmesinin önemli bir rolü olduğu gösterilse de, çoğu Alzheimer hastalığı formu aslında kalıtımsal değil, sporadik özellik gösterir. Bugüne dek, Alzheimer hastalığıyla ilişkili olduğu bilinen (ileri yaş hariç) en güçlü nongenetik risk faktörü travmatik beyin hasarıdır. Önemli olduğu gösterilmiş olan diğer bir risk faktörü de eğitim düzeyidir. A.B.D. Ulusal Yaşlılık Enstitüsü tarafından desteklenen Dini Tarikatlar Çalışmasında yaşlı Katolik ruhban sınıfına ait bireylerin (rahipler, rahibeler ve papazlar) bilişsel performansları ölçülmüş ve ölümleri sonrası beyinleri incelenmiştir. Bennett ve ark. (2003) tarafından gerçekleştirilen bir bildiride beyinlerinde önemli sayıda amiloid plak bulunan insanlarda bile, örgün eğitim yıl sayısındaki artış ile bilişsel performans arasında pozitif bir korelasyonun olduğu belirtilmiştir. Örneğin, mezuniyet sonrası eğitimlerine devam eden insanların, benzer amiloid plak sayısına sahip olan ancak daha az örgün eğitim almış olan insanlara kıyasla bilişsel test puanlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kuşkusuz bilişsel yeteneğin bireysel açıdan farklılık göstermesi gibi çeşitli değişkenlerin kişinin çalışmalarını daha ileriye taşıma olasılığını artırmaları mümkün olup bu bireysel farklılıklar tek başlarına oldukça önemlidirler. Her iki durumda da, demans gelişiminin engellenmesi için muhtemelen kişinin yapabileceği en önemli şey etkin bir biçimde entelektüel aktivitelere katılmasıdır (ve genel sağlığını iyi tutacak bir yaşam stilinin olmasıdır).

ŞEKİL 14.20

β-Amiloid Proteinin Tespiti: Buradaki PET taramalarında bir Alzheimer hastasının beynindeki β-amiloid protein (Aβ) birikimi gösterilmektedir. AH = Alzheimer hastalığı, MR = yapısal manyetik rezonans görüntüleme, [C-11] PIB PET = Radyoaktif bir Aβ bileşiğinin enjeksiyonu sonrasında beyinde gerçekleştirilen bir PET taraması.



William Klunk'ın izniyle, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, Pennsylvanya.

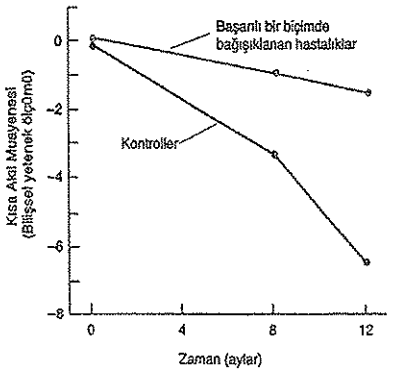
Billings ve ark. (2007), Alzheimer hastalığının gelişimine yol açan mutant bir APP genini içerecek bir biçimde genetiği değiştirilen bir fare türüyle bir deney gerçekleştirmişlerdir. Bu araştırmacılar, bu fareleri yaşamın erken dönemlerinden itibaren bölüm 12'de bahsedilen su labirenti görevine tabi tutmuşlardır. Bu farelerin eğitimlerine yaşlarının 2 ila 18 ay arasında olduğu sırada 3-aylık aralıklarla devam edilmiştir. Bu eğitimle birlikte Aβ birikimi gecikmiş ve hayvandaki performans düşüşünün yavaşlaması sağlanmıştır. Bu çalışma sayesinde entelektüel aktivitenin (ki eğer fareler için de bu terimi kullanmam mümkünse) Alzheimer hastalığının gecikmesini sağladığı sonucuna varılmıştır.

Şu anda, Alzheimer hastalığının farmakolojik tedavisinde onay almış olanlar sadece asetilkolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin ve galantamin) ile bir NMDA reseptör antagonistidir (memantin). Alzheimer hastalığında ilk olarak asetilkolinerjik nöronların hasarlanmaları ve kortikal aktivasyon ve bellek açısından bu nöronların önemli roller üstlenmeleri nedeniyle, ACh yıkımını baskılayarak aktivitesini arturan ilaçların bu hastaların bilişsel aktivitelerini ılımlı düzeylerde arttırdıkları gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu ilaçların nöral dejenerasyon süreci üzerine bir etkileri olmamakla birlikte hastanın sağ kalımını artırıcı bir özellik taşımazlar. Ancak öte yandan nonkompetitif bir NMDA reseptör blokerinin aşırı kalsiyum girişi nedeniyle ortaya çıkan eksitotoksik yıkımını geciktirdiği ve demans belirtilerini hafif düzeylerde azalttığı düşünülmektedir (Rogawski ve Wenk, 2003).

Muhtemelen Alzheimer hastalığının engellenmesine yönelik yaklaşımlardan en ümit verici olanları AH fareleri ile yapılan immünolojik araştırmalardan elde edilenlerdir. Schenk ve ark. (1999) ile Bard ve ark. (2000) bağışıklık sistemini Aβ molekülüne karşı duyarlılaştırmaya çalışmışlardır. Bu araştırmacılar, bağışıklık sistemini Aβ molekülünün yıkılması yönünde duyarlılaştıracağını umdukları bir aşıyı AH farelerine uygulamışlardır. Tedavi işe

ŞEKİL 14.21

Aβ'ya Karşı Bağışıklanma: Bu grafiklerde, Aβ antikoru oluşturulan hastalar (başarılı bir biçimde bağışıklanan hastalar) ile oluşturulamayan hastalardaki (kontroller) bilişsel azalmalar üzerine Aβ'ya karşı bağışıklanmanın etkisi gösterilmiştir.



Uyarlanan kaynak: Hock, C., Konietzko, U., Streffer, J. R. ve ark. *Neuron*, 2003, 38, 547–554.

yaramıştır: Bu aşı sayesinde, erken yaştan itibaren aşının uygulanmış olduğu fare beyinlerinde amiloid plakların gelişimi baskılanmış, hatta daha geç yaşlarda aşılanan farelerde bile plak gelişimi durmuş ya da geriye dönmüştür.

Alzheimer hastalarıyla yapılan bir klinik çalışmada, Aβ proteinini yıkmaları için bu hastaların bağışıklık sistemlerinin duyarlılaştırılması amaçlanmıştır (Monsonego ve Weiner). Yapılan bir çift-kör çalışmada, hafif-orta düzeydeki otuz Alzheimer hastasına Aβ proteinin bir bölümü enjekte edilmiştir. Bu hastaların yirmisinde Aβ proteinine karşı antikor gelişimi gözlenmiş olup, muhtemelen bağışıklık sistemlerinin beyinde bulunan Aβ proteinlerini yıkmaya başlaması ve bu proteinin birikmesi nedeniyle ortaya çıkan nöron yıkımının azalması, hastalık gidişatının bu hastalarda yavaşladığı görülmüştür. Hock ve ark. (2003) Aβ antikoru geliştiren hastalarla geliştirmeyenleri bilişsel yetenekleri açısından karşılaştırmışlardır. Şekil 14.21'de de gösterildiği gibi, antikor üretimi bilişsel yıkımı belirgin düzeyde azaltmıştır (*Bkz. Şekil 14.21.*).

Aβ molekülüne karşı antikor gelişiminin görüldüğü hastalardan birisi pulmoner emboli (akciğerleri kanlandıran bir kan damarında pıhtı gelişimi) nedeniyle ölmüştür. Nicoll ve ark. (2003), bu hastanın beynini incelemişler ve çoğu serebral korteks bölgesinde bağışıklık sisteminin Aβ molekülünü ortadan kaldırdığını gösteren kanıtlar bulmuşlardır. Ne yazık ki Aβ antijeni enjeksiyonlarının hastaların yüzde beşinin beyinlerinde inflamatuar bir reaksiyona yol açması nedeniyle bu klinik çalışma sonlandırılmıştır.

Nikolic ve ark. (2007) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada bağışıklık sisteminin Aβ molekülüne saldırması yönünde indüklenmesi için farklı bir yöntem denenmiştir. Normal ve AH farelerin ciltlerine Aβ proteini enjekte edilmesi aracılığıyla aşılanmaları sağlanmıştır. Bu aşılar farelerin bağışıklık sistemlerini Aβ antikorlarının üretmeleri için uyarmışlardır. Hayvanların hiçbirisinde nöropatolojik bir bulguya rastlanmamış olup beyinlerinde bulunan Aβ plaklarının sayısı da azalmıştır.

Amiyotrofik Lateral Skleroz

Amiyotrofik Lateral Skleroz, spinal kord ile kranial motor sinir çiftlerini tutan bir dejeneratif hastalıktır (Bruijn, Miller ve Cleveland, 2004). Bu hastalığın yaygınlığı yaklaşık 100,000'de 5'tir. Belirtileri arasında spastisite (kaba ve zor hareketlerle karakterize artmış kas gerginliği), abartılı tendon refleksleri, ilerleyici güçsüzlük, kas atrofisi ve son olarak paralizi görülür. Hastalık başlangıcından yaklaşık 5 ila 10 yıl sonra solunum kaslarının yetersiz hale gelmesi nedeniyle ölüm meydana gelir. Göz hareketlerini kontrol eden kaslar korunur. Bilişsel yetilerin etkilenmesi nadirdir.

ALS vakalarının yüzde onunda kalıtımsal geçiş görülürken; diğer yüzde 90'lık kısım sporadiktir. Kalıtımsal vakaların yüzde 10 ila 20'sinde hastalığın nedeni *süperoksit dismutaz (SOD1)* enziminin üretildiği kromozom 21 üzerinde bulunan bir genin mutasyona uğramasıdır. Bu mutasyon proteinin yanlış katlanmasına ve birikmesine, aksonal transportun bozulmasına ve mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açan bir toksik işlev kazanımına neden olur. Aynı zamanda glial hücrelerin içine glutamat geri alımını bozarak hücre dışı glutamat düzeylerinin artmasına ve motor nöronlarda eksitotoksisite oluşmasına neden olur (Bossy-Wetzel, Schwarzenbacher ve Lipton, 2004).

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS): Spinal kord ile kranial motor sinir çiftlerini tutan dejeneratif bir hastalık.

Şu anda ALS tedavisinde kullanılan tek farmakolojik tedavi, muhtemelen glutamat salınımını azaltarak glutamatla-indüklenen eksitotoksisiteyi azaltan bir ilaçtır. Yapılan klinik çalışmalarda riluzol tedavisi alan hastaların plasebo alanlara kıyasla yaşam sürelerinin ortalama 1 ila 3 ay daha uzadığı bulunmuştur (Bensimon,

Lacombiez ve Meininger, 1994). Bununla birlikte, Kasper ve ark. (2003) tarafından SOD1 mutasyonu oluşturulmuş fareleri kullanarak gerçekleştirdikleri bir çalışma en azından ailesel ALS tedavisinde daha etkin bir tedavinin sağlanması konusunda ümit vericidir. Bu yazarlar, farelerin bacak kaslarına *insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1)* üretimini sağlayan bir gen içeren zararsız bir virüs enjekte etmişlerdir. Motor nöronların terminal uçlarından bu virüs alınarak spinal kordun ön boynuzunda yer alan nöron hücre gövdelerine retrograd aksoplazmik akım ile taşınır. Bu gen sayesinde, kısmen kaspaz aktivitesini baskılamak suretiyle hasarlı motor nöronların yaşam sürelerini uzattığı gösterilmiş olan IGF-1 üretilir. Plaseboyla tedavi edilen farelerle karşılaştırıldığında, fiziksel belirtilerin başlamasından önce bu tedaviye başlanması halinde yüzde 80, belirtilerin başlamasından sonra başlanması halinde ise yüzde 18 oranında bu hayvanların yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (Bkz. *Şekil 14.22.*). Bu tedavinin sağladığı avantajı, genin sokulası için kullanılan virüsün farelere ve insanlara zararsız olması ve uzun süre gen ekspresyonunun devam etmesidir. Bugüne dek insanlar üzerinde yapılmış olan çalışmaların sonuçları yetersizdir (Mitchell, Wokke ve Borasio, 2007).

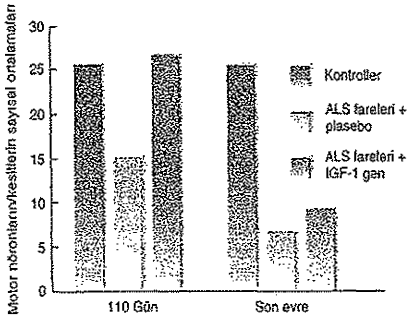
Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS) demiyelinizan bir otoimmün hastalıktır. Merkezi sinir sisteminde dağınık bir yerleşim gösterir bir biçimde kişinin bağışıklık sisteminin miyelin kılıflara saldırması sonucunda kalıntılardan oluşmuş sert yamalar şeklinde sklerotik plaklar oluşur (Bkz. *Şekil 14.23.*). Aksonların demiyelinize hale gelmeleri nedeniyle normal sinir iletisi kesilir. Hasarın beyin ve spinal kordta yerleşmiş olan beyaz madde içerisinde ortaya çıkması nedeniyle çok çeşitli nörolojik bozukluklar ortaya çıkar.

Multipl skleroz kadınlarda daha sık olup genellikle yirmili yaşların sonunda ya da otuzlu yaşlarda başlangıç gösterir. Çocukluklarını ekvatordan daha uzak yerlerde geçiren kişilerin bu hastalığa yakalanması ekvatora yakın yerlerde yaşayanlara kıyasla daha fazladır. Dolayısıyla, muhtemel bir virüsün daha yaygın olduğu bir bölgede çocukluk çağını geçiren kişide bağışıklık sisteminin kendi miyelin dokusuna saldırmasının nedeni bu virüsle karşılaşmış olması olabilir. Muhtemelen bir virüsün

ŞEKİL 14.22

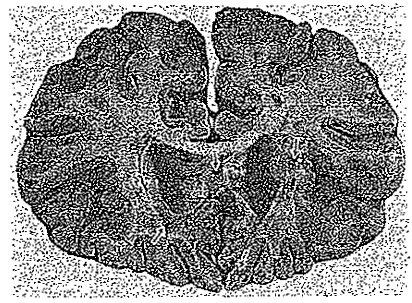
ALS'de Gen Tedavisi: Bu grafiklerde, deneysel ALS oluşturulan farelerin spinal motor nöronlarına insülin-benzeri büyüme faktörü *(IGF-1)* geninin aktarılmasının getirdiği etkiler gösterilmiştir. Tedavi sonucunda her bir doku kesitiade bulunan ortalama motor nöron sayısı artmıştır.



Kaynak: Kaspar, B. K., Llado, J., Sherkat, N ve ark. Science, 2003, 301, 839–842. Copyright © 2003. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

ŞEKİL 14.23

Multipl Skleroz: Multipl sklerozu olan bir kişiden alınan bu beyin kesitinde, oklarla beyaz maddedeki sklerotik plaklar gösterilmektedir.



A. D'Agostino'nun izniyle, Good Samaritan Hastanesi, Portland, Oregon.

kan-beyin bariyerini zayıflatması sonucunda miyelin proteinin genel dolaşıma katılması bağışıklık sisteminin miyeline karşı duyarlılaşmasına neden olmakta ya da virüsün kendisi miyeline bağlanmaktadır. Bunun yanı sıra, kış sonunda ve ilkbahar başında doğan kişilerde riskin daha yüksek olması, aynı zamanda gebe bir kadında geçirilen bir enfeksiyonun (örneğin kışın geçirilen bir viral hastalık) bu hastalığa karşı yatkınlığı artabileceğini göstermektedir. Nedeni ne olursa olsun, bu hastalık on yıllar boyu sürecek kadar uzun bir süreç gösterir.

Multipl skleroz tedavisinde ümit verici olduğu gösterilen sadece iki tedavi vardır. Bunlardan birincisi olan interferon, bağışıklık sisteminin verdiği yanıtı düzenler. İnterferon uygulanmasının bazı multipl skleroz hastalarında atak sıklığını ve şiddetini azalttığı ve de nörolojik bozuklukların ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (Arnason, 1999). Bununla birlikte bu tedavi kısmen etkilidir.

Diğer kısmen etkili olan tedavi seçeneği de glatiramer asetat (ya da kopakson veya kopolimer-1) tedavisidir. Glatiramer asetat, tirozin, glutamat, alanin ve lizin gibi aminoasitlerin rastgele bir araya gelmiş dizilerinden oluşan bir sentetik peptid karışımıdır. Bu bileşik ilk olarak laboratuvar hayvanlarında multipl skleroz belirtilerinin gösterilmesi amacıyla kullanılmıştır. Miyelinin içerisinde bulunan bir proteinin laboratuvar hayvanlarına eklenmesiyle deneysel alerjik ensefalit (DAE) olarak bilinen bir demiyelinizan hastalığın deneysel olarak indüklenmesi mümkündür. Miyelin proteinine karşı duyarlılaşan bağışıklık sistemi hayvanın miyelin kılıflarına saldırır. Glatimer asetat bunun tam olarak tersini yapar: Hastanın miyelinine saldıracak olan immün hücrelerin aktivitesini baskılayan interlökin 4 gibi antiinflamatuar kimyasalları uyararak DAE oluşması engellenir (Farina ve ark., 2005). Beklediğiniz gibi, araştırmacılar MS hastalarında glatimer asetatı test etmişler ve bu ilacın hastalığın relapslar-remisyonlarla seyreden formunda (periyodik olarak ortaya çıkan nörolojik belirtilerin sonrasında kısmi remisyonun görüldüğü MS formu) ortaya çıkan belirtileri azalttığını bulmuşlardır. Bu ilaç bu hastalığın tedavisi için onay almıştır. Sormani ve ark. (2005) tarafından gerçekleştirilen bir yapısal MRI çalışmasında glatimer asetat ile tedavi edilmiş olan hastaların yüzde 95'inde beyaz-madde lezyonlarının yüzde 20 ila 54 oranında azaldığı saptanmıştır.

Her ne kadar interferon- ile glatimer asetat bir kısım rahatlama sağlasalar da, bu tedaviler MS hastalığının ilerlemesini durduramazlar. Hala daha iyi tedavi şekillerine ihtiyaç vardır. MS belirtilerinin sıklıkla epizodik bir biçimde ortaya çıkmaları nedeniyle—yani yeni belirtilerin ortaya çıkması ya da ortaya çıkan belirtilerin kötüleşmesini izleyen kısmi iyileşmenin görülmesi—hastalar ve aileleri belirtilerde ortaya çıkan değişikleri sıklıkla son zamanlarda yaşanılan şeylere bağlarlar. Örneğin, hasta yeni bir tedaviye ya da yeni bir diyete başlamışsa ve bu sırada belirtiler kötüleşmişse hasta bu tedaviyi ya da diyeti suçlayacaktır. Bunun tersine, hasta iyileşmeye başlarsa aldığı tedaviye ya da uyguladığı diyete daha çok değer vermeye başlayacaktır.

Ara Özet

Dejeneratif Bozukluklar

Creutzfeld-Jakob hastalığı, scrapie ve bovin spongioform ensefalopati ("deli dana hastalığı") gibi bulaşıcı spongioform ensefalopatilerin kronik hastalıklar arasında özel bir yeri vardır: Bunların nedeni bir virüs ya da mikrop değil, basit bir protein molekülüdür. Normal prion proteinine (*PrPc*) ait aminoasit dizileri ile enfeksiyöz prion proteinin (*PrPSc*) aminoasit dizileri birbirinin eşi olmalarına rağmen, katlanmalarına göre üç boyutlu yapıları birbirinden farklılık gösterir. Bir nöronda yanlış katlanmış bir prion proteinin varlığı bir şekilde normal prion proteinlerinin de katlanmalarına yol açar ve bu zincir reaksiyon şeklinde birbirini takip eder. PrPc'nin PrPSc'ye dönüşmesi apopitozisi tetikler ve hücre ölümüne yol açar. Creutzfeld-Jakob hastalığı bulaşıcı olmasının yanında kalıtımsal geçiş de gösterir ancak en yaygın şekli bilinmeyen nedenlerle ortaya çıkan sporadik formudur. Normal prion proteinin nöral gelişim ve nörogenez açısından uzun-süreli bellek üzerine önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Parkinson hastalığı, aksonlarını bazal gangliyonlara gönderen substantia nigradaki dopamin-salgılayıcı nöronların yıkıma uğramaları nedeniyle ortaya çıkar. Parkinson hastalığının nadir görülen kalıtımsal geçişli formları üzerine yapılan çalışmalarda, bu nöronların ölüm nedeninin yanlış katlanma gösteren bir protein olan α-synuclein

proteinin birikmesi olduğu gösterilmiştir. Bir mutasyon sonucunda defektif α-synuclein üretilirken, diğer bir mutasyon sonucunda anormal yapıdaki proteinlerin proteazomlar tarafından yıkılmaları için etiketlenmelerine yardımcı olan parkin proteinin defektif bir formu üretilir. Bu hastalığın kalıtımsal olmayan formlarının çevresel toksik maddeler nedeniyle ortaya çıkabildiğini gösterir bir biçimde toksik maddeler de α-synuclein birikmesine yol açabilirler. Parkinson hastalığının tedavisinde L-DOPA uygulanması, bazal gangliyonlara fetal dopaminerjik nöron implantasyonu, globus pallidus veya subtalamusun bir kısmının stereotaksik olarak hasarlanması ile hastanın subtalamusu elektriksel olarak uyarmasına olanak sağlayan elektrotların yerleştirilmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Fetal dopaminerjik nöron naklinin başta düşünüldüğü kadar başarılı olmadığı gösterilse de nöral kök hücre nakilleri daha fazla gelecek vaat eder konumdadırlar. Subtalamik çekirdekteki eksitasyonu azaltmaya yönelik bir gen tedavi çalışmasının sonuçları da ümit vericidir.

Otozomal-dominant bir kalıtımsal hastalık olan Huntington hastalığında kaudat çekirdek ile putamende dejenerasyon görülür. Mutasyona uğramış huntingtin putamende bulunan GABAerjik çekirdek içerisinde biriken yanlış katlanmalara neden olur. Mutasyona uğramış olan huntingtin molekülünün başlıca etkisinin apoptozisin tetiklenmesine yol açan bir toksik işlev kazancı olduğu düşünülmektedir. Hit genini hedef alan küçük RNA moleküllerinin transfer edildiği bir hayvan çalışması sonucunda verimli bulgular elde edilmiştir.

Diğer bir dejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığında beynin daha fazla kısmı tutulur; bu hastalık sonucunda hipokampus ve kortikal gri maddenin büyük kısmı hasara uğrar. Etkilenen kişilerin beyinlerinde yapılarında tau proteinlerinin bükülmüş filamanlarının hücre içi birikimlerinin bulunduğu ölmekte olan nöronlardan oluşmuş nörofibriller yumaklar ile birlikte dejenere akson ve dendritler ile çevrili olan bir uzun-Aβ protein çekirdeğinden meydana gelen birçok amiloid plak vardır. Alzheimer hastalığının kalıtımsal formlarında amiloid prekürsör proteinine (APP) ait defektif genler, APP'yi daha küçük parçalara ayıran sekretazlar ya da kolesterol transportu ile hücre membranının tamirinde görev alan apolipoprotein E (ApoE) gibi yapılar vardır. Bu hastalığın tedavisinde ümit verici yaklaşımlar arasında A molekülüne karşı aşılama ile inflamatuvar reaksiyonun tetiklenmesini engelleyecek bir antijenin transkutanöz olarak uygulanması gibi yaklaşımlar vardır. Antikolinerjik ilaçlar ya da NMDA antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda belirtiler, geçici olarak azalır. Egzersiz ve entelektüel uyarının Alzheimer hastalığını geciktirdiği; obezite, yüksek kolesterol düzeyleri ve diyabet gibi hastalıkların ise bu hastalık açısından önemli birer risk faktörü oldukları düşünülmektedir.

Amiyotrofik lateral skleroz motor nöronları tutan bir dejeneratif hastalıktır. Vakaların yüzde onu kalıtımsal olup nedeni SOD1 geninde ortaya çıkan bir mutasyondur; diğer yüzde 90'lık kısım sporadik vakalardan oluşur. Halihazırda kullanılan tek ilaç glutamatla-indüklenen eksitositoksisiteyi azaltan riluzoldur. IGF-1 genini taşıyan virüslerle yapılan hayvan çalışmaları ALS tedavisi açısından ümit vericidir.

Demiyelinizan bir hastalık olan multipl skleroz, periyodik olarak nörolojik belirtilerle ve bu belirtilerin arasında kısmi remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Ortaya çıkan hasarın nedeninin miyelinde yer alan bir proteine karşı bağışıklık sisteminin saldırması olduğu düşünülmektedir. Çoğu araştırmacı, yaşamın ilk yıllarında maruz kalınan bir viral enfeksiyon nedeniyle bağışıklık sisteminin miyelin proteinin duyarlılaştığına inanmaktadır. MS tedavisinde etkin olanlar arasında yalnızca interferon ile birlikte bazı bağışıklık hücreleri tarafından anti-inflamatuvar kimyasal salınmasını uyardığı düşünülen ve sentetik bir peptid karışımı olan glatimer asetattır.

Enfeksiyon Hastalıklarının Yol Açtığı Bozukluklar

Bakteriler, mantarlar, parazitler ya da virüsler nedeniyle meydana gelen enfeksiyon hastalıklarının beraberinde çeşitli birçok nörolojik bozukluğa da yol açmaları olasıdır. Bunlar arasında en sık ensefalit ya da menenjit görülür. Beynin tamamının bir enfeksiyon nedeniyle tutulması duruma **ensefalit** adı verilir. En sık karşılaşılan ensefalit etkeni at, kuş ya da kemirgen gibi hayvanlardan sivrisinekler aracılığıyla insanlara bulaştırılan bir virüstür. Akut ensefalit belirtileri arasında ateş, irritabilite ve bulantı sonrasında ortaya çıkan konvülsiyonlar, deliryum ile afazi ya da paralizi gibi beyin hasarının olduğunu gösteren bulgular vardır. Ne yazık ki, destek ve bakım dışında herhangi spesifik bir tedavinin olmadığı bu hastalığa yakalanan vakaların yüzde 5 ila 20 arası ölümle sonuçlanırken; sağ kalanların yüzde 20'sinde bazı rezidüel nörolojik belirtiler devam eder.

Diğer bir ensefalit nedeni de, insanların çoğunda zaman zaman ağız etrafında bulunan ve uçuk etkeni olan **herpes simpleks virüsüdür**. Normalde bu virüs yüz bölgesini innerve eden* somatosensör nöronların hücre gövdelerinin bulunduğu beşinci kranial sinire ait trigeminal sinir gangliyonlarında sessiz bir biçimde yaşamını sürdürür. Periyodik olarak çoğalan bu virüs aşağı doğru ilerleyerek sinir liflerinin uçlarına ulaşıp muköz membranlarda uçuklara neden olur. Ne yazık ki, bazen (nadiren) beyne doğru giderler. Herpes ensefaliti ciddi bir hastalıktır; bu virüsün frontal ve temporal loblara ulaşması bu bölgelerde hasarlara neden olur.

Viral ensefalitin diğer iki formu size daha tanıdık gelecektir: Çocuk felci (polio) ve kuduz. Akut anterior poliomiyelit aşısının geliştirilmesi ve insanların aşılanmasıyla birlikte gelişmiş ülkelerde bu hastalığın görülme sıklığı oldukça azalmıştır.

Ensefalit: Beynin inflamasyonu; bakteriler, virüsler ya da toksik kimyasallar gibi etkenlerin nedeniyle meydana gelebilir.

Herpes simpleks virüs: Normalde dudak kenarında ortaya çıkan uçuklardan sorumlu olan ancak aynı zamanda beyin hasarına da yol açabilen bir virüs.

Akut anterior poliomiyelit: Beyin ve spinal kordta bulunan motor nöronlarda hasar oluşumuyla seyreden bir viral hastalık.

* Sinirlerin ileti verdiği veya ileti aldığı bölgelere innerve ettiği bölgeler denir.

Bu virüs spesifik olarak beyin ve spinal kordta bulunan motor nöronları tutar: Primer motor korteks nöronları; talamusun motor çekirdeği ile hipotalamus ve beyin kökünde bulunanlar; serebellumda bulunanlar; spinal kordun gri maddesinin ön boynuzunda bulunan nöronlar. Hiç kuşkusuz bu motor nöronlar virüse saldıran ya da tam tersine virüsün daha ölümcül bir hale gelmesine neden olan bazı kimyasallar içerirler.

Kuduz hastalığının nedeni, enfekte bir memelinin insan etini ısırması sırasında tükrük yoluyla geçen bir virüstür. Bu virüs periferal sinirler içerisinden merkezi sinir sistemine ulaşarak ciddi hasarlara neden olur. Bunun yanı sıra, kendine başka bir konakçı bulma amacıyla virüs tükrük bezleri gibi diğer periferal organlara da gider. Ateş ve baş ağrısının görüldüğü kısa bir dönemi takiben anksiyete, hareketlerde ve konuşmada artış, çiğneme zorluğu, hareket bozuklukları, konuşmada zorluk, nöbet, konfüzyon gibi belirtilerin görüldüğü bu hastalıkta belirtilerin başlangıcından yaklaşık 2 ila 7 gün içerisinde ölüm meydana gelir. Bu virüsün serebellum ile hipokampus hücrelerine özel bir afinitesi vardır ve erken dönem belirtileri arasında görülen emosyonel değişikliklerin oluşmasının nedeni de muhtemelen hipokampusun hasarlanmasıdır.

Neyse ki, virüsün periferal sinirler boyunca ilerlemesi için geçen süre olan kuluçka dönemi aylarca sürebilmektedir (Isırık yüze ya da boyna yakın yerleşmişse virüsün beyne ulaşmak için kat etmesi gereken yol kısalacağından kuluçka dönemi çok daha kısa olabilir). Kuluçka dönemi sırasında kişinin aşılanması mümkündür: Böylece bağışıklık sistemi virüsü beyne ulaşmadan yok eder.

Aslında primer olarak merkezi sinir sistemi tutulumu görülmese de, birçok enfeksiyon hastalığı sonucunda beyin hasarı ortaya çıkabilir. Bu tür bir hastalığa kazanılmış immün yetmezlik sendromun (AIDS) örnek verebiliriz. Otopsi kayıtları incelendiğinde AIDS nedeniyle ölen insanların en az yüzde 75'inde beyin hasarının olduğuna ilişkin kanıtlara rastlanmıştır (Levy ve Bredesen, 1989). Beyin hasarı sonucunda hipokampus, serebral korteks ve bazal gangliyonlarda bulunan nöronların ölümleriyle birlikte sinaps hasarı gibi bulgularla karakterize *AIDS demans kompleksi* ortaya çıkar (Mattson, Haughey ve Nath, 2005). 40 yaş altı insanlarda ortaya çıkan bilişsel kaybın en sık nedeni AIDS nedeniyle oluşan beyin hasarının yarattığı bilişsel ve motor işlev kaybıdır. Başlangıç döneminde hastalar daha unutkan olup düşünme ve nedensellik gibi bilişsel işlevlerin yavaşlaması ve kelimeleri bulmada zorluk (anomi) gibi bulgular ortaya çıkar. Sonuçta tamamen mutistik bir hale gelirler. Tremor ve karmaşık hareketleri yapma güçlüğü gibi bulgularla başlayan motor defisider gittikçe ilerler ve hasta yatağa bağımlı bir hale gelebilir (Maj, 1990).

Uzun yıllar boyunca, nöral hasar gelişimine rağmen nöronların HIV virüsü (AIDS etkeni) ile enfekte olmamaları araştırmacıların akıllarını kurcalamıştır. Aslında AIDS enfeksiyonundan sorumlu olan RNA'yı saran *gp120* glikoprotein zarfıdır. Bu gp120 zarfının apopitozisi tetikleyen diğer proteinlere bağlanması sonucunda hücreler ölür (kendini öldürür) (Mattson, Haughey ve Nath, 2005; Alirezaei ve ark., 2007).

Diğer bir beyin enfeksiyonu hastalığı grubu da, merkezi sinir sistemini saran konnektif doku katmanları olan meninkslerin inflamasyonudur. Menenjitin nedeni virüsler ya da bakteriler olabilir. Tüm menenjit çeşitlerinde baş ağrısı ve ense sertliği gibi belirtiler ortak olmakla birlikte hastalığın şiddetine bağlı olarak konvülsiyonlar, konfüzyon ya da bilinç kaybı ve ölüm bile görülebilir. En önemli belirtisi ense sertliğidir. Boyun hareketleri meninkslerin gerilmesine neden olur ve inflamasyona uğramış olan meninkslerin gerilmesi ciddi ağrı yapar. Dolayısıyla, hasta boynunu hareket ettirilmesine karşı direnir.

Kuduz: Genellikle enfekte bir hayvanın ısırması sonucunda bulaşan ve beyin hasarına yol açtığı bilinen ölümcül bir viral hastalık.

Menenjit: Virüsler ya da bakteriler nedeniyle meninkslerin inflamasyona uğraması.

Daha yaygın görülen viral menenjit formları belirgin beyin hasarına yol açmazlar. Bununla birlikte, çeşitli bakteriyel menenjit formları ile beyin hasarı gelişebilir. Bakteriyel formlar genellikle bir orta-kulak enfeksiyonunun beyne yayılması,

kafa travması nedeniyle enfeksiyonun beyne girişi ya da kalp odacıklarında yerleşmiş bir bakteriyel enfeksiyondan kopan bir emboli sonucu meydana gelirler. Sıklıkla temiz olmayan cilt altı iğnelerin kullanılması bu tür bir enfeksiyona yol açması nedeniyle madde bağımlıları özellikle bu hastalık (ve başka birçok hastalık) açısından risk altındadırlar. Menenkslerin inflamasyonu sonucu kan dolaşımının bozulması ya da subaraknoid boşluk içerisinde serebrospinal sıvı akımının bloke edilmesi ile birlikte ortaya çıkan hidrosefali nedeniyle beyin hasarı oluşur. Ayrıca kranial sinirler de hasarlanabilirler. Neyse ki bakteriyel menenjitin antibiyotiklerle etkin tedavisi mümkündür. Kuşkusuz, hasara uğramış bir beynin tedavisinin mümkün olmaması nedeniyle erken teşhis ve hızlı tedavi oldukça önemlidir.

Ara Özet

Enfeksiyon Hastalıklarının Yol Açtığı Bozukluklar

Enfeksiyon hastalıkları beyne hasar verebilirler. Genellikle virüslerin neden olduğu ensefalit beynin tümünü etkiler. Viral etkenlerden birisi popülasyonunun çoğunda trigeminal sinir gangliyonlarını enfekte eden herpes simpleks virüsüdür. Bu virüs frontal ve temporal lobları tutma eğilimindedir. Polio virüsünün beyinde ve spinal kordta yer alan motor nöronları tutması sonucunda motor defisitler ve hatta paraliziler ortaya çıkar. Hayvan ısırığıyla geçen kuduz virüsü periferal sinirlerin içerisinde ilerleyerek özellikle serebellum ve hipokampus bölgelerini tutar. AIDS enfeksiyonunun seyri sırasında, HIV virüsünde bulunan gp120 proteinin diğer proteinlere bağlanarak apopitozisi tetiklenmesi sonucunda beyin hasarı oluşabilir. Menenjit, virüslerin ya da bakterilerin neden olduğu menenkslerin enfeksiyonudur. Genellikle daha şiddetli seyreden bakteriyel formunun nedeni kulak enfeksiyonu, kafa travması ya da kalp enfeksiyonu kökenli bir embolidir.

SON SÖZ Nöbet Cerrahisi

Bayan R'ye uygulanan cerrahi işlemin amacı nöbet oluşumuna neden olan nonkanseröz bir beyin tümörünün çıkarılmasıydı. Bu bölümde de belirtildiği gibi, bazı durumlarda nöbet odağı şeklinde rol gösteren bir beyin tümörünün beyin cerrahları tarafından çıkarılması gerekir. Nöbet cerrahisi olarak adlandırılan bu tür bir işleme ancak medikal tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda başvurulur.

Nöbet cerrahisi sırasında çoğu zaman önemli miktarlarda beyin dokusunun çıkarılması gerektiğinden (ki genellikle temporal lobların birisinden), bunun davranış bozukluklarına yol açmasını bekleriz—ancak çoğu zaman bunun tersi olur. Genellikle insanların nöropsikolojik işlevleri ölçen testlere verdikleri yanıtlar iyileşir. Peki beyin dokusunun çıkarılması sonrasında kişinin performansının gelişmesinin nedeni nedir?

Bunun yanıtına ancak nöbetler sırasındaki olaylara değil, nöbetlerin arasında gelişen olaylara bakarak ulaşabiliriz. Genellikle bir skar dokusundan oluşan nöbet odağının çevresindeki dokuyu irrite etmesi artmış olan nöroal aktivitenin komşu bölgelere yayılmasına neden olur. Nöbetler arasında bu artmış olan aktivitenin kompanze edilmesi ancak inhibitör aktivitenin arttırılmasıyla mümkündür. (Bu durum interiktal inhibisyon olarak bilinir; ictus Latincede "inme" anlamındadır). Uyarının inhibisyonu aşması halinde nöbet oluşur.

Buradaki problem kompansatuvar bir biçimde baskılamanın, uyarının ortaya çıkmasını engellemekten çok daha fazlasını yapmasından kaynaklanmaktadır; çünkü diğer yandan odağın çevresinde bulunan beyin dokusunun normal işlevleri de baskılanır. Dolayısıyla, odak küçük olsa bile, nöbetler arasındaki etkisi çok daha fazla hissedilir. Nöbet odağı ile birlikte bir kısım çevre beyin dokusunun çıkarılması irritasyon odağının ortadan kalkmasına ve kompansatuvar baskılamanın gereksiz hale gelmesini sağlar. İnteriktal inhibisyondan kurtulan beyin dokusu normal işlevlerini sürdürmeye devam eder ve böylece hastanın nöropsikolojik yeteneklerinde artış görülür.

Daha önceden de belirtildiği gibi, kafa travmasından sonra nöbet gelişimi birkaç ay sürebilir. Bu gecikmenin nedeni nöronlarda öğrenmeyi sağlayan bazı özelliklerin olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Goddard (1967) sıçan beyinlerine elektrotlar yerleştirerek günde bir kez olmak üzere kısa ve zayıf bir elektriksel uyarı uygulamıştır. İlk başta verilen uyarı herhangi bir etki yaratmamış; ancak günler sonra uyarı sonucunda kısa süreli küçük nöbetler ortaya çıkmaya başlamıştır. Günler geçtikçe nöbetler hayvanda en sonunda tonik-klonik konvülsiyonlar gelişene dek uzamaya ve büyümeye başlamıştır. Doğada küçük bir kıvılcımın daha büyük bir alanı tutuşturması ve büyük bir yangına neden olmasındaki benzerlikten dolayı, Goddard bu duruma tutuşma (kindling) adını vermiştir.

Tutuşma fenomeni ile öğrenmenin birbirinin analogu olduğu durumlar oldukları düşünülmekle birlikte, muhtemelen bunun nedeni uzun-dönem potansiyalizasyonda görülen sinaptik kuvvet değişikleridir. Bu durum nöbet odağının en sık görüldüğü yer olan temporal lobda kolayca indüklenebilir. Kafa travmasından sonra nöbet gelişiminin gecikmesinin nedeni tutuşma fenomeninin gelişmesinin muhtemelen zaman alıcı olmasıdır. Beyin tarafından üretilen irritasyon sonuç olarak bu bölgenin yanındaki sinaptik kuvvetin artmasına neden olur.

Tutuşma fokal-nöbet bozukluklarında kullanılan bir hayvan modeli haline gelmiş olup bu hastalıkların nedenleri ve tedavileri konusunda yapılan araştırmalara oldukça fazla yarar sağlamıştır. Örneğin, Silver, Shin ve McNamara (1991) tutuşma ile sıçanlarda nöbet odağı oluşturmuşlar ve hem nöbetlerde (beyinde ortaya çıkan elektriksel olaylar) hem de konvülsiyonlarda (nöbetlerin motor tutulumla seyretmesi) yaygın bir biçimde kullanılan bazı ilaçların etkilerini karşılaştırmışlardır. Test ettikleri ilaçlardan birisinin konvülsiyonları engelleyip nöbetleri etkilemezken, başka bir ilacın ise hem nöbetleri hem de konvülsiyonları engellediğini bulmuşlardır. Ortaya çıkan her nöbette nöronların aşırı düzeyde uyarılmaları sonucunda beynin bir kısmının daha hasarlanması nedeniyle (özellikle de nöbet sırasında oldukça aktif olan hipokampal formasyona ait nöronların), tıbbi tedavi hedefinin sadece eşlik eden konvülsiyonları değil, aynı zaman da nöbetleri de ortadan kaldırmak olması gerekir. Tutuşma ile oluşturulan hayvan modellerinin kullanıldığı araştırmaların fokal-nöbet bozukluğu tedavilerinin geliştirilmesi konusunda büyük katkılar sağlayacakları şüphesizdir.

Anahtar Kavramlar

TÜMÖRLER

1. Beyin tümörleri, kafatası içinde kontrolsüz bir büyüme göstererek kompresyon ya da sızma yoluyla normal dokunun hasarlanmasına neden olan nöron dışı hücrelerdir.

NÖBET BOZUKLUKLARI

2. Nöbetler, çeşitli belirtilere neden olan anormal nöral ateşlenmenin görüldüğü periyodik epizodlardır. Genelde bir odaktan yayılmakla birlikte bir kısmında belirgin bir nöbet odağı bulunamaz.

SEREBROVASKÜLER OLAYLAR

3. Hemorajik ya da obstrüktif olarak ortaya çıkabilen serebrovasküler olaylar sonucunda lokal beyin hasarı meydana gelir. En sık karşılaşılan obstrüktif inme nedenleri emboliler ve trombüslerdir.

GELİŞİMSEL BOZUKLUKLARI

4. Gelişim bozukluklarının nedenleri ilaçlar ya da hastalıkların oluşturduğu toksinler veya kromozomal ya da genetik anomalilerdir.

DEJENERATİF BOZUKLUKLAR

5. Son yıllarda bulaşıcı spongioform ensefalopatiler, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz ve multipl skleroz gibi sinir sistemini tutan birçok dejeneratif hastalık bilim adamlarının ilgi odağı olmuştur. Multipl skleroz dışında bu hastalıkların tümünde anormal protein birikimlerinin olduğu düşünülmektedir.

ENFEKSİYON HASTALIKLARININ YOL AÇTIĞI BOZUKLUKLAR

6. Viral ya da bakteriyel olsun enfeksiyon hastalıkları sonucunda beyin hasarı oluşabilir. Merkezi sinir sisteminde görülen enfeksiyonların en önemlileri ensefalit ve menenjit olsa da, AIDS epidemisinin büyümesi ile birlikte AIDS demans kompleksi eskiye göre daha da yaygın bir hale gelmiştir.

Önerilen Kaynaklar

Bossy-Wetzel, E., Schwarzenbacher, R., and Lipton, S. A. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nature Medicine*, 2004, *10*, S2–S9.

Hardy, J. Toward Alzheimer therapies based on genetic knowledge. *Annual Review of Medicine*, 2004, *55*, 15–25.

Moore, D. J., West, A. B., Dawson, V. L., and Dawson, T. M. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience*, 2005, *28*, 57–87.

Ropper, A. H., and Brown, R. H. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2005.

Weissmann, C., and Aguzzi, A. Approaches to therapy of prion diseases. *Annual Review of Medicine*, 2005, *56*, 321–344.

Ek Kaynaklar

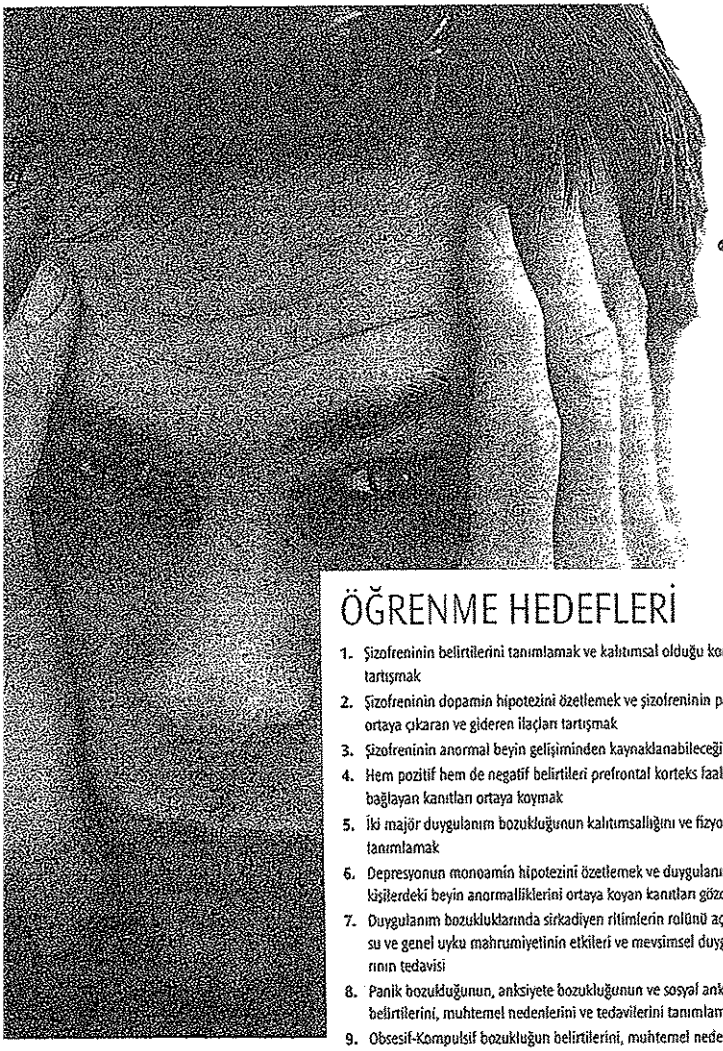
Bu bölümde yer alan materyal konusunda ek gözden geçirme ve pratik yapma açısından www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin. PsikoYardım ile birlikte test pratikleri yapabilir ve gözden geçirmenize yardımcı olacak ihtiyacınıza göre düzenlenmiş bir kişisel çalışma planı elde edebilirsiniz. Bunun yanı sıra düzinelerce animasyon, öğretici materyal ve internet adresi de mevcuttur. Ayrıca isterseniz bu kitabın interaktif elektronik versiyonunu da gözden geçirebilirsiniz. PsikoYardım için kayıt olmanız gerekmektedir. Ayrıntılar için www.mpsychkit.com adresini ziyaret edin.

bölüm

15

Şizofreni, Duygulanım Bozuklukları ve Anksiyete Bozuklukları*

- Şizofreni
  - Tanımlama
  - Kalıtsallık
  - Şizofreninin Farmakolojisi: Dopamin Hipotezi
  - Nörolojik Bir Bozukluk Olarak Şizofreni
- Majör Duygulanım Bozuklukları
  - Tanımlama
  - Kalıtsallık
  - Biyolojik Tedaviler
  - Monoamin Hipotezi
  - Beyin Anormalliklerine Dair Bulgular
  - Nörogenezin Rolü
  - Sirkadiyen Ritimlerin Rolü
- Anksiyete (Kaygı) Bozuklukları
  - Panik Bozukluk, Yaygın Aksiyete Bozukluğu ve Sosyal Anksiyete Bozukluğu
  - Obsesif-Kompulsif Bozukluk



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Şizofreninin belirtilerini tanımlamak ve kalıtımsal olduğu konusundaki kanıtları tartışmak
2. Şizofreninin dopamin hipotezini özetlemek ve şizofreninin pozitif belirtilerini ortaya çıkaran ve gideren ilaçları tartışmak
3. Şizofreninin anormal beyin gelişiminden kaynaklanabileceğini ortaya koymak
4. Hem pozitif hem de negatif belirtileri prefrontal korteks faaliyetinde azalmaya bağlayan kanıtları ortaya koymak
5. İki majör duygulanım bozukluğunun kalıtımsallığını ve fizyolojik tedavilerini tanımlamak
6. Depresyonun monoamin hipotezini özetlemek ve duygulanım bozukluğu olan kişilerdeki beyin anormalliklerini ortaya koyan kanıtları gözden geçirmek
7. Duygulanım bozukluklarında sirkadiyen ritimlerin rolünü açıklamak: REM uykusu ve genel uyku mahrumiyetinin etkileri ve mevsimsel duygulanım bozukluklarının tedavisi
8. Panik bozukluğunun, anksiyete bozukluğunun ve sosyal anksiyete bozukluğunun belirtilerini, muhtemel nedenlerini ve tedavilerini tanımlamak
9. Obsesif-Kompulsif bozukluğun belirtilerini, muhtemel nedenlerini ve tedavilerini tanımlamak.

* Çeviren: Dr. Alper ENGELER

ÖN SÖZ Anksiyete Cerrahisi

1935 yılında bir şempanzeyle yapılan deneyi konu alan bir rapor yankıları bugün bile hissedilen olayları tetiklemiştir. Jacobsen, Wolfe ve Jackson (1935) bir paravananın arkasına deneyci tarafından yerleştirilen yiyeceğin yerini hatırlamasını ve sessiz kalmasını gerektiren davranışsal bir görevi bazı şempanzeler üzerinde incelediler. Hayvanlardan biri, Becky bu görevi yaparken ne zaman bir hata yapsa şiddetli duygusal tepkiler gösteriyordu. "Deneyci kupaları hayvanın görüş alanının dışına çıkarmak için ışık geçirmez kapıyı indirdiğinde, derhal öfke nöbetleri geçirmeye başlıyordu, yerlerde yuvarlanıyor, idrarını ve dışkısını yapıyordu. Alıştırma döneminde böyle birkaç tepkiden sonra, hayvan başka hiçbir tepki vermiyordu." Şempanzenin frontal lobları çıkarıldı daha sonra bu şempanzenin davranış biçimi örnek teşkil edecek biçimde iyi hale geldi. Hayvan "her zaman arkadaşça selamlarını gönderiyor ve yaşadığı yerden nakliye kafesine ve oradan da düzgün bir şekilde deney kafesine istekli bir şekilde derhal geçiyordu... Eğer hayvan bir hata yapmışsa, herhangi bir duygusal rahatsızlık göstermiyor, bir sonraki deneme için kupaların doldurulmasını sessizce bekliyordu" (Jacobsen, Wolfe ve Jackson,1935, s. 9-10).

Bu bulgular 1935 yılında Portekizli nöropsikiyatrist Egaz Moniz'in de bulunduğu bilimsel bir toplantıda sunuldu. Moniz, Jacobsen ve arkadaşlarının yaptığı ve Brickner (1936) tarafından yapılan çalışmadan da haberdardı. Brickner'in çalışması bir tümör nedeniyle frontal lobları çıkarılan bir hastaya aitti. Hastada entelektüel bir bozulma saptanamamıştı; demek ki insanlar muhtemelen frontal lobları olmadan da idare edebilirlerdi. Bu iki rapor Moniz'in "eğer frontal lobların çıkarılması... engellenme davranışını ortadan kaldırmıyorsa, insanlarda anksiyeteyi gidermek için cerrahi yöntemler *neden uygun olmasın?*" (Fulton, 1949, s. 63-64) diye sormasına neden olmuştu. Bu hipotezi sınamak için Moniz, bir beyin cerrahını, bu yöntemi uygulamaya ikna etti ve Moniz'in süpervizyonu ile cerrah yüz kadar operasyon gerçekleştirdi. 1949'da Moniz bu uygulamayı geliştirdiği için Nobel ödülünü aldı.

Bu kitaptaki tartışmaların çoğu, normal ve uyum sağlamaya dönük davranışların fizyolojisine odaklanmaktadır. Son iki bölümde ise uyumsuz davranışlarla kendini gösteren sendromların fizyolojisi ve doğası üzerine yapılan çalışmaları özetlemektedir: ruhsal bozukluklar, otizm, yetersiz dikkat-hiperaktivite bozukluğu, stres bozuklukları ve madde kötüye kullanımı. Ruhsal bozuklukların belirtileri yetersiz ve uygun olmayan sosyal davranışları, mantıksız, tutarsız veya takıntılı düşünceleri, depresyon, mani ve anksiyete de dahil olmak üzere uygun olmayan duygusal tepkileri; hezeyan ve halüsinasyonları içermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu belirtilerin çoğunun beynin hem yapısal hem de biyokimyasal anormalliklerinden kaynaklandığını ortaya koymaktadır.

Şizofreni

Tanımlama

Şizofreni dünya nüfusunun yaklaşık yüzde birini etkileyen ciddi bir ruhsal bozukluktur. Topluma verdiği maddi kayıp devasa boyutlardadır; Birleşik Devletlerde bu zarar tüm kanser hastalıklarının masrafını aşmaktadır (Thaker ve Carpenter, 2001). Çok eski zamanlardaki yazılarda tanımlanan belirtiler bu bozukluğun binlerce yıldır bilindiğini ortaya koymaktadır (Jeste ve arkadaşları, 1985). Şizofrenin başlıca belirtileri evrenseldir ve klinisyenler birçok farklı kültürdeki kişilerde bu bozukluğu güvenilir bir şekilde teşhis etmek için tanı kriterleri geliştirmişlerdir (Flaum ve Andreasen, 1990). *Şizofreni* muhtemelen en sık yanlış kullanılan terimdir. Bu terim kelime anlamı olarak "yarılmış zihin" anlamına gelmektedir, ama bölünmüş veya çoklu kişilik anlamına gelmez. İnsanlar bir konu hakkında gerçekten karışık duyguları olduğunu ifade etmek için "şizofrenik hissettikleri" söylerler. Bir kişi bazen vahşi doğada bir kulübe inşa etmek ve başını alıp gitmek isterken diğer zamanlarda aile sigortası yaptırmak isteyebilir ve bu konuda kararsız olabilir, ama bu kişi şizofrenik değildir. Bu terimi ortaya atan Eugen Bleuler'e göre; (1911/1950), duygu ve düşünceler birbirinden kopuktur, birlikte ve normal bir

şekilde çalışamamaktadır. Bu durum zihnin çeşitli işlevlerinde düzensizliğe neden olmakta ve gerçeklikten kopmalara yol açmaktadır.

Şizofreninin belirtileri; pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler olmak üzere üç kategoriye ayrılır (Mueser ve McGurk, 2004). Pozitif belirtiler kendilerini varlıklarıyla ortaya koyarlar. Bunlar düşünce bozukluklarını, halüsinasyonları ve hezeyanları içerir. Düşünce bozukluğu –düzensizlik, mantıksız düşünme- muhtemelen şizofreninin en önemli belirtisidir. Şizofrenikler düşüncelerini mantıksal olarak düzenlemekte ve mantıklı çıkarımları saçma olanlardan ayırt etmede büyük zorluklar çekerler. Konuşma esnasında akıllarına yeni şeyler geldiğinden bir konudan diğerine atlarlar. Bazen, anlamsız kelimeler telaffuz ederler veya kelimeleri anlamına göre değil de kafiyesine göre seçerler. Hezeyanlar gerçeğe ve olgulara aykırı inançlardır. *Zulmedilme (persekütsyon)* hezeyanları başkalarının kişinin kendisine karşı komplo ve tuzak kurduğu şeklindeki yanlış inançlardır. *Büyüklük (Grandiyöz)* hezeyanları kişinin gücü ve önemi konusundaki yanlış inançlardır, mesela tanrısal güçlere sahip olduğuna inanmak veya başka kimsede olmayan özel bilgilere sahip olduğuna inanmak gibi. *Kontrol* hezeyanları zulmedilme hezeyanlarıyla alakalıdır; mesela beynine yerleştirilmiş küçük radyo alıcıları veya radarlar vasıtasıyla kişinin başkaları tarafından kontrol edildiğine inanması.

Şizofreninin üçüncü pozitif belirtisi halüsinasyonlardır. Halüsinasyon gerçekte var olmayan bir uyaranın algılanmasıdır. En yaygın şizofrenik halüsinasyonlar işitseldir, fakat diğer herhangi bir duyumu da içerebilir. Tipik şizofrenik halüsinasyonlar kişinin kendisiyle konuşan sesleri içerir. Bazen, sesler kişiye bir şeyler yapmasını emrederler; bazen kişiyi değersizliği nedeniyle aşağılarlar; bazen de anlamsız cümleleri dile getirirler. Kokuyla ilgili halüsinasyonlar da oldukça yaygındır; sıklıkla başkalarının kendisini zehirli gazla öldürmeye çalıştığına dair hezeyanla birlikte görülür (Bkz. *Tablo 15.1.*).

Pozitif belirtilerden farklı olarak şizofreninin negatif belirtileri normal davranışların yokluğu veya azalmasıyla anlaşılabilir: duygusal tepkilerin donuklaşması, konuşmanın yoksulluğu, sebat ve insiyatif yokluğu, *anhedoni* (haz duyamama hali) ve sosyal açıdan içe çekilme. Şizofreninin bilişsel belirtileri negatif belirtilerle yakından alakalıdır ve aynı beyin bölgelerindeki anormalliklerden kaynaklanıyor olabilirler. Bu belirtiler dikkati sürdürmekte zorluk, düşük *psikomotor hız* (hızlı ve akıcı şekilde elleri, bacakları ve parmakları hareket ettirme yeteneği), öğrenme ve hafızada yetersizlikler, zayıflamış soyut düşünce ve zayıflamış problem çözme gibi durumları içerir. Negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler şizofreniye özgü değildir; özellikle frontal lobların hasarı gibi birçok nörolojik bozuklukta görülürler. Bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, pozitif belirtiler sinirsel iletici olarak (nörotransmitter) dopamini kullanan bazı nöral devrelerde yoğun faaliyete işaret eder ve negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler beynin bazı bölgelerinin normal işlevlerini bozan gelişimsel dejenerasyonlardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir (Bkz. *Tablo 15.1.*).

Şizofreni: Bozuk düşünce, hezeyan ve halüsinasyonlar ve sıklıkla garip davranışlarla belirlenen ciddi ruhsal bozukluk.

Pozitif belirti: Şizofreninin kendini varlığıyla ortaya koyan belirtileri: hezeyanlar, halüsinasyonlar ve düşünce bozuklukları.

Düşünce bozukluğu: Düzensiz, mantıksız düşünme şekli.

Hezeyan: Açık şekilde gerçeklikle çelişen inanç.

Halüsinasyon: Var olmayan obje veya olayların algılanması.

Negatif belirti: Normalde olan davranışların yokluğuyla tanımlanan şizofreni belirtisi; sosyal içe çekilme, duygulanım yokluğu ve azalmış güdülenme.

Bilişsel belirti: Bilişsel zorluklarla tanımlanan şizofreni belirtisi, hafıza ve öğrenmede yetersizlikler, zayıf problem çözme ve zayıf soyut düşünce gibi.

TABLO 15.1: Şizofreninin Pozitif, Bilişsel ve Negatif Belirtileri

Pozitif	Negatif	Bilişsel
Halüsinasyonlar	Donuk duygusal tepki	Dikkati sürdürme zorluğu
Düşünce Bozuklukları	Konuşma yoksulluğu	Düşük Psikomotor hız
Hezeyanlar	İnsiyatif ve sebat yokluğu	Öğrenme ve hafızada yetersizlikler
Zulmedilme	Haz duymama hali	Zayıf soyut düşünce
Büyüklük	Sosyal çekilme	Zayıf problem çözme
Kontrol		

Şizofreninin belirtileri tipik olarak 3 ile 5 yıl arasında süren bir dönemde yavaş yavaş ve sinsice ortaya çıkar. İlk olarak negatif belirtiler ortaya çıkar, bunu bilişsel belirtiler izler. Pozitif belirtiler birkaç yıl sonra bunlara eklenir. Daha sonra göreceğimiz gibi, belirtilerin ilerleyişi bunlardan sorumlu olan beyin yapıları konusunda bazı ipuçları verir.

Kalıtsallık

En kuvvetli deliller şizofreninin kalıtımsal gibi görünen biyolojik bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Hem evlat edinme çalışmaları (Kety ve ark. 1968, 1994) hem ikiz çalışmaları (Gottesman ve Shields, 1982; Tsuang, Gilbertson ve Faraone, 1991) şizofreninin kalıtımsal bir özellik olduğunu belirtir.

Eğer şizofreni, tek bir genle ortaya çıkan basit bir özellik olsaydı, genin baskın olması durumunda, ikisi de şizofrenik olan ebeveynlerin çocuklarının yüzde yetmiş beşinde bu bozukluğu görmeyi beklerdik. Genin çekinik olması halinde, iki şizofrenik ebeveynin *bütün* çocukları şizofrenik olmalıdır. Bununla beraber, gerçek görülme oranı yüzde elliden azdır; bu ya birkaç genin işin içine karıştığını ya da "şizofreni genine" sahip olmanın şizofreni geliştirmeye duyarlılığı belirlediğini, hastalığın kendisinin diğer faktörler tarafından tetiklendiğini göstermektedir.

Şimdiye kadar araştırmacılar birçok aday gen bulunmasına karşın bir "şizofreni geni" bulamamışlardır. Crow (2007) tarafından yapılan bir inceleme 23 çift kromozomun 21'inin şizofreni duyarlılığı ile bağlantılı olduğunun rapor edildiğini belirtmektedir, fakat bulguların çoğu tekrarlanamamıştır. Şimdiye kadar, sekretaz veya amiloid prekürsör proteini genlerindeki mutasyonların Alzheimer hastalığını ortaya çıkarması durumundaki gibi bir genin şizofreniye neden olduğu gösterilememiştir. Walsh ve ark. (2008) şizofreninin gelişiminde, nadir görülen çok sayıda mutasyonun rol oynayabileceğini ifade etmektedirler. Örneğin, DISC1 (Bozuk şizofreni 1) mutasyonları şizofreninin sık görüldüğü bazı ailelerde bulunmuştur (Chubb ve ark., 2008) Bu gen gelişim esnasında nöron göçünü düzenlemeyle ilgilidir. Nöral farklılaşmayı ve büyümeyi etkileyen mutasyonlar, beyin gelişimi esnasında aksonların yönlendirilmesi, sinirsel ileticiler, reseptörlerinin alt bileşenlerinin yapılanması ve sinapsların şekillenmesini kontrol eden faktörler, farklı ailelerde şizofreniye duyarlılıktan sorumlu olabilir ve bu mutasyonlar, nüfusun genelinde yapılan genetik araştırmalarda gözden kaçabilir.

Şizofreninin Farmakolojisi: Dopamin Hipotezi

Farmakolojik bulgular; şizofreninin pozitif belirtilerinin biyokimyasal bir bozukluktan kaynaklandığını göstermektedir. Araştırmacıların en çok dikkatini çeken açıklama *dopamin hipotezidir*. Bu hipoteze göre şizofreninin pozitif semptomları ventral tegmental alanın dopaminerjik nöronlarıyla, amigdala ve nucleus (çekirdek) accumbensteki nöronların aşırı faaliyeti nedeniyle oluşmaktadır.

Yirminci yüzyılın ortalarında Henri Laborit adlı Fransız bir cerrah, cerrahi şokları önlemekte kullanılan bir ilacın anksiyeteyi de azalttığını keşfetti. Bir Fransız ilaç şirketi klorpromazin denilen buna benzer bir ilaç geliştirdi. Bu ilaç öncekinden daha da etkili görünüyordu (Snyder, 1974). Klorpromazinin antipsikotik etkilerinin keşfi doktorların şizofrenik hastaları tedavi etme şeklini derinden etkiledi ve uzun süre hastanede kalmak birçokları için gereksiz hale geldi.

Klorpromazinin keşfedilmesinden bu yana şizofreninin pozitif belirtilerini azaltacak diğer birçok ilaç geliştirildi. Bu ilaçların ortak bir özelliği paylaştığı görüldü: Dopamin reseptörlerini bloke ediyorlardı (Creese, Burt ve Snyder, 1976; Strange, 2008).

Başka bir ilaç kategorisi bunun zıttı bir etkiye sahiptir, yani şizofreninin pozitif belirtilerini *ortaya çıkarırlar*. Bu belirtileri ortaya çıkaran ilaçların paylaştığı bir farmakolojik etki vardır: dopamin agonistleridir. Bu maddeler arasında amfetamin, kokain ve metilfenidat (dopamin geri alımını engeller) ve L-DOPA (dopamin sentezini uyarır) vardır. Bu maddelerin ortaya çıkardığı belirtiler antipsikotik ilaçlarla giderilebilir, bu bulgu antipsikotik ilaçların terapötik etkilerini dopamin reseptörlerini bloke etmek suretiyle gösterdikleri tartışmasını daha da kuvvetlendirmektedir.

Dopaminerjik sinapsların aşırı faaliyeti ile şizofreninin pozitif belirtileri arasındaki bulunan açık bağı nasıl açıklayabiliriz? Çoğu araştırmacı ventral tegmental alandan başlayan ve nucleus accumbens ve amigdalada son bulan mezolimbik patikanın, şizofreni belirtilerinden sorumlu olduğuna inanmaktadır. Bölüm 12'de gördüğümüz gibi, nucleus accumbensteki dopaminerjik sinapsların aktivitesi ödül sürecinde hayati öneme sahip gibi görünmektedir.

Şizofreninin pozitif belirtileri bozulmuş düşünce ve nahoş, sıklıkla korkutucu hezeyanları da içerir. Bozulmuş düşünce, bozulmuş dikkat süreçlerinden kaynaklanıyor olabilir; nucleus accumbensteki dopaminerjik sinapsların gelişigüzel faaliyeti hastaların düzenli, mantıklı düşünce dizilerini anlamasını zorlaştırır. Fibiger (1991) paranoid hezeyanların amigdalaya artmış dopaminerjik girdi faaliyeti nedeniyle olduğunu öne sürmektedir. Bölüm 10'da gördüğümüz gibi, amigdalanın merkezdeki çekirdeği hoş olmayan uyaranlar tarafından ortaya çıkarılan koşullu duygusal tepkilerden sorumludur. Merkezdeki çekirdek, mezolimbik dopaminerjik sistemden kuvvetli uyarımlar almakta olduğundan Fibiger'in önerisi kesinlikle mantıklıdır.

Son yıllarda atipik antipsikotik ilaçların geliştirildiği görülmektedir, bunlar şizofreninin hem negatif hem de pozitif belirtilerini azaltırlar. Diğer eski antipsikotik ilaçlarla kayda değer iyileşme göstermeyen kişilerde bile etkilidirler. *Klozapin* ilk atipik antipsikotik ilaçtır ve buna diğer birkaç tane daha ilaç eklenmiştir. Mesela *risperidon, olanzapin, ziprasidon* ve *aripiprazol* gibi. Bu ilaçların nasıl etki ettiğini anlamak için, ilk önce şizofreninin nöropatolojisi üzerine yapılmış araştırmaların sonuçları hakkında daha fazla bilgi edinmemiz gerekmektedir; bu da bizi bir sonraki kısma getirmektedir.

Nörolojik Bir Bozukluk Olarak Şizofreni

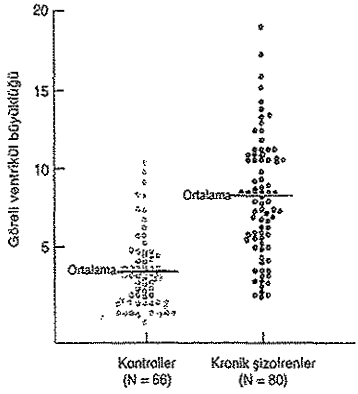
Şimdiye kadar, şizofreninin pozitif belirtilerini anlatmaktaydım- başlıcaları, halüsinasyonlar, hezeyanlar ve düşünce bozukluklarıdır. Bu belirtiler dopaminerjik nöronların bilinen işlevleriyle pekâlâ alakalı olabilir: ödül (pekiştirme) mekanizması. Bununla beraber, şizofreninin negatif ve bilişsel belirtileri çok farklıdırlar. Pozitif belirtiler şizofreniye özgü iken (ve amfetamin ve kokain psikozlarında da), negatif ve bilişsel belirtiler birkaç farklı nedenin yol açtığı beyin hasarı durumunda oluşanlara benzemektedir (Aslında, bazı araştırmacılar negatif belirtilerle bilişsel belirtileri birbirinden ayırmazlar.). Birçok araştırma bulgusu şizofreni belirtilerinin gerçekten beyin anormalliklerinin sonucu olduğunu öne sürmektedir. Göreceğimiz gibi, bu anormallikler nucleus accumbenste dopamin salgılanmasını ve eşlik eden pozitif belirtileri artırır.

Şizofrenideki Beyin Anormalliklerine Dair Bulgular

Şizofreni geleneksel olarak psikiyatrik bir bozukluk olarak etiketlenmesine karşın, şizofrenisi olan insanların çoğu beyin hasarının varlığını düşündüren nörolojik belirtiler de gösterir- özellikle, göz hareketlerini kontrol etmede yetersizlik ve alışılmadık yüz ifadesi gibi (Stevens, 1982). Ayrıca birçok çalışmada, şizofrenik hastaların CT ve MRI taramalarında beyin dokusu kaybı olduğuna dair bulgular ortaya

ŞEKİL 15.1

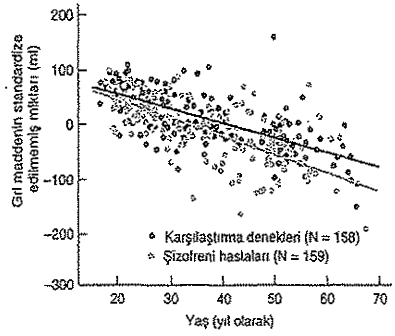
Kronik Şizofreniklerde ve Normal Kontrollerde Ventrikül Büyüklüğünün Karşılaştırılması



Uyarlanan kaynak: Weinberger, D. R. ve Wyatt, R. J., in *Schizophrenia as a Brain Disease*, edited by F. A. Henn ve H. A. Nasrallah. New York: Oxford University Press, 1982.

ŞEKİL 15.2

Serebral Gri Madde ve Şizofreni: Grafik normal deneklerde ve şizofrenisi olan kişilerde yaşla birlikte serebral gri maddenin hacmindeki değişiklikleri göstermektedir



Uyarlanan kaynak: Hulshoff-Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G. B. C. ve ark. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, 244–250.

konmuştur. Bu konudaki ilk çalışmalardan biri, Weinberger ve Wyatt (1982) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar, 80 şizofrenik ve aynı yaştaki (29 yaş) 66 normal kontrol katılımcısının CT taraması sonuçlarına bakılar. Şizofrenik hastaların lateral ventriküllerinin normal kontrol deneklerinin oranla iki katı kadar büyük olduğunu belirlediler (Bkz. *Şekil 15.1.*). Genişlemiş ventriküllerin en olası nedeni beyin dokusu kaybıdır; bu yüzden, CT taramaları kronik şizofreninin beyin anormallikleriyle alakalı olduğunu göstermektedir. Gerçekten, Hulshoff-Pol ve ark. (2002) yaşlandıkça herkesin gri beyin maddesini kaybettiğini ancak şizofrenik hastaların doku kaybetme hızının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Bkz. *Şekil 15.2.*).

Beyin Anormalliklerinin Muhtemel Nedenleri

Daha önce gördüğümüz gibi, şizofreni kalıtsal bir hastalıktır, fakat kalıtsallığı çok net değildir. Neden kronik şizofrenisi olan ebeveynlerin çocuklarının yarısından daha azı şizofrenik olmaktadır? Belki de kalıtımla geçen şeyler, beyin gelişimini etkileyen veya hayatın daha ileriki dönemlerinde beyin hasarına neden olan çevresel faktörlere insanları duyarlı hale getiren bir yetersizliktir. Şimdi şizofreni riskini artıran çevresel faktörlere ilişkin bulgulara bir bakalım.

Epidemiyolojik Çalışmalar: Epidemiyoloji halk içinde hastalıkların dağılımını ve nedenlerini araştıran çalışma alanıdır. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalar, farklı çevrelerdeki insan gruplarındaki hastalıkların göreli frekansını inceler ve bu çevrelerde bulunan faktörlerle hastalıkların frekanslarını ilişkilendirmeye çalışır. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular şizofreninin görülme sıklığının birkaç çevresel faktörle ilişkili olduğunu belirtmektedir: Hangi mevsimde doğduğu, viral salgınlar ve nüfus yoğunluğu. Bu faktörleri sırasıyla gözden geçirelim.

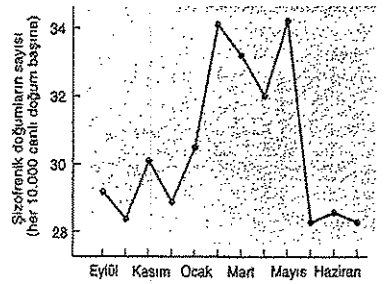
Epidemiyoloji: Halk içinde hastalıkların dağılımını ve nedenlerini araştıran bilim dalı

Birçok çalışma kış veya ilkbahar aylarında doğan kişilerin şizofreni gelişmesinin daha yüksek bir olasılık olduğunu ortaya koymuştur-Bu fenomen mevsimsellik etkisi olarak bilinmektedir. Örneğin, Kendell ve Adams (1991) 1914 ile 1960 arasında İskoçya'da doğan 13.000 şizofrenik hastanın doğduğu mevsimi araştırmışlardır.

Mevsimsellik etkisi: Kışın son dönemleriyle ilkbaharın ilk zamanlarında doğan kişilerde şizofreninin görülme sıklığının fazla olması

ŞEKİL 15.3

Mevsimsellik Etkisi: Grafik 10.000 canlı doğum başına şizofrenik doğumların sayısını göstermektedir.



Kaynak: Kendell, R. E. ve Adams, W. *British Journal of Psychiatry*, 1991, *158*, 758–763.

Bu araştırmacılar orantısız olarak Şubat, Mart, Nisan ve Mayıs aylarında daha çok sayıda hastanın doğduğunu bulmuşlardır (Bkz. *Şekil 15.3.*).

Mevsimsellik etkisinden hangi faktörler sorumlu olabilir? Hamile kadınların bebeklerinin gelişimi açısından kritik olan bir dönemde viral bir hastalık kapma olasılığının daha yüksek olması muhtemel bir neden olabilir. Feüslerinin beyin gelişimi ya virüs tarafından üretilen bir zehir veya annenin virüse karşı geliştirdiği antikorlar nedeniyle olumsuz etkileniyor olabilir. Pallast ve ark. (1994) belirttiği gibi kış gribi mevsimi kışın son zamanlarında veya ilkbaharın erken dönemlerinde doğan bebeklerin hamileliğinin ikinci üç ayı (trimester) ile örtüşmektedir. Gerçekten, Kendell ve Adams (1991) eğer bir önceki sonbaharda hava sıcaklığı normalden daha düşükse kışın son zamanlarıyla ilkbaharın ilk zamanlarında şizofrenik doğumların göreli oranının özellikle yüksek olduğunu bulmuşlardır-havanın soğuk olması insanların dışarı çıkmamasına ve viral bulaşmanın daha kolay olmasına neden olan bir durumdur. Benzer şekilde, Eaton, Mortensen ve Frydenberg (2000) şizofreninin büyük şehirlerin ortasında yaşayan insanlarda kırsal alanlarda yaşayanlara göre üç kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır; muhtemelen nüfus yoğunluğunun artması bulaşıcı hastalıkların geçişini kolaylaştırmakta olduğundan böyle bir sonuç elde edilmektedir.

Eğer virüs hipotezi doğruysa, grip salgınından birkaç ay sonra doğan bebeklerde, mevsim ne olursa olsun şizofreninin görülme sıklığı artmalıdır. Birkaç çalışma, tam da bunu ortaya çıkarmıştır (Mednick, Machon ve Huttunen, 1990; Sham ve ark., 1992). Brown ve ark. (2004) yaptığı bir çalışma daha sonra şizofreni geliştiren çocukların annelerinden hamilelik esnasında alınan kan serumu örneklerini incelediler. Bağışıklık sistemi tarafından salgılanan bir protein olan *İnterlökin-8* miktarlarında artış olduğunu buldular. Bu kimyasalın varlığı bir enfeksiyonun veya ateşli bir hastalığın varlığını belirtmektedir ve hamileliğin ikinci üç ayında annenin enfeksiyona yakalanmasının bu kadınların çocuklarında şizofreninin görülme sıklığı artırdığı görüşünü desteklemektedir. Muhtemelen, bu dönemde beyin gelişiminde bazı önemli durumlar olmaktadır. Brown (2006) diğer iki bulaşıcı hastalığın-kızamıkçık (rubella; Alman kızamığı) ve toksoplasmosis-şizofreninin görülme sıklığının artmasıyla bağlantılı olduğunu bulmuştur.



Epidemiyolojik çalışmalar şizofreninin muhtemel nedenleri konusunda önemli bilgiler temin etmiştir. Örneğin, şizofreninin soğuk kış iklimine sahip kalabalık şehir bölgelerinde daha fazla görülmesi viral enfeksiyonların rol oynayabileceğini göstermektedir.

Soğuk hava ve kalabalık, bulaşıcı hastalıkların olasılığını artırmak suretiyle mevsimsellik etkisi katkıda bulunmaktaysa da, bir başka değişken de rol oynamaktadır: D vitamini yetersizliği. Dealberto (2007) Kuzey Avrupalı araştırmacıların şizofreninin görülme sıklığının göçmenlerde ve göçmen çocuklarında- özellikle koyu tenli insanlarda- üç kat daha fazla olduğunu gözlemlediklerini bildirir. D vitamini kolestrolden elde edilen bir kimyasalın mor ötesi ışınlara maruz kalmasıyla deri tarafından üretilir. Ataları güneşin tüm yıl boyunca yoğun olduğu ekvator bölgesinde yaşayanlar siyah deriye sahiptirler, ataları daha yüksek enlemlerde yaşayanların ise derileri daha açık ve beyazdır (Kuzey Avrupalılar gibi). Kuzey Avrupalıların derilerinin orijinal rengi olan koyu renkten açık renge evrimsel olarak değişimi, onların daha düşük güneş ışığıyla daha yüksek D vitamini üretmelerine olanak sağlayan bir adaptasyondur. Esmer tenli insanlar kuzey bölgelerine gittiklerinde, kendileri ve onların neslinden gelenler derilerindeki pigment mor ötesi ışınları engellediğinden D vitamini eksikliği geliştirmeye daha yatkın olacaklardır. Üstelik, birçok Afrika kökenli insan laktoza karşı dirençsizdir, bu nedenle D vitamini açısından zengin olan sütü daha az içerler. D vitamini beyin gelişimde önemli bir rol

oynadığından, bu yetersizlik şizofreni için bir risk faktörü olabilir. Bu hususlar şehirde oturanlarda ve soğuk iklimlerde yaşayanlarda yüksek şizofreni görülme sıklığının en azından bir kısmının D vitamini yetersizliğine atfedilebileceğini belirtir. Bazı araştırmacılar güneş ışığını engelleyen güneş yağlarının kullanımının artması nedeniyle (bu durum deri tarafından üretilen D vitamininin yüzde 98 oranında azalmasına neden olur), insanların deri tarafından emilen mor ötesi ışınların azalmasının etkilerini telafi etmek için günlük olarak D vitamini almaları gerektiğini belirtmişlerdir (Tavera-Mendoza ve White, 2007).

Anormal Beyin Gelişimine Dair Bulgular: Hem davranışsal hem de anatomik bulgular anormal doğum öncesi gelişimin şizofreni ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. İlk önce davranışsal bulguları inceleyelim. Cannon ve ark. (1997) tarafından yapılan bir çalışma daha sonra şizofrenik olan çocukların toplumsal uyumlarının yetersiz olduğunu ve okulda da daha zayıf olduklarını ortaya koymuştur. 1972'de, yaşları 11 ile 13 arasındaki 265 Danimarkalı çocuğun, öğle yemeklerini yerken görüntüleri video kasede alınmıştır (Schiffman ve ark., 2004). Bu çocukların birçoğunun ebeveyni şizofrenikti; ebeveynlerinin şizofrenik olması onların şizofreni riski altında oldukları anlamına gelmektedir. 1991'de araştırmacılar bu çocukların tıbbi kayıtlarını incelediler ve hangilerinin şizofreni geliştirdiklerini tespit ettiler. Çocukların kimliğinden haberdar olmayan değerlendiriciler, daha sonra şizofreni geliştiren çocukların daha az sosyal olduklarını ve yetersiz psikomotor işlevselliği gösterdiklerini buldular. Bu çalışmaların sonuçları şizofreni belirtilerinin normalde çocukluk döneminde görülmemesine karşın, daha sonra şizofrenik olacak çocukların erken dönem beyin gelişimlerinin tamamen normal olmadığı hipoteziyle uyum içindedir.

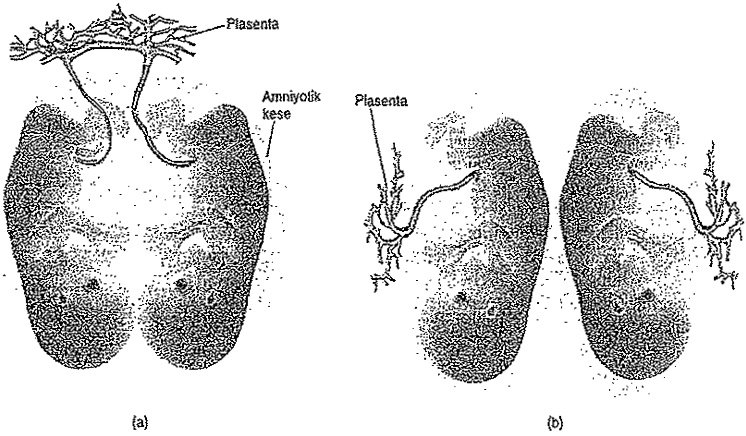
Küçük fiziksel anormalliklerin, mesela ileri çıkık damak, ayak parmaklarından ortadaki ikisi arasındaki kısmi perde veya özellikle birbirinden ayrı veya birbirine yakın gözler gibi belirtilerin, şizofreninin görülme sıklığıyla ilgili olduğu bulunmuştur (Schiffman ve ark., 2002). Bu farklılıklar ilk olarak on dokuzuncu yüzyıl sonlarında şizofreni araştırmalarında öncülerden biri olan Kreapelin tarafından bildirilmiştir. Schiffman ve meslektaşlarının bildirdiği gibi, bu anormallikler gelişim üzerinde olumsuz etkileri olan faktörler konusunda kanıtlar sunmaktadır.

Gördüğümüz gibi, tek yumurta ikizleri arasında uyumluluk oranı yüzde 100'den daha azdır. Geçmişte, çoğu araştırmacı tek yumurta ikizleri arasındaki şizofreni açısından tutarsızlığı doğumdan sonra ortaya çıkan bazı çevresel faktörlerin farklılığına atfetmişlerdi. Tek yumurta ikizleri sadece genetik açıdan birbirinin aynısı olmakla kalmaz aynı zamanda aynı rahim içi çevreyi paylaşırlar. Yani, tüm doğum öncesi faktörlerin birbirinin aynı olması gerektiğinden, herhangi bir farklılık doğum sonrası çevredeki faktörlerin bir sonucu olmalıdır. Ancak bazı araştırmacılar doğum öncesi çevrenin tek yumurta ikizleri için aynı *olmadığına* dikkat çekmişlerdir. Gerçekten, iki tip tek yumurta ikizi vardır: Monokoriyonik ve dikoriyonik. Tek yumurta ikizlerinin oluşumu blastokist (gelişen organizma) ikiye ayrıldığında –kendini klonladığında gerçekleşir. Eğer ikizleşme dördüncü günden önce olursa her iki organizmada bağımsız olarak gelişir, her biri kendi plasentasını oluşturur (yani bu ikizler ***dikoriyonik*** olurlar. Koriyon blastokistin dış tabakasının adıdır, daha sonradan plasentayı oluşturur.) İkizleşme dördüncü günden sonra olursa iki organizma ***monokoriyonik*** olur yani tek bir plasentayı paylaşır (Bkz. *Şekil 15.4.*).

Plasenta annenin kan dolaşımından besinleri gelişmekte olan organizmaya taşır, atıkları da anneye götürür. Anne bu atıkları karaciğerinde metabolize eder ve idrarla atar. Bu yapı ayrıca fetal gelişimi etkileyebilecek olan toksinlere ve enfeksiyon yaratacak olan mikroplara karşı da bir bariyer oluşturur. Tek bir plasentayı paylaşan monokoriyonik ikizler için doğum öncesi çevre dikoriyonik ikizlerde olduğundan daha benzerdir. Öyleyse, ***monokoriyonik*** ikizler için tutarlılık oranlarının ***dikoriyonik*** ikizlerdekinden daha yüksek olması gerektiğini bekleyebiliriz. Gerçekten de bu böyledir, Davis, Phelps ve Bracha'ya göre (1995) şizofreni için tutarlılık oranları dikoriyonik ikizler için yüzde 10.7 iken monokoriyonik ikizlerde yüzde 60 civarındadır.

ŞEKİL 15.4

Tek Yumurta İkizleri: Bu şekil (a) monokoriyonik ikizleri yani tek bir plasentayı paylaşanları ve (b) dikoriyonik ikizleri yani her biri ayrı plasentaya sahip olan ikizleri göstermektedir.

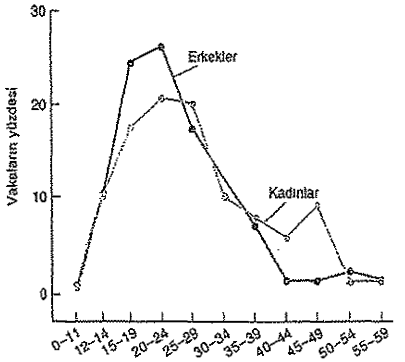


Bu sonuçlar doğum öncesi dönemde kalıtım ile çevre arasında etkileşim olduğuna dair kuvvetli deliller sunmaktadır.

Çalışmalar şizofreni geliştiren insanların çocukluk çağında bile bazı anormallikler gösterdiğini bulmuş olmasına karşın, şizofreninin kendisi geç ergenlik ve erken yetişkinlik döneminden önce nadiren başlar. Eğer şizofreni çocukluk çağında başlarsa belirtilerin şiddetli olması daha olasıdır. Şekil 15.5 şizofreni teşhisi almış olan erkek ve kadınlarda ruhsal bir bozukluğun ilk işaretlerinin görüldüğü yaşı veren bir grafiği göstermektedir (Bkz. *Şekil. 15.5.*).

ŞEKİL 15.5

Şizofrenik Hastalarda İlk Psikotik Belirti Görülme Yaşı



Uyarlanan kaynak: Häfner H., Riecher-Rössler A., an der Heiden W. ve ark. *Psychological Medicine*, 1993, 23, 925–940.

Literatür incelemesinde Woods (1998) MRI çalışmalarının Şizofreninin Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı veya Alzheimer hastalığında olduğu gibi dejeneratif bir süreç nedeniyle ortaya çıkmadığını belirtir. Bu hastalıklarda nöronlar yıllar boyunca ölmeye devam ederler. Bunun yerine, tipik olarak erken yetişkinlik döneminde ani, hızlı bir beyin hacmi kaybı süre giden bir dejenerasyon olduğuna dair az bir kanıt bırakarak gerçekleşir. Bu kayıp normal genç insanlarda bile görülen kortikal gri maddenin çok daha küçük çaplı azalmasıyla aynı zamanı rastlar. Muhtemelen şizofreninin hastalık süreci doğum öncesinde başlamakta ve ergenlik çağına kadar uykuda kalmakta, bu zamanda normal bir süreç olarak gelişen "sinaptik budamanın" gerçekleşmesiyle bazı nöron gruplarının dejenerasyonunun tetiği çekilmektedir. Cannon, Jones ve Murray tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada (2002) şizofreni açısından uyumsuz olan ikizler birbiriyle karşılaştırılmış ve şizofrenisi olan ikizlerde kortikal gri madde kaybının çok daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu araştırmacılar ayrıca dorsolateral-prefrontal korteksin hacmindeki değişimlerin kalıtımsal faktörlerden en kuvvetli şekilde etkilendiğini de bulmuşlardır. Bu bölümün bir sonraki alt kısmı bu bulgunun önemini açıklanmaktadır.

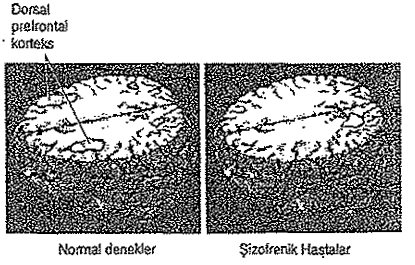
Pozitif ve Negatif Semptomlar Arasındaki İlişki: Prefrontal Korteksin Rolü

Gördüğümüz gibi şizofreni pozitif, negatif ve bilişsel semptomlara sahiptir. Pozitif semptomlar dopaminerjik sinapsların aşırı faaliyetinden kaynaklanıyor olabilir ve negatif ve bilişsel semptomlar beyindeki gelişimsel veya dejeneratif değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Bu semptom kategorileri arasında bir ilişki var mıdır? Var olan kanıtlar soruya cevabın evet olduğunu göstermektedir.

Birçok çalışmada, MRI tarama sonuçlarını ve ölüm sonrası (postmortem) beyin incelemelerinden elde edilen kanıtlara göre şizofreni beyindeki birçok bölgedeki anormalliklerle ilişkilidir (Shenton ve ark., 2001). Son yıllarda prefrontal korteks üzerinde çok durulmuştur. İlk olarak Weinberger (1988) şizofrenideki negatif semptomların aslında hipofrontalite, yani frontal lobların faaliyetinin azalmasına, özel olarak dorsolateral prefrontal korteksin faaliyetinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıktığını iddia etmiştir. Gerçekten, şizofrenik hastalar prefrontal hasara duyarlı olan nöropsikolojik testlerde kötü performans gösterirler. Şekil 15.6 MacDonald ve ark. (2005) tarafından yapılan bir çalışmadan elde edilen dikkatin odaklanmasını ve konsantrasyonu gerektiren bir görev üzerinde çalışırken şizofreni hastalarının ve normal karşılaştırma deneklerinin işlevsel MRI tarama sonuçlarını göstermektedir. Gördüğünüz gibi, dorsolateral prefrontal korteks normal deneklerde faaliyete geçmiş ama şizofrenisi olan deneklerde geçmemişir (Bkz. *Şekil 15.6.*).

Şekil 15.6

Şizofreniде Hipofrontalite: Görüntüler konsantrasyon ve dikkatin odaklanmasını gerektiren bir görev üzerinde çalışırken şizofrenisi olan denekler ve normal karşılaştırma deneklerinden çekilen MRI kompozit tarama sonuçlarını göstermektedir. Şizofrenik denekler dorsolateral prefrontal kortekste yetersiz aktivasyon göstermektedirler (hipofrontalite).



Kaynak: MacDonald, A. W., Carter, C. S., Kerns, J. G. ve ark. *American Journal of Psychiatry*, 2005, *162*, 475–484. Reprinted with permission from the American Journal of Psychiatry. (Copyright 2005). American Psychiatric Association.

Birçok çalışmada gözlemlenmiş olan hipofrontaliteyi ne yaratıyor olabilir? İronik olarak, neden prefrontal kortekste dopamin salgılanmasının *azalması* olabilir. Dopamin prefrontal korteksin normal olarak işlevde bulunmasında önemli bir rol oynar; maymunlarla yapılan çalışmalar prefrontal kortekse giden dopaminerjik girişlerin hasarlanmasının metabolik hızı azalttığı ve bilişsel işlev bozukluklarına götürdüğünü ortaya koymaktadır (Brozowski ve ark., 1979). Gerçekten, Sawaguchi ve Goldman-Rakic (1994) maymunların prefrontal korteksine dopamin antagonistleri enjekte etmenin prefrontal lezyonlarda olduğu gibi davranışsal yetersizliklere neden olduğunu bulmuşlardır.

Şizofreninin dopamin hipotezini tartışırken gördüğümüz gibi, kokain ve amfetamin gibi dopamin agonistleri şizofreninin pozitif semptomlarına neden olur. Diğer iki madde, PCP (fensiklidin, "melek tozu" olarak da bilinir) ve ketamin ("Özel K"), pozitif, negatif ve bilişsel olmak üzere üç tip şizofreni semptomunun hepsine neden olur (Adler ve ark., 1999; Lahti ve ark., 2001; Avila ve ark., 2002). PCP ve ketamin bütün şizofreni belirtilerini ortaya çıkardığından, birçok araştırmacı bu maddelerin fizyolojik ve davranışsal etkilerini incelemenin şizofreni bulmacasını çözmeye yardım edeceğine inanmaktadır.

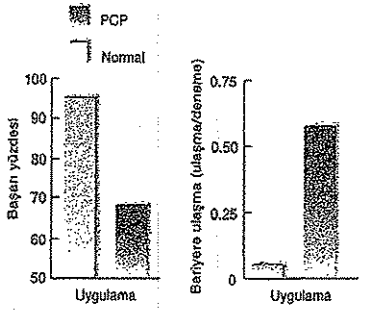
Ketamin ve PCP tarafından ortaya çıkarılan negatif ve bilişsel semptomlar açıkça frontal lobların metabolik faaliyetinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Jentsch ve ark., (1997) maymunlara 2 hafta boyunca günde iki kere PCP uyguladılar. 1 hafta sonra, hayvanları bir bariyere ulaşmayı gerektiren bir görevde test ettiler. Bu görevde prefrontal korteks hasarı olan maymunlar zayıf performans gösterdiler. Normal maymunların performansı iyiydi, ama PCP verilen maymunlar ciddi yetersizlikler gösterdiler (Bkz. *Şekil 15.7.*).

Hipofrontalite: Prefrontal korteksin faaliyetinin azalması şizofreninin negatif semptomlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Bölüm 4'ten hatırlayabileceğiniz gibi; PCP, NMDA reseptörlerinin dolaylı antagonistidir (ketamin de öyledir) NMDA reseptörlerinin faaliyetini inhibe ederek

ŞEKİL 15.7

Kronik PCP Uygulaması ve Tekrarlama: Grafik bir bariyere ulaşma görevi verilmiş olan maymunlarda 2 haftalık PCP uygulamasının etkilerini göstermektedir. Bariyere ulaşma sayısının fazla olması, yanlış tepkide ısrar etmeye işaret etmektedir.



Uyarlanan kaynak: Jentsch, J. D., Redmond, D. E., Elsworth, J. D. ve ark. *Science*, 1997, *277*, 953–955.

PCP beyindeki birkaç bölgenin faaliyetini baskılamaktadır-en çok da dorsolateral prefrontal korteksi baskılamaktadır. Bu ilaçlar ayrıca bu bölgede dopamin kullanım seviyesini de azaltmaktadırlar (Elsworth ve ark. 2008). Muhtemelen bunun nedeni NMDA reseptörleri üzerindeki inhibe edici etkidir. NMDA ve dopamin reseptörlerinin hipoaktivitesi negatif ve bilişsel semptomların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır: Bu reseptörlerin baskılanması hipofrontaliteye neden olur, hipofrontalite de bu semptomların birincil nedenidir. Ama prefrontal kortekstaki NMDA ve dopamin reseptörlerinin hipoaktivitesi nucleus accumbensteki dopaminerjik sinapsların aşırı faaliyetinden kaynaklanan şizofreninin pozitif belirtilerini nasıl ortaya çıkarıyor olabilir?

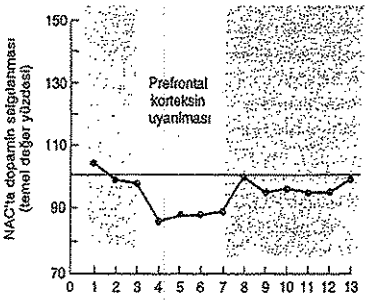
Kanıtlar bu olayların birbiriyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Yani prefrontal hipoaktivite mezolimbik dopaminerjik nöronlarda hiperaktiviteye neden olmaktadır. Prefrontal korteksteki uyarıcı glutamaterjik nöronlar ventral tegmental alana akson gönderirler, burada bunlar dopaminerjik nöronlarla sinaps oluştururlar ve bunlar tekrar prefrontal kortekse dönerler. Bunlar ayrıca ventral tegmental alandaki GABA salgılayan nöronlarla da sinapslar oluştururlar; bunlar da nucleus accumbense giden bir diğer dopaminerjik nöron grubunu inhibe eder (Carr ve Sesack, 2000). Jackson, Frost ve Moghaddam (2001) prefrontal korteksin elektrikle uyarılmasının nucleus accumbensteki dopamin salgılanmasını inhibe ettiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada dopamin salgılanması mikrodializle ölçülmüştür (Bkz. *Şekil 15.8.*)

Buna karşılık Jentsch ve ark., (1998) PCP'nin doğrudan prefrontal kortekse verilmesinin (Bu bölgedeki aktiviteyi baskılar) nucleus accumbenste dopamin salgılanmasını artırdığını bulmuşlardır. Demek ki, prefrontal korteksin azalmış faaliyeti nucleus accumbenste dopamin salgılanmasını artırmaktadır.

Atipik antipsikotik ilaçlardan *klozapinin* şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel semptomlarını ortadan kaldırdığını da görmüştük. Maymunlarla yapılan bir çalışmada, Youngren ve ark., (1999) klozapin enjeksiyonunun prefrontal kortekste dopamin salgılanmasını *artırdığını* ve ayrıca nucleus accumbenste dopamin salgılanmasını *azalttığını* bulmuştur.

ŞEKİL 15.8

Dopamin Salgılanmasının Prefrontal İnhibisyonu: Grafik prefrontal korteksin elektrikle uyarılmasının nucleus accumbensteki (NAC) mikrodializle ölçülmek suretiyle belirlenen dopamin salgısı üzerindeki etkisini göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Jackson, M. E., Frost, A. D. ve Moghaddam, B. *Journal of Neurochemistry*, 2001, *76*, 920–923.

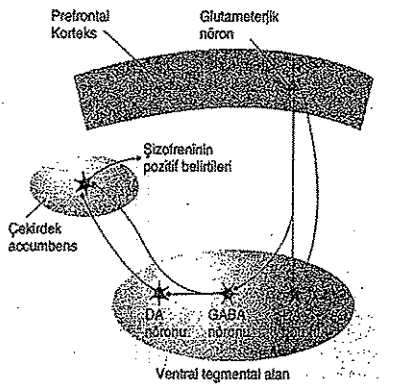
Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, şizofreni yavaş yavaş gelişir, ilk önce negatif semptomlar ortaya çıkar bunu kısa süre sonra bilişsel semptomlar izler ve birkaç yıl sonra pozitif semptomlar gelişir. Hastalığın seyri ve bu alt bölümde anlatılan bulgular patolojik sürecin tipik olarak ergenlik döneminde geliştiğini ve hipofrontaliteye yol açtığını göstermektedir. Hipofrontalite NMDA reseptörlerinin azalmış faaliyetine de işaret etmektedir. Bu hipofrontalite negatif ve bilişsel semptomları ortaya çıkarır. Hipofrontalite daha ciddi hale geldikçe prefrontal korteksten ventral tegmental alana giden uyarımların azalması prefrontal kortekste dopaminerjik iletimde azalmaya ve nucleus accumbenste dopaminerjik iletimde artmaya neden olur. Bilişsel semptomlar daha da kötüleşir, pozitif semptomlar başlar (Bkz. *Şekil 15.9.*).

Şizofreninin gelişiminde ilk adım olan hipofrontaliteye ne sebep olmaktadır? Bir ihtimal ergenlik döneminde ortaya çıkan sinaptik budanmadır, bu glutamaterjik sinapsların faaliyetini kritik bir noktanın altına taşıyabilir. Prefrontal korteksteki NMDA reseptörlerinin azalmış faaliyeti şizofreninin

bilişsel ve negatif semptomlarına neden olur, o halde NMDA agonisti olarak çalışan ilaçların bu semptomları azaltmasını bekleyebiliriz. Doğrudan NMDA agonistleri (Mesela NMDA'nın kendisi gibi) kullanılamaz, çünkü çırpınma nöbetlerine neden olabilir ve zehirlenme ile beyin hasarına yol açabilir. Ancak, Bölüm 4'ten hatırlayabileceğiniz gibi, NMDA reseptörleri glutamat bölgesi ve PCP bölgesinin yanı sıra ligandların bağlanabileceği birkaç diğer yere de sahiptir. Glisin ve D-serin bu bölgelerden birine bağlanır, bu şekilde dolaylı agonist olarak çalışırlar. Gerçekten, glutamat olsa ve postsinaptik membran depolarize olmuş olsa bile glisin ve D-serin olmadan NMDA reseptörü için iyon kanalları açılmaz. Normal olarak, uygun miktarda glisin veya D-serin bulunur, ama glisin veya D-serin vermek suretiyle –veya *sarcosin* gibi glisin agonistleri vermek suretiyle-NMDA aktivitesi artırılabilir ve şizofrenik belirtiler azaltılabilir.

ŞEKİL 15.9

Hipofrontalite ve Şizofrenik Semptomlar: Buradaki şekil şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarının gelişiminde hipofrontalitenin rolünü hipotetik olarak göstermektedir.

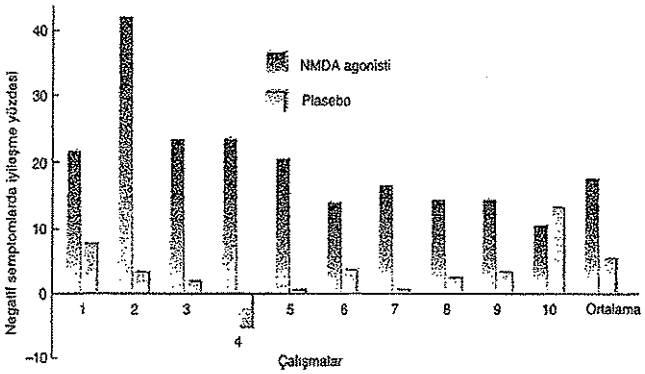


Birkaç çalışmada tam olarak bulunan budur (inceleme için Bkz. Javitt, 2008 ve Shim, Hammonds ve Kee, 2008). Şekil 15.10 glisin, D-serin veya sarkosinin şizofreninin negatif semptomları üzerindeki etkisini inceleyen on çalışmanın sonuçlarını özetlemektedir. Bir çalışma hariç tüm çalışmalarda tedavi sonucunda semptomlarda iyileşme bulunmuştur.

Bu alt bölümde sunulan araştırma bulguları "klasik" antipsikotik ilaçların neden negatif ve bilişsel semptomları azaltmakta başarısız olduğunu açıklamaktadır: Bu semptomların nedenlerinden biri prefrontal korteksteki dopamin reseptörlerinin faaliyetinin azalmasıdır ve dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçlar bir etkide bulunsa bile ancak bu semptomları kötüleştirir. Göreli olarak her üç kategorideki semptomları azaltabilen ve yeni olan "atipik antişizofrenik" ilaçlarda farklı olan nedir?

ŞEKİL 15.10

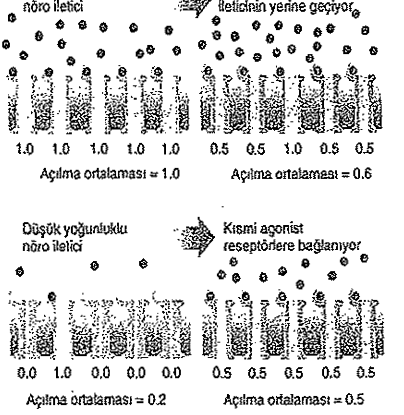
Şizofreninin NMDA Agonistleri ile Tedavisi: Grafik NMDA agonistleri (glisin, D-serin veya sarkosin) ile tedavi edilen şizofreni hastalarına ilişkin on çalışmanın sonucunu özetlemektedir. Bir çalışma hariç tüm çalışmalarda tedavi ile semptomlarda azalma bildirilmiştir.



Uyarlanan kaynak: Javitt, D. C. *Biological Psychiatry*, 2008, 63, 6–8.'den uyarlanmıştır.

ŞEKİL 15.13

Kısmi Agonistin Etkileri: Şekil normal ligandın yüksek ve düşük yoğunlukta olduğu bölgelerde kısmi agonistin etkilerinin ayırt edici etkisini göstermektedir. Her bir reseptörün altındaki sayılar iyon kanalının açılma derecesini belirtmektedir: 1.0 = tamamen açık, 0.5 = kısmen açık, 0.0 = tamamen kapalı. Kısmi agonistler hücre dışı nöro iletecilerin yoğunluğu yüksek olduğunda açılma ortalamasını azaltır ve nöro iletecinin hücre dışı yoğunluğu az olduğunda çoğaltırlar.



Atipik antişizofrenik ilaçlar imkânsızı başarıyor gibidir: Prefrontal korteksteki dopaminerjik aktiviteyi artırır ve nucleus accumbenste azaltırlar. En yeni antipsikotik ilaçlardan biri olan *aripiprazolü* inceleyelim (Winans, 2003; Lieberman, 2004). Aripiprazol dopamin reseptörleri üzerinde *kısmi agonist* olarak çalışır. Kısmi agonist belli bir reseptöre karşı yüksek derecede bağlanma eğilimi olan (affinitesi olan) ama bu reseptörü normal ligandın yaptığından daha az aktive eden bir ilaçtır. Bunun anlamı şizofrenisi olan bir hastada, aripiprazol çok fazla dopaminin olduğu nucleus accumbens gibi alanlarda antagonist olarak çalışırken, çok az dopaminin olduğu prefrontal korteks gibi alanlarda agonist olarak çalışmaktadır. Bu yüzden, aripiprazol şizofrenik semptomların hepsini birden azaltabilme yeteneğine sahiptir (Bkz. *Şekil 15.11.*).

Açıklık ve kısalık amacıyla, şizofreni üzerindeki incelememde seçici davrandım. Bu şaşırtıcı ve ciddi hastalık birçok değerli hipotezi ve birçok çalışmayı ortaya çıkarmışır. Bazı hipotezlerin yanlış olduğu gösterilmiştir; diğerleri uygun bir şekilde henüz test edilmemiştir. Muhtemelen, gelecekteki çalışmalar bütün bu hipotezlerin (benim burada bahsettiğim de dâhil olmak üzere) yanlış olduğunu gösterecek veya benim bahsettiğimin doğru olduğunu ortaya koyacaktır. Ancak, son zamanlardaki çalışmalardan çok etkilendim ve inanıyorum ki yakın bir gelecekte şizofreninin nedenlerini bulmak konusunda gerçekten bir ümidimiz var. Nedenlerin keşfedilmesiyle sadece tedavi değil önleme çalışmalarının da keşfedilebileceğini umabiliriz.

Ara Özet

Şizofreni

Araştırmacılar geçtiğimiz birkaç yıl içinde ruhsal bozuklukların fizyolojisinin incelenmesinde hatırı sayılır ilerlemeler kaydettiler ama hâlâ birçok soru cevaplanmamış durumdadır. Şizofreni pozitif, negatif ve bilişsel semptomlar içermektedir, bunlardan birincisi alışılmadık davranışların varlığı ve son ikisi normal davranışın yokluğu veya yetersizliğine işaret etmektedir. Şizofreni yüksek derecede kalıtsal olduğundan ortaya çıkışı biyolojik faktörlerden etkilenmelidir.

Dopamin hipotezi, dopamin antagonistlerinin şizofreninin pozitif semptomlarını ortadan kaldırmasından yola çıkarak geliştirilmiştir. Ayrıca dopamin agonistleri bu belirtileri artırır veya onları ortaya çıkarır. Tüm bunlar şizofreninin pozitif semptomlarının dopaminerjik sinapsların aşırı faaliyeti nedeniyle olduğunu ortaya koyar. Şizofreninin dopamin hipotezi budur. Dopaminin pekiştirmedeki etkisi şizofreninin pozitif etkilerini makul bir şekilde açıklayabilir; uygun olmayan şekilde pekiştirilmiş düşünceler süper ve hezeyanlara dönüşebilirler.

Şizofreninin negatif ve bilişsel semptomlarının "klasik" antipsikotik ilaçlarla ortadan kaldırılamaması olgusu dopamin hipotezi için çözümlenmemiş bir problem oluşturmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçlar mesela klozapin, risperidon, olanzapin, ziprasidon ve aripiprazol gibi ilaçlar, pozitif semptomları azalttığı gibi negatif ve bilişsel semptomları da azaltırlar. Ayrıca geleneksel antipsikotik tedaviden fayda görmeyen bazı hastalarda da semptomları ortadan kaldırırlar.

MRI taramaları ve nörolojik bozukluklar olduğuna dair bazı işaretler şizofrenik hastalarda beyin anormallikleri olduğunu ortaya koymaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, doğumun olduğu mevsim, soğuk iklim, hamilelik esnasında viral saldırının olması ve nüfus yoğunluğu gibi faktörlerin hepsinin şizofreninin ortaya çıkışına katkıda bulunduğunu göstermiştir. En duyarlı dönemin hamileliğin ikinci üç aylık dönemi olduğu görülmektedir. Vitamin D yetersizliği, vitaminin yetersiz alınmasından veya güneş ışığına az maruz kalmaktan dolayı olabilir, en azından

kısmen doğumun olduğu mevsim, nüfus yoğunluğu, soğuk iklim ve annenin beslenmesinin etkilerini açıklayabilir. Bunun dışında, şizofrenik olan çocukların videolan sosyal davranış ve hareketlerde erken dönem anormallikleri olduğunu ortaya koymaktadır. Şizofrenik hastalarda artmış lateral ventriküllerin keşfedilmesiyle ilgili olarak çok kanıt bulunmuştur. Monokoriyonik tek yumurta ikizlerinde fazla olan uyumluluk (şizofreninin her iki kardeşte de görülmesi) kalıtımsal ve doğum öncesi faktörlerin birbiriyle etkileştiğini göstermektedir.

Şizofreninin semptomları ergenlik döneminden kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Beyin, bu dönemde olgunlaşmayla ilgili önemli değişiklikler geçirir. Bazı araştırmacılar şizofreninin hastalık sürecinin doğum öncesinde başladığına ergenliğe kadar uykuda kaldığına ve semptomları ortaya çıkaran bir nöral dejenerasyonla belirgin hale geldiğine inanır.

Şizofreninin negatif semptomları hipofrontaliteden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Hipofrontalite, dorsolateral prefrontal korteksin faaliyetinin azalmasıdır. Bu belki de bu bölgede dopamin salgılanmasının azalmasından kaynaklanmaktadır. Muhtemelen glutamaterjik NMDA reseptörlerinin azalmış faaliyeti bu duruma yol açmakta ve sonunda hipofrontalite meydana gelmektedir. Şizofrenik hastalar prefrontal korteks aktivitesi gerektiren işlerde başarısızlığa uğrarlar ve işlevsel görüntüleme çalışmaları, hastalar bu görevleri yerine getirmeye çalıştığında prefrontal korteklerinin hipoaktif olduğunu gösterir.

PCP ve ketamin gibi maddeler şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarını taklit eder. PCP'nin maymunlara uzun süreli uygulanması prefrontal korteksin katılımını gerektiren görevde performanslarının bozulmasına neden olmuştur. Üstelik bu bozulma ilaç tarafından bu bölgede oluşturulan prefrontal dopaminerjik aktivitenin azalması ile ilişkiliydi. Araştırma bulguları hipofrontalitenin mezolimbik sistemde dopaminerjik nöronların faaliyetini artırdığını ve bu şekilde pozitif semptomların ortaya çıktığını göstermektedir. Prefrontal korteks ve ventral tegmental alan arasındaki bağlantıların bu fenomenden sorumlu olduğu görülmektedir. Bir atipik antipsikotik olan Klozapin hipofrontaliteyi azaltır, maymunların uzanma görevindeki performanslarını artırır ve ventral tegmental alandaki dopamin salgılanmasını azaltır. Bu şekilde şizofreninin hem negatif hem de pozitif semptomlarını azaltır. Daha da yeni olan bir atipik antipsikotik ilaç olan aripiprazol, dopamin reseptörleri üzerinde kısmi agonist olarak işlevde bulunur, prefrontal korteks gibi az dopamin içeren bölgelerde DA reseptörlerinin aktivasyonunu artırır ve nucleus accumbens gibi yoğun miktarda dopamin içeren bölgelerde DA reseptörlerinin aktivasyonunu azaltır.

PCP ve ketamin NMDA reseptörleri üzerinde dolaylı antagonistler olarak çalışırlar. Glisin ve D-serin NMDA reseptör agonistleridir ve şizofreninin negatif semptomlarını azaltırlar. Bu durum bu bozukluğun PCP modelini daha da sağlamlaştırmaktadır.

Düşündüren Sorular

Genç şizofrenik bir kadının sokaklarda yaşamakta ısrar ettiğini ve antipsikotik ilaç almayı kabul etmediğini varsayın. Ciddi bir şekilde rahatsızdır; yetersiz beslenmektedir ve sıklıkla damar içinden madde kullanmaktadır, bu da onu AIDS için risk altına sokmaktadır. Ebeveynleri onun yardım almasını sağlamaya çalışmışlardır ama o onların kendine karşı komplo kurduğuna inanmaktadır. Bu kadının yüzde 90 doğrulukla birkaç yıl içinde öleceğini kestirdiğimizi de varsayalım. Hasta tehlikeli değildir, intihar etme hakkında hiç konuşmamıştır, yani davranışlarının kendisi veya başkaları için bir tehdit oluşturduğunu iddia edemeyiz. Ebeveynleri onu yardım almaya zorlamalı mıdır, yoksa ruhsal bir hastalığı olmasına karşın yalnız bırakılmaya kesin olarak hakkı var mıdır?

Majör Duygulanım Bozuklukları

Duygulanım bir isim olarak duygulara ve heyecanlara işaret eder. Şizofreninin birincil semptomunun bozuk düşünceler olması gibi, **majör duygulanım bozuklukları da** (Mood bozuklukları olarak da bilinir) bozuk duygularla tanımlanır.

Tanımlama

Duygular ve heyecanlar insan varoluşunun vazgeçilmez bir parçasıdır; hayatımızdaki olayları nasıl değerlendirdiğimizi belirtirler. Tam anlamıyla, duygular ve heyecanlar insan hayatının bütününü oluşturur. Çoğumuzun heyecansal (emosyonel) durumu bize neler olduğunu yansıtır: Duygularımız gerçek dünyadaki olaylara bağlıdır ve genellikle bu olayların hayatımızda ne kadar önemli bir yer tuttuğunun mantıklı bir değerlendirmesinin sonucudurlar. Bununla beraber, bazı insanlar için, duygulanım gerçeklikten ayrılır. Bu insanlar hayatlarındaki olaylarla izah edilemeyen aşırı uçta kıvanç ve neşe (mani) veya ümitsizlik (Depresyon) duygularına sahiptirler. Örneğin, sevilen birinin kaybına eşlik eden depresyon normaldir, ama bir yaşam şekli haline gelen depresyon –arkadaşların sempatik ve akrabaların çabalarına veya psikoterapiye bile cevap vermeyen bir depresyon– patolojiktir. Depresyon yaklaşık olarak erkeklerde yüzde 3 ve kadınlarda yüzde 7 oranında görülmektedir. Bu da depresyonun yetersizliğe neden olan en önemli dördüncü bozukluk olduğunu gösterir (Kessler ve ark., 2003).

Kısmi agonist: Belli bir reseptöre (alıcı) yüksek derecede bağlanma eğilimi olan ama reseptörü normal olarak bağlanan kimyasaldan (ligand) daha az uyaran madde; normal kimyasalın (ligand) az olduğu bölgelerde agonist olarak, yüksek yoğunluklarda olduğu bölgelerde antagonist olarak etkide bulunur.

Majör duygulanım bozukluğu: Ciddi duygu durum (mood) bozukluğu, tek kutuplu (unipolar) ve çift kutuplu (bipolar) bozukluğu içerir.

Başlıca iki majör duygulanım bozukluğu bulunmaktadır. İlk tip mani ile depresyonun birbirini izlemesiyle kendini gösteren durumdur-bu duruma bipolar bozukluk adı verilir. Bu bozukluk kadınlarda ve erkeklerde yaklaşık olarak eşit oranda görülür. Mani dönemleri (evreleri) birkaç gün ile birkaç ay arasında sürebilir, fakat genellikle seyirlerini tamamlamaları birkaç hafta sürer. İzleyen depresyon evreleri genel olarak maniden üç kat daha uzundur. İkinci tip bozukluk ise majör depresif bozukluk (MDB) adını alır. Bu bozuklukta mani olmadan depresyon görülmektedir. Bu depresyon sürekli olabilir ve iyileşme göstermeyebilir veya daha tipik olarak evreler halinde görülür. Depresyon olmaksızın mani de görülebilir, ama nadirdir.

Ciddi depresyonda olan kişiler genellikle değersiz hissederler ve yoğun suçluluk duyguları vardır. Duygulanım bozuklukları tehlikelidir; majör duygulanım bozukluğundan muzdarip olan hastalar, ciddi ölçüde intihar yoluyla ölüm riski altındadır. Chen ve Dilsaver'a göre (1996) MBD olan insanların yüzde 15.9'u ve bipolar bozukluğu olanların 29.2'si intihar girişiminde bulunmaktadırlar. Schneider, Muller ve Philipp'e göre (2001) duygulanım bozukluğu olanlar kişilerin doğal olmayan ölüm (Tüm intihar vakaları bu şekilde tanımlanmamaktadır) oranları genel nüfusta aynı yaştaki insanlardan 28.8 kat daha yüksektir. Depresif kişilerin çok az enerjisi vardır, yavaş şekilde hareket eder ve konuşurlar, bazen neredeyse tamamen hareketsiz olurlar. Diğer durumlarda, huzursuz ve amaçsız bir şekilde etrafta dolanırlar. Çokça ağlayabilirler. Haz duyamazlar ve yiyeceklere ve cinselliğe karşı iştahlarını kaybedebilirler. Uykuları rahatsızdır, genellikle uykuya dalmakta güçlük çekerler ve erken saatlerde uyanıp tekrar uyumakta zorlanırlar. Vücut fonksiyonları bile çöker, sıklıkla kabızlık çekerler ve tükürük salgıları azalabilir.

> (Bir psikiyatrist) bana intiharı düşünüp düşünmediğimi sordu, isteksizce ona evet dedim. Detaylandırmadım-buna gerek yoktu- evimdeki birçok şeyin benim yok olmam için potansiyel araçlar olduğu hakikatini gizledim: Tavan arasındaki kirişlerin (ve dışarıdaki bir-iki akça ağacın) kendimi asmama yarayacağını, garajın karbonmonoksit soluyabileceğim bir yer olduğunu, banyo küvetinin kesilmiş arterlerimden akan kanı akıtabileceğim bir yer olduğunu; bunları söylemedim. Mutfak çekmecesindeki bıçakların benim için bir tek anlamı vardı. Kalp krizi ile ölüvermek özel olarak cezp edici geliyordu, bu beni aktif olarak sorumluluk üstlenmekten kurtarırdı ve kendi kendimi önlemeni (zatürre) etme fikriyle de bir süre meşgul oldum- dondurucu havada yağmurlu ormanlarda kısa kollu gömlekle uzun bir yürüyüş. Görünürde kaza olan şeyleri de ihmal etmemiştim... yakınlardaki otobanda bir kamyonun önüne atlamak... Sağlığı yerinde insanların ürpermesine yol açan böyle korkunç fanteziler, derin şekilde depresyonda olan bir zihin için cinsel açıdan güçlü insanların şehvetli hayalleri gibidir (Styron, 1990, s. 52-53).

Mani evreleri dış koşullarla izah edilemeyen öfori (aşırı neşe ve coşku) duygusu ile karakterizedir. Mani teşhisinin konulması bir derece meselesidir; coşkuyu veya hayat için duyulan zevki patolojik olarak tanımlayamazsınız. Manide olan kişiler genellikle durmaksızın konuşur ve hareket ederler. Konudan konuya atlarlar ve sıklıkla hezeyanları da vardır, ama şizofrenide görüldüğü gibi ciddi ölçüde karma karışık (disorganize) değildirler. Genellikle kendilerinin çok önemli oldukları düşüncesiyle doludurlar ve kendilerine karşı çıkılacak olursa sıklıkla öfkelenir veya savunmacı bir tutum içine girerler. Sıklıkla, uzun süreler boyunca uyumadan durabilirler, sık sık gerçekdışı projeler üzerinde azimle çalışırlar (bazen, çalışmaları verimli sonuçlar verir; Georg Frideric Handel koro ile ilgili müziğin şaheseri olan *Messiah* isimli çalışmasını mani döneminde yazmıştır).

Kalıtsallık

Bipolar bozukluk: Periyodik olarak mani ve depresyonun birbirini izlediği ciddi duygulanım bozukluğu.

Majör depresif bozukluk (MDB): İyileşmeyen depresyondan veya mani ile yer değiştirmeyen depresyon dönemlerini içeren ciddi duygulanım bozukluğu.

Bulgular bir duygulanım bozukluğu geliştirmenin kalıtsal bir karakteristik olduğunu belirtmektedir (İnceleme için Hamet ve Tremblay, 2005'e bakınız). Örneğin, Rosenthal (1971) duygulanım psikozundan muzdarip kişilerin yakın akrabalarının, akrabaları arasında böyle bir bozukluğu olmayanlara göre bu bozuklukları geliştirmesinin on kat daha fazla olduğunu bulmuştur. Gershon ve ark. (1976) tek yumurta ikizlerinden birinde duygulanım bozukluğu olması durumunda diğer ikizlerin de benzer şekilde etkilenmesi olasılığının yüzde 69 olduğunu

bulmuştur. Buna karşılık, çift yumurta ikizlerinde aynı bozukluğun görülme oranı sadece yüzde 13'tür. Duygulanım bozukluklarının kalıtsallığı bunların fizyolojik bir temeli olduğu anlamına gelmektedir.

Genetik çalışmalar duygulanım bozukluklarının gelişiminde birkaç kromozomdaki genlerin sorumlu olduğuna dair kanıtlar ortaya koymaktadır, ama çoğu genetik bağ çalışması tekrarlanamamıştır (Hamet ve Tremblay, 2005). Bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, en kuvvetli aday beyin gelişiminde önemli bir rol oynayan serotonin taşıyıcısından sorumlu olan gendir. Bu gen 17. kromozom üzerinde bulunmaktadır.

Biyolojik Tedaviler

Majör depresif bozukluk için kanıtlanmış ve deneysel birkaç biyolojik tedavi bulunmaktadır: Monoamin oksidaz (MAO) baskılayıcıları (inhibitörler), bunlar norepinefrin ve serotonin geri alımını baskılarlar; elektrokonvülsif terapi (EKT), transkranyal manyetik uyarım, derin beyin uyarımı, vagus siniri uyarımı, parlak ışık terapisi (fototerapi) ve uyku mahrumiyeti (Fototerapi ve uyku mahrumiyeti bu bölümün sonlarında tartışılmıştır.). Bipolar bozukluk lityum ve bazı antikonvulsan (kasılmayı ve çırpınmayı önleyen) ilaçlarla tedavi edilebilir. Bu bozuklukların sıklıkla biyolojik tedavilere cevap vermesi hastalıkların fizyolojik temeli olduğuna ek bir kanıt sağlar. Ayrıca lityumun bipolar duygulanım bozukluğunda etkili olması, ama majör depresif bozuklukta etkili olmaması, bu iki hastalık arasında temelden bir farklılık olduğunu göstermektedir (Soares ve Gershon, 1998).

1950'lerden önce depresyon tedavisinde etkili bir ilaç yoktu. 1940'ların sonlarında klinisyenler tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların hastanın duygu durumunu iyileştirdiğini fark ettiler. Araştırmacılar müteakiben bu ilaçların türevlerini buldular, iproniazid, psikotik depresyon belirtilerini azaltıyordu (Crane, 1957). İproniazid sinapsların sonlanma noktasındaki fazla monoamin iletücilerini (transmitter) yok eden MAO aktivitesini baskılar. Böylece ilaç dopamin, norepinefrin ve serotonin salınımını artırır. Diğer MAO inhibitörleri kısa süre sonra keşfedildi. Maalesef, MAO inhibitörleri ciddi yan etkilere sahiptir, bu nedenle dikkatle kullanılmaları gerekmektedir.

Neyse ki, kısa bir süre sonra bu yan etkileri olmayan bir başka sınıf antidepresan ilaç sınıfı keşfedildi: **trisiklik antidepresanlar**. Bu ilaçlar 5-HT ve norepinefrinin sinapsların sonlanma noktasında geri alımını baskılarlar. Geri alımı yavaşlatmak suretiyle bu ilaçlar nöro iletücinin (Nörotransmitter) postsinaptik reseptörlerle temas süresini uzatırlar. Bu nedenle hem MAO inhibitörleri hem de trisiklik antidepresanlar monoaminerjik agonistlerdir.

Trisiklik antidepresanların keşfinden bu yana, benzer etkilere sahip başka ilaçlar da keşfedildi. Bunların en önemlisi **seçici serotonin geri alım inhibitörleri** (SSRI)'dir. Bunların etki mekanizması isimlerinde tanımlanmıştır. Bu ilaçlar (örneğin fluoxetin [Prozac], sitalopram [Celexa] ve paroksetin [Paxil]) antidepresan özellikleri ve obsesif-kompulsif bozukluk ve sosyal fobi (bu bölümün ilerleyen kısımlarında anlatılmıştır) belirtilerini azaltabilmesi nedeniyle yaygın olarak reçete edilmektedir. Son zamanlarda, bir başka sınıf antidepresan ilaç sınıfı geliştirilmiştir, **serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)**, bunlar da isimlerinde belirtileni yapmaktadırlar. Bu ilaçlar daha az özgül olmayan etkiye sahiptir ve bu nedenle de trisiklik antidepresanlardan daha az yan etkileri vardır. Ayrıca bu ilaçlar hem serotonin hem de norepinefrin geri alımı üzerinde etkilidirler (Stahl ve ark., 2005). SNRI kategorisi milnasipran, duloksetin ve venlafaksini içermektedir. Bunlar sırasıyla 1:1, 1:10 ve 1:30 5-HT ve noradrenerjik taşıyıcılar üzerinde etkilidirler.

Trisiklik antidepresanlar: Depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaç sınıfı; norepinefrin ve serotonin geri alımını baskılarlar ama diğer nöro iletücileri de etkilerler; moleküler yapıları nedeniyle bu ismi almışlardır.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Diğer nöro iletücileri etkilemeksizin spesifik olarak serotonin geri alımını baskılayan antidepresan ilaçlardır.

Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI): Diğer nöro iletücileri etkilemeksizin spesifik olarak norepinefrin ve serotonin geri alımını baskılayan antidepresan ilaçlardır.

ŞEKİL 15.12
Elektrokonvulsif Terapi İçin Hazırlanan Bir Hasta



Will ve Deni McIntyre/Photo Researchers, Inc.

Depresyonun biyolojik tedavilerinden birinin ilginç bir tarihçesi vardır. Yirminci yüzyılın başlarında von Meduna isimli bir doktor, epilepsik nöbetler (sara) geçiren psikotik hastaların her ataktan hemen sonra iyileşme gösterdiğini fark etti. Beyindeki epileptik nöbetlere neden olan nöral faaliyette şiddetli bir sarsıntının bir şekilde hastanın zihinsel durumunu iyileştirdiğini düşündü. İlaç vermek suretiyle nöbetler yaratacak bir yol buldu, ama uygulama hasta için tehlikeliydi. 1937'de bir İtalyan psikiyatristi, Ugo Cerletti nöbetleri ortaya çıkarmak için daha az tehlikeli olan bir metot buldu (Cerletti ve Bini, 1938). Daha önce yerel bir mezbahada hayvanları öldürmeden önce elektrik şokuyla sersemlettiklerini öğrenmişti. Elektrik epilepsik bir nöbete benzeyen çırpınma krizlerini ortaya çıkarıyordu. Nöbetleri daha güvenli bir şekilde ortaya çıkarmak için elektriği kullanmaya karar verdi.

Cerletti, köpekler üzerinde bir uygulama yaptı ve kafatasına verilen elektrik şokunun nöbete neden olduğu ve hayvanların görünürde hiçbir olumsuz etki olmadan eski haline döndüğünü buldu. Bundan sonra uygulamayı insanlar üzerinde yapmaya başladı ve bunun daha önce kullanılan kimyasal uygulamadan daha güvenli olduğunu buldu. Cerletti'nin deneylerinin sonunda elektrokonvulsif terapi (EKT) ruhsal hastalıklar için yaygın bir tedavi şekli haline geldi. Kişi EKT'ye girmeden önce, kendisine kürar (Curare) benzeri bir ilaç verilerek anestezi oluşturulur. Bu ilaç adaleleri felç ederek çırpınmaların neden olacağı yaralanmaların önüne geçer. (Elbette, hasta ilacın etkileri geçene kadar solunum cihazına bağlanır). Elektrotlar hastanın saçlı derisine iliştirilir (sözel hafızaya hasar vermemek için çoğu zaman konuşma dışı faaliyetlerde baskın olan hemisfere yani beyin yarıküresine iliştirilir) ve elektrik akımı nöbeti başlatır. Genellikle, hastaya maksimum gelişme görülünceye kadar haftada üç tedavi uygulanır, bu da altı ila on iki tedaviyi gerektirir. EKT'nin etkililiği bazılarında hastanın anesteziye sokulduğu ama şok verilmediği plasebo çalışmalarıyla ortaya konmuştur (Weiner ve Krystal, 1994). EKT orijinal olarak bir şizofreni de dâhil olmak üzere çok bozuklukta kullanılmasına karşın, günümüzde yararlılığı mani ve depresyon ile sınırlıdır (Bkz. *Şekil 15.12.*).

Depresif hastalar antidepresan ilaçlara yanıt verseler bile, bu derhal gerçekleşmez; 2 ila 3 haftalık ilaç tedavisinden önce gelişme görülmez. Buna karşılık, EKT'nin etkileri çok daha hızlıdır. EKT ile yaratılan birkaç nöbetten sonra hasta sıklıkla birkaç gün içinde depresyondan çıkabilir. Uzun süreli ve yoğun EKT hafızada uzun süreli bozulmalara yol açan beyin hasarına neden olabilmesine karşın (Squire, 1974), EKT'nin yerinde kullanımı antidepresan ilaçların henüz etki göstermediği aradaki dönemde intihar eğilimli birçok hastanın şüphesiz hayatını kurtarmaktadır.

EKT antidepresan etkisini nasıl göstermektedir? Nöbetlerin antikonvulsan etkisinin olduğu uzun bir süredir bilinmektedir: EKT beyin aktivitesini azaltır ve beynin nöbetler için olan eşiğini yükseltir, bu da bir başka nöbetin vuku bulmasını daha az olası hale getirir (Sackeim ve ark., 1983; Nobler ve ark., 2001). Artmış nöbet eşiği GABA ve Nöropeptid Y seviyesinin artması ile ilişkili gibi görünmektedir (Bolwig, Woldbye ve Mikkelsen, 1999; Sanacora ve ark., 2003) Bu değişiklikler depresyon belirtilerini azaltmaktan da sorumlu olabilir.

Araştırmacılar hafıza kaybı veya bilişsel bozulma riskini ortaya çıkarmadan EKT'nin bazı faydalarını ortaya koymak üzere tasarlanmış bir başka uygulamayı araştırdılar. Bölüm 5'te gördüğümüz gibi, transkranyal manyetik uyarım (TMS) saçlı deri üzerine yerleştirilmiş tel bobinin içinden elektrik akımı geçirmek suretiyle beyne kuvvetli yerel bir manyetik alan uygulamayla gerçekleştirilir. Manyetik alan beyinde elektrik akımı oluşturur. Birkaç çalışma prefrontal kortekse uygulanan TMS'nin aşikar herhangi bir bilişsel yetersizliğe neden olmadan depresyon belirtilerini azalttığını göstermektedir (Padberg ve Moller, 2003; Fitzgerald, 2004). Ancak, Mitchell ve Loo (2006) tarafından

Elektrokonvulsif terapi (EKT): elektriksel bir nöbete neden olan kafaya uygulanan kısa elektrik şok, ciddi depresyonu yatıştırmak için kullanılır.

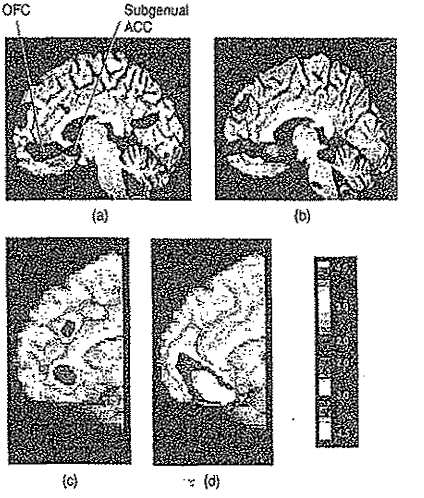
yapılan bir literatür incelemesi, araştırmaların istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar çıkarmasına karşın, genel olarak etkinin boyutunun klinik açıdan anlamlı olmak için çok küçük olduğunu ortaya koymuştur.

Başlangıç niteliğindeki çalışmalar beynin doğrudan elektriksel uyarımının da (derin beyin uyarımı) tedaviye dirençli depresyonlarda yararlı bir terapi şekli olabileceğini göstermektedir (Mayberg ve ark., 2005; Lozano ve ark., 2008). Araştırmacılar uyarıcı elektrotları tam subgenual anterior singulat korteksin (Subgenual ACC) altına yerleştirdiler, burası orta prefontal korteksin bir bölgesidir. Korpus kallosumun önden arkaya (sagittal) görüntüsüne bakacak olursanız, bu yapının ön kısmının bükülmüş bir diz gibi göründüğünü göreceksiniz. *Genu* Latincede diz anlamına gelmektedir. Subgenual ACC korpus kallosumun önündeki "diz"in altında bulunmaktadır. Uyarıma yanıt çabuk başlar ve zamanla artar. Cerrahi girişimden bir ay sonra hastaların yüzde 35'i belirtilerde gelişme gösterir, yüzde 10'u tam olarak iyileşir. Operasyondan altı ay sonra, yüzde 60'ı gelişme, yüzde 35'i iyileşme gösterir.

Bir diğer deneysel depresyon tedavisi, vagus sinirinin elektriksel uyarımıdır. Bu yöntem de depresyonun belirtilerini azaltmada umut vaat etmektedir (Groves ve Brown, 2005). Vagus siniri uyarımı doğrudan olmayan bir beyin uyarımıdır. Bu yöntem acısızdır ve nöbetleri ortaya çıkarmaz; aslında bu uygulama ilk olarak nöbet geçiren hastalarda nöbetleri engellemek için geliştirilmiştir. Bu uyarım, derin beyin uyarımında kullanılana benzeyen ve Bölüm 14'te Parkinson hastalığı kısmında tanımlanan bir aracın yerleştirilmesi yoluyla gerçekleştirilir. Tek fark uyarıcı elektrotların vagus sinirine yerleştirilmesidir. Vagus sinirindeki aksonların yaklaşık olarak yüzde 80'i götürücüdür, böylece vagus sinirinin elektriksel uyarımı beyin sapındaki birkaç bölgeyi etkinleştirir. Daban ve ark.nın (2008) yapmış olduğu bir literatür incelemesi tedaviye dirençli depresyonu olan hastalarda umut verici bir uygulama olduğu sonucuna işaret etmektedir. Fakat etkililiğini kanıtlamak için daha ileri çift kör çalışmalar yapılması gerekmektedir.

ŞEKİL 15.13

Derin Beyin ve Vagus Siniri Uyarımının Etkileri: Taramalar derin beyin uyarımının tedaviye dirençli depresyonu olan hastalarda (a) 3 ay ve (b) 6 ay ve vagus siniri uyarımının (c) 6 ay ve (d) 1 yıllık etkisini göstermektedir. Bütün taramalar tedaviden sonra azalmış faaliyet olduğunu göstermektedir. "Sıcak" renkler artmış faaliyeti ve (a) ve (b) deki "soğuk" renkler de azalmış faaliyeti göstermektedir.



Biological Psychiatry, 64, Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P. ve ark., Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression, (Tedaviye dirençli depresyonlarda Subcallosal Singulat Girus derin beyin uyarımı) 461–467, Copyright 2008; ve *NeuroImage*, 42, Pardo, J. V., Sheikh, S. A., Schwindt, G. C. ve ark., Chronic Vagus Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression Decreases Resting Ventromedial Prefrontal Glucose Metabolism, (Tedaviye dirençli depresyonlarda kronik vagus siniri uyarımı direnleme halindeki ventromedial prefrontal Glikoz metabolizmasını azaltmaktadır) 879–889. Copyright 2008, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

İşlevsel görüntüleme çalışmaları hem vagus siniri uyarımının hem de derin beyin uyarımının, subgenual ACC de dahil olmak üzere birkaç beyin bölgesinin faaliyetinde ilerleyici bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir (Lozano ve ark., 2008; Pardo ve ark., 2008). Bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, başka çalışmalar bu bölgenin depresyonun gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Bkz. *Şekil 15.13.*).

Bipolar duygulanım bozukluğunu tedavi etmede kullanılan Lityumun terapötik etkisi çok hızlıdır. Bu ilaç lityum karbonat olarak verilir ve bipolar duygulanım bozukluğunun manik evresini tedavi etmede en etkili ilaçtır. Mani ortadan kaldırılınca genellikle depresyon bunu izlemez (Gerbino, Oleshansky ve Gershon, 1978; Soares ve Gershon, 1998). Bazı klinisyenler ve araştırmacılar lityumu psikiyatrinin harika ilacı olarak değerlendirmektedirler: Normal duyguları ve heyecanları baskılamamakta, hastaların hayatlarındaki olaylara tepki olarak sevinç ve üzüntü duygularını ifade edebilmelerine olanak tanımaktadır. Benzer şekilde, entelektüel süreçleri de bozmamaktadır; birçok hasta ilacı herhangi bir olumsuz etki olmadan yıllar boyunca sürekli olarak kullanmışlardır (Fieve, 1979). Bipolar bozukluğu olan hastaların yüzde 70 ila 80'i bir veya iki hafta içinde lityuma olumlu yanıt vermiştir (Price ve Heninger, 1994).

Subgenual anterior singulat korteks (Subgenual ACC): Korpus kallosumun ön tarafındaki "diz"in altında kalan orta prefrontal korteksin bir bölgesi; depresyon belirtilerinde rol oynamaktadır.

Lityum: Kimyasal bir element; lityum karbonat bipolar bozukluğu tedavi etmede kullanılır.

Araştırmacılar lityumun birçok fizyolojik etkisi olduğunu bulmuşlardır, ama maniyi ortadan kaldırabilmesini sağlayan farmakolojik etkileri henüz bulamamışlardır (Phiel ve Klein, 2001). Bazıları ilacın beyindeki belli bir grup nöro iletici reseptörlerinin (özellikle serotonin reseptörlerinin) sayısını dengede tuttuğunu ifade etmişlerdir, böylece sinirsel duyarlılıkta geniş ölçüde değişiklikler engellenmektedir. Diğerleri lityumun hücre ölümünü engellemeye yardımcı olan sinirleri koruyucu proteinlerin üretimini artırdığını göstermişlerdir (Manji, Moore ve Chen, 2001). Gerçekten, Moore ve ark., (2000) bipolar bozuklukta 4 haftalık bir lityum tedavisinin hastaların beyinlerindeki gri maddenin hacmini artırdığını bulmuşlardır. Bu bulgu lityumun nöral veya glia hücrelerindeki büyümeyi kolaylaştırdığını göstermektedir.

Bazı hastaların lityumun yan etkilerini tolere edememesi nedeniyle ve potansiyel aşırı doz tehlikesinden korumak amacı ile araştırmacılar bipolar bozukluk için alternatif ilaçlar aramaktadırlar. En umut verici sonuçlar, lamotrigin, valproat ve karbamazepin gibi antikonvulsanlardan elde edilmiştir (Grunze, 2005).

Monoamin Hipotezi

Depresyonun MAO inhibitörleri ve monoaminlerin geri alımını baskılayan ilaçlarla tedavi edilebilmesi *monoamin hipotezini* ortaya atmaktadır: Depresyon monoaminerjik nöronların yetersiz faaliyetinden kaynaklanmaktadır. Depresyon belirtilerinin amfetamin veya kokain gibi etkili dopamin agonistleri ile giderilememesi nedeniyle çoğu araştırmacı araştırma çabalarında diğer monoaminlere odaklanmışlardır: Bunlar serotonin ve norepinefrindir.

Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, şizofreninin dopamin hipotezi dopamin agonistlerinin şizofreni belirtilerini ortaya çıkarması ve dopamin antagonistlerinin bunları azaltması olgusundan kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde, depresyonun monoamin hipotezi monoamin antagonistlerinin depresyon belirtilerini ortaya çıkarması ve monoamin agonistlerinin bunları azaltması olgusundan kaynaklanmaktadır. Bölüm 4'ten hatırlayacağınız gibi, *reserpin* isimli madde monoaminerjik terminallerdeki sinaptik kesecikleri nöro ileticiyle dolduran taşıyıcıların faaliyetini bloke eder. Reserpin önceleri kan damarlarının duvarlarındaki kasların içindeki norepinefrinin salınımını bloke ederek ve bu şekilde kasların gevşemesini sağlayarak, kan basıncını düşürmek amacıyla kullanılıyordu. Ancak, reserpin ciddi bir yan etkiye sahiptir: Beyindeki serotonin ve norepinefrin salınımına müdahale etmek suretiyle depresyona neden olabilir. Aslında, tansiyon düşürücü olarak kullanıldığı ilk yıllarda, bu ilacı alan insanların yüzde 15'i depresif olmuştu (Sachar ve Baron, 1979). Görüldüğü gibi monoamin antagonistleri depresyon belirtilerini ortaya çıkarır, monoamin agonistleri bunları ortadan kaldırır.

Delgado ve ark. (1990) serotoninin depresyondaki rolünü çalışmak üzere akıllıca bir yaklaşım geliştirdiler-**triptofan tüketim prosedürü**. Antidepresan ilaç alan ve hâlihazırda kendini iyi hisseden depresif hastalar üzerinde çalıştılar. 1 gün için hastalara düşük triptofan diyeti uyguladılar (mesela, salata, mısır, krem peynir ve jöle). Bir sonraki günde hastalar hiç triptofan içermeyen amino asid "kokteyli" içtiler. Amino asitlerin kan-beyin bariyerini geçmesi amino asit taşıyıcıları tarafından gerçekleştirilir. Hastaların kan triptofan seviyesi çok düşük ve diğer amino asitlerin seviyesi yüksek olduğundan, beyne çok az triptofan gidebilmişti. Bu nedenle beyindeki triptofan seviyesi şiddetli şekilde düşmüştü. Hatırlayacağınız gibi, triptofan 5-HT'nin veya serotoninin öncülüdür (Prekürsör: bir şeyin gerçekleşmesini sağlayan öncül faktör). Bu yüzden bu müdahale beyindeki serotonin seviyesini düşürmüştür.

Monoamin hipotezi: Depresyonun bir veya daha fazla monoaminerjik sinapslarda düşük seviyeli faaliyet nedeniyle olduğunu belirten hipotez.

Triptofan tüketim prosedürü: *Düşük triptofan diyeti ve triptofan içermeyen amino asid "kokteylinin"* beyin triptofan ve peşi sıra 5-HT'nin sentezlenmesini azaltmasını içeren prosedür.

Delgado ve meslektaşları triptofan tüketiminin çoğu hastada depresyonun tekrarlamasına neden olduğunu buldular. Sonrasında hastalar normal diyet uygulamaya başladılar ve iyileştiler. Bu sonuçlar en azından bazı antidepresan ilaçların terapötik etkisinin beyindeki serotonin miktarına bağlı olduğunu kuvvetli bir şekilde ortaya koymaktadır.

Çoğu araştırmacı depresyonun düşük seviyeli norepinefrin veya serotoninden kaynaklandığını belirten basit monoamin hipotezine inanmaktadır. Bu hipotez gerçekten böyledir: çok basittir. Triptofan tüketiminin etkileri elbette serotoninin depresyonda bir rol oynadığını göstermektedir, ama tüketim sadece kişisel ve ailevi geçmişinde depresyon olan insanlarda depresyona neden olmaktadır. Serotonerjik aktivitede akut bir azalma ailevi geçmişinde hiçbir depresyon olmayan sağlıklı insanlarda duygu durum üzerinde etkili değildir. Yani duyarlı olan insanların beyinlerinde fizyolojik farklılıklar var gibi görünmektedir. Ayrıca, SSRI ve SNRI'lar 5-HT ve norepinefrin seviyesini çok hızlı bir şekilde artırmasına karşın, bu ilaçlar birkaç hafta boyunca alınmadan depresyon belirtilerini ortadan kaldırmazlar. Bu olgu duygu durumunu normalleştirebilmek için monoaminerjik aktivitede basit artıştan başka bir şeyin gerekli olduğunu göstermektedir. Birçok araştırmacı antidepresan ilaçları vermek suretiyle gerçekleşen hücre dışı monoamin seviyesindeki yükselmenin bir olaylar zincirini başlatarak nihai olarak antidepresan etkiden sorumlu olan beyin değişikliklerini ortaya çıkardığına inanmaktadır.

Beyin Anormalliklerine Dair Bulgular

İlişkili literatürün gözden geçirildiği çalışmasında Drevets (2001) amigdala ve prefrontal kortekste birkaç beyin bölgesinin depresyonun gelişiminde özel bir rol oynadığını belirtmektedir. Bölüm 10'da gördüğümüz gibi, amigdala olumsuz duyguların ifadesinde kritik bir öneme sahiptir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları depresif hastaların amigdalasında kan akışında ve metabolizmada yüzde 50 ila 75 arasında artış belirlemiştir (Drevets ve ark., 1992; Links ve ark., 1996). Abercrombie ve ark. (1998) tarafından yapılan bir çalışmada depresif hastalarda amigdala aktivitesinin depresyonun şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bunun dışında, normal deneklerde üzüntü ifadesi olan yüzlerin resimlerine bakarken amigdala aktivitesi artmaktadır. Ayrıca depresif denekler hayatlarında kendilerini üzen dönemleri hatırladıklarında da bu aktivite artmaktadır (Drevets, 2000b; Liotti ve ark., 2002).

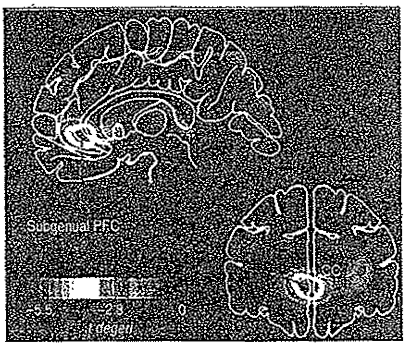
Drevets ve arkadaşları (1997) subgenual ACC'nin depresif hastalarda düşük seviyeli aktivite gösterdiğini buldular. Şekil 15.14'teki grafiğin gösterdiği gibi, bu bölgenin faaliyeti bipolar bozukluğu olan hastalarda manik evre esnasında *artmaktadır* (Drevets ve ark, 1997). Öyleyse bu bölgenin aktivitesi negatif duygu durum yaşandığında azalmakta ve pozitif duygu durum yaşandığında da artmaktadır (Bkz. *Şekil 15.14.*).

Daha önce tedaviye dirençli depresyon tedavileri olan subgenual ACC'nin derin beyin uyarımı ve vagus siniri uyarımından ve bunların subgenual ACC'de azalmış aktiviteye neden olduğundan bahsetmiştim. Bu sonuçlar depresif insanlarda bu bölgenin aktivite seviyesinin *azaldığı* bulgusuyla çelişmektedir. Şimdiye kadar araştırma literatüründe bu tutarsızlığı açıklayan hiçbir öneri bulamadım, ama en azından bütün deneyler subgenual ACC'nin önemine işaret etmektedir. Bir başka çalışma bu bölgenin depresyonda önemli bir rol oynadığını belirtmiştir. Siegle, Carte ve Thase (2006) tarafından yapılan bir işlevsel-görüntüleme çalışmasında subgenual ACC'de heyecansal uyarımlara baştan düşük tepkide ve amigdalada yüksek tepkide bulunan depresif hastaların bilişsel davranışçı terapiye en iyi cevabı verdiklerini göstermiştir (Araştırmalar bilişsel davranışçı terapinin depresyon için en etkili psikoterapi formu olduğunu ortaya koymaktadır.).

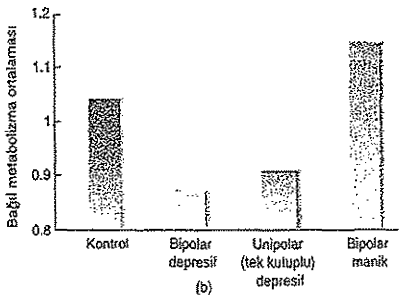
Son yıllarda, depresyonun serotonin taşıyıcısıyla ilişkili olduğunu gösteren bulgular artmaktadır. Genin bir kısmı-promoter kısmı yani destekleyici bölümü- 5-HT taşıyıcısı için (5-HTT) iki forma sahiptir: Kısa ve uzun. Bir veya iki kromozomda kısa alele sahip olmak 5-HT taşıyıcısının üretiminin anlamlı ölçüde azalmasına yol açmaktadır. Bölüm 10'da gördüğümüz gibi, bir veya iki kısa aleli olan insanlar korku veya öfke ifadesini taşıyan yüzlerin fotoğraflarına baktıklarında amigdalada daha yaygın bir faaliyet gösterirler; bu da olumsuz uyaranlara artmış heyecansal tepki anlamına gelmektedir. Caspi ve ark. (2003) tarafından yapılan 847

ŞEKİL 15.14

Mani ve Depresyonda Subgenual ACC'nin Metabolizma Hızı: (a) Bileşik fMRI imajı depresif hastalarda bu bölgede azalmış metabolizma hızı olduğunu göstermektedir. (b) Grafik normal kontrol, depresif ve manik hastalarda subgenual prefrontal korteksin bağıl metabolizma hızını göstermektedir.



(a)



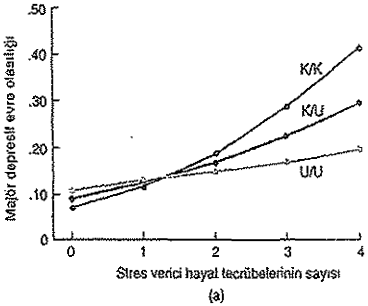
(b)

Current Opinion in Neurobiology, 11, Drevets, W. C., Neuroimaging and Neuropathological Studies of Depression: Implications for the Cognitive-Emotional Features of Mood Disorders, (Depresyonun nöro görüntüleme ve nöropatolojik çalışmaları: Duygu durum bozukluklarında bilişsel-emosyonel karakteristiklerin etkileri) 240–249, Copyright 2001, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

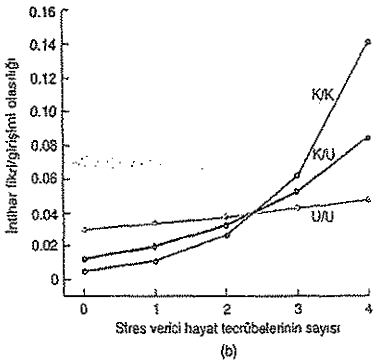
kişinin 3 yaşından başlayarak 20 yıldan daha uzun bir dönem boyunca izlendiği boylamsal bir çalışmada, bu kişilerin çocukluk çağında istismar, romantik felaketler, büyük kayıplar, hastalıklar ve iş krizleri de dâhil olmak üzere hayatlarındaki stres verici olaylar kaydedilmiştir. Araştırmacılar majör depresyon ve intihar eğilimi olasılığının insanların yaşadığı stres verici hayat olaylarının sayısıyla arttığını bulmuşlardır. Üstelik bu artış 5-HTT destekleyicisi için iki kopya kısa aleli olan insanlarda çok daha büyüktü. Bu çalışma çevre ile genetik yapı arasındaki etkileşimi daha açık bir şekilde göstermektedir (Bkz. *Şekil 15.15.*).

ŞEKİL 15.15

Stres Verici Olaylar, 5-HTT ve Depresyon: Grafik (a) majör depresyon ve (b) intihar fikri veya girişimlerinin olasılığını daha önceki stres verici hayat olaylarının fonksiyonu olarak 5-HT taşıyıcı geninin destekleyici bölgesinde iki uzun aleli olan insanlarda (U/U) bir kısa ve bir uzun alele sahip olanlarda (K/U) ve iki kısa aleli (K/K) olanlarda göstermektedir.



(a)



(b)

Uyarlanan kaynak: Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E. ve ark., *Science*, 2003, *301*, 386–389.

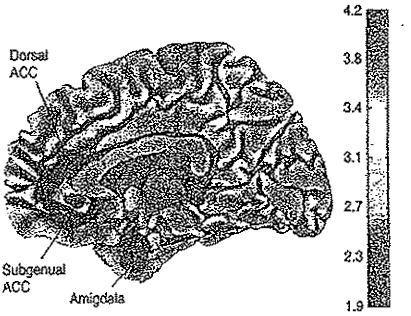
Diğer çalışmalar 5-HTT destekleyicisinin depresyon gelişiminde önemini onaylamıştır. Örneğin, Lee ve ark., (2004) iki uzun aleli olan depresif kişilerin antidepresan ilaçlarla tedavi edildiklerinde uzun süreli (üç yıla kadar) sonuçların bir veya iki kısa alelli olanlardan çok daha iyi olduğunu bulmuşlardır.

5-HTT destekleyicisinin kısa ve uzun allellerinin fizyolojik etkileri nelerdir? Burada karşımıza serotoninin doğum sonrası beyin fonksiyonlarında olduğu kadar doğum öncesi gelişimde de önemli bir rol oynadığı sonucu çıkmaktadır (Gaspar, Cases ve Maroteux, 2003; Bonnin ve ark., 2007). Gerçekten, hipokampüsteki ve ön singulat korteksteki bazı glutamaterjik nöronlar gelişimdeki kısa bir dönem esnasında serotonini içlerine almaktadırlar. Muhtemelen bu alma süreci bu beyin bölgelerinin gelişimini etkilemektedir.

Pezawas ve ark., (2005) tarafından yapılan yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları serotonin taşıyıcıları ile duygu durumdan sorumlu olan beyin bölgeleri arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar özgeçmişinde depresyon olmayan sağlıklı insanlarla çalışılar. Bir veya daha fazla kısa alelleri olan insanların korpus kallosumun etrafındaki bölgedeki gri maddede, yüzde 25'lik bir azalma buldular. En büyük azalma subgenual ACC kısmındaydı. Şekil 15.16 bu bulguları göstermektedir. Gördüğümüz gibi, 5-HT ön singulat korteksin doğum öncesi gelişiminde etkilidir. Muhtemelen, bir veya iki 5-HTT destekleyici geninin kısa alellerine sahip olmak, hücre dışı 5-HT seviyesini artırmakta, doğum öncesi gelişimi etkilemekte ve subgenual ACC'nin büyüklüğünde azalmaya neden olmaktadır (Bkz. *Şekil 15.16.*).

ŞEKİL 15.16

Subgenual ACC ve Amigadalının Gri Maddesi: Buradaki tarama 5-HT taşıyıcı geninin destekleyici bölümünde bir veya iki kısa aleli olan normal deneklerin iki uzun aleli olan deneklere göre göreli olarak amigdala ve subgenual ACC'nin gri maddesinin hacminde bir azalma olduğunu göstermektedir. "Daha sıcak" renkler daha düşük beyin dokusu hacmini göstermektedir.



Macmillan Publishers Ltd'den izin alınarak basılmıştır. *Nature Neuroscience*, Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M. ve ark., *5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression*. (5-HTTLPR polimorfizmi insanlarda singulat-amigdala etkileşimini etkiliyor: depresyon için genetik bir yatkınlık mekanizması) 8, 828–834. Copyright 2005.

Norögenezin Rolü

Bölüm 3 ve 12'de gördüğümüz gibi, nörogenez yetişkin beyninde hipokampuse ait bir yapı olan dentat girusta yer alır. Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan birkaç çalışma depresyon belirtilerini ortaya çıkaran stres verici olayların hipokampüse ait nörogenezi baskıladığını göstermiştir. Ayrıca MAO inhibitörleri de dâhil olmak üzere trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar, EKT, Lityum, nörogenezi arturmaktadır. Bunun dışında, antidepresan tedavisinin etkisindeki gecikme yeni oluşmuş nöronların olgunlaşması için geçen sürenin aşağı yukarı aynısıdır. Üstelik eğer nörogenez düşük dozlu x-ışınları ile baskılanacak olursa antidepresan ilaçlar etkisini kaybeder (İnceleme için bkz. Sahay ve Hen, 2007). Hipokampüsteki nörogenezin azalmasının depresyonun nedeni (veya nedenlerinden biri) olduğunu çıkarsamak cazip bir düşüncedir. Ancak, Sapolsky (2004) hipokampüsün bilinen fonksiyonlarıyla depresyonun muhtemel nedenleri arasında bir bağ kurmanın zor olduğuna işaret etmektedir. Örneğin, hipokampüsünde hasar olan insanlarda duygulanım değil, hafıza bozuklukları görülür. Henüz nörogenezin depresyonda rol mü oynadığı yoksa bu ikisi arasındaki ilişkinin rastlantısal mı olduğuna karar verecek kadar elimizde bilgi yok.

İnsan beyninde nörogenezin hızını ölçebilecek bir ölçüm vasıtası halen yoktur. Şimdiye kadar, insan nörogenezi hakkında bulgular laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalardan tahmin yoluyla çıkarılmaktadır. Ancak, Pereira ve ark., (2007) yapmış olduğu bir çalışmada hem farelerde hem de insanlarda hipokampüs oluşumu içindeki belli bölgelerde kan hacmini tahmin etmelerine olanak sağlayan MRI yöntemini kullanmışlardır. Araştırmacılar egzersiz yapmanın (fareler için tekerin içinde koşturmak ve insanlar için aerobik rejimi) dentat girustaki

kan hacmini artırdığını bulmuşlardır. Dentat girus her iki türde (fareler ve insanlar) nörogenezin olduğu yerdir. (Bölümün bir sonraki kısmında göreceğimiz gibi, egzersiz depresyon için etkili bir tedavidir). Hücresel prosedürler fare beyninde artmış olan nörogenezin artmış kan hacmiyle korelasyon gösterdiğini doğrulamıştır. Bu ayrıca insan beyninde egzersizin nörogenezi başlatığı görüşünü de desteklemektedir (Bkz. *Şekil 15.17.*).

Sirkadiyen Ritimlerin Rolü

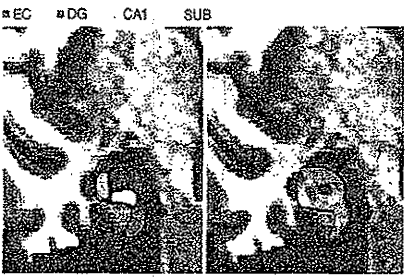
Depresyonun en çarpıcı belirtilerinden biri uyku bozukluğudur. Depresyonu olan insanlarda uyku yüzeyseldir; yavaş dalgalı delta uykusu (Evre 3 ve 4) azalmıştır ve evre 1 artmıştır. Uyku kesintilidir; insanlar sık sık uyanma eğilimindedirler, özellikle sabaha doğru uyanırlar. Buna ilaveten, REM uykusu daha önce gerçekleşir, gecenin ilk yarısı daha fazla REM dönemi içerir ve REM uykusu daha fazla hızlı göz hareketi içerir (Kupfer, 1976; Vogel ve ark. 1980) (Bkz. *Şekil 15.18.*).

REM Uykusu Mahrumiyeti

En etkili antidepresan tedavilerden biri total veya seçici uyku mahrumiyetidir. REM uykusundan seçici olarak mahrum bırakmak insanların EEG'lerini izleyerek ve REM uykusu işaretleri gösterdiğinde uyandırmak suretiyle yapılır; bunun depresyonu hafifletiği görülmüştür (Vogel ve ark., 1975, 1990). Terapötik etki, antidepresan ilaçlarda olduğu gibi birkaç hafta içinde yavaş bir şekilde vuku bulur. Bazı hastalar mahrumiyet kesildikten sonra bile uzun süreli iyileşmeler gösterirler. Bu yüzden etkili olduğu kadar pratik bir tedavidir. Ayrıca, kendine özgü farmakolojik etkileri ne olursa olsun, depresyonun diğer tedavileri REM uykusunu baskılarlar; REM uykusunun başlangıcını geciktirir ve süresini azaltırlar (Scherschlicht ve ark., 1982; Vogel ve ark., 1990; Grunhaus ve ark., 1997; Thase, 2000). Bu bulgular REM uykusunu baskılamanın önemli bir antidepresan tedavi etkisi gösterebileceğini ve duygu durumdaki değişikliklerin bu baskılamanın sonucu olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, en azından bir antidepresan

ŞEKİL 15.17

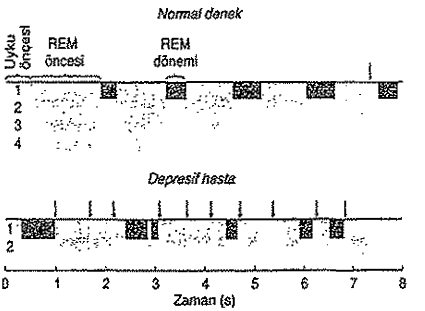
Egzersiz ve Nörogenez: Buradaki taramalar aerobik egzersiz programının insan hipokampüs bölgesindeki kan hacmi üzerindeki etkisini göstermektedir. Bu nörogenez ölçümü için dolaylı bir vasıta sağlamaktadır. (a) Hipokampüsün alt alanları (EC = entorinal korteks, DG = Dentat girus, SUB = Subiculum). (b) Bu tarama kan hacmini göstermektedir. "daha sıcak" renkler artmış kan hacmini göstermektedir.



Kaynak: Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M. ve ark. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 2007, 104,* 5638–5643. Copyright 2007 National Academy of Sciences, U.S.A.

ŞEKİL 15.18

Uyku ve Depresyon: Diagram normal bir denek ve majör depresyonu olan bir hastanın uykusunun aşamalarını göstermektedir. Depresif hastadaki azalmış uykuya dalma süresine, azalmış REM öncesi döneme, yavaş-dalga uykusunun azaldığına (evre 3 ve 4) ve uykuda genel olarak kesintilerin olduğuna (oklar) dikkat ediniz.



Trends in Neurosciences, 8, Gillin, J. C. ve Borbely, A. A., Sleep: A Neurobiological Window on Affective Disorders, (Uyku: Duygulanım bozukluklarında nörobiyolojik bir pencere) 537–542, Copyright 1985, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

ilacın çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, REM uykusunu *baskılamadığını* görülmüştür (Mayers ve Baldwin, 2005). Yani, REM uykusunun baskılanması antidepresan ilaçların *yegâne* işleyiş biçimi olamaz.

Toplam Uyku Yoksunluğu

Toplam uyku yoksunluğu antidepresan etkiye sahiptir. Depresyonu azaltması birkaç hafta süren spesifik REM uykusu yoksunluğundan farklı olarak, toplam uyku yoksunluğu derhal etki gösterir (Wu ve Bunney, 1990). Tipik olarak, depresyon uyku mahrumiyeti ile ortadan kalkar fakat normal bir gece uykusundan sonra bir sonraki gün geri döner. Wu ve Bunney uyku esnasında beyinin, yatkınlığı olan insanlarda *depresojenik* etkisi olan bir kimyasal salgıladığı fikrini ortaya atmışlardır. Uyanıklık esnasında, bu madde yavaş yavaş metabolize edilir ve bu şekilde işlevsiz hale gelir. Bu hipoteze ilişkin kanıtların bir kısmı Şekil 15.19'da sunulmuştur. Data sekiz farklı çalışmadan alınmıştır (Wu ve Bunney, 1990'dan naklen) ve uyku mahrumiyetine yanıt veren ve vermeyen insanların kendilerinin naklettiği depresyon değerlerini göstermektedir (Total uyku mahrumiyeti majör depresyonu olan hastaların üçte ikisinde duygu durumunu iyileştirmektedir.) (Bkz. *Şekil 15.19.*).

Niye sadece bazı insanlar total uyku mahrumiyetinden yarar görmektedir? Bu soruya henüz yanıt verilememiştir, ama birkaç çalışma kimin yarar görüp kimin göremeyeceğini kestirmenin mümkün olduğunu ortaya koymuştur (Riemann, Wiegand ve Berger, 1991; Haug, 1992; Wirz-Justice ve Van den Hoofdakker, 1999). Genel olarak, duygu durumu durağan (stabil) olan hastalar muhtemelen uyku mahrumiyetinden bir fayda görmeyeceklerdir, halbuki duygu durumunda oynamalar gösterenler bundan fayda göreceklerdir. Bu tedaviye yanıt vermesi en olası olan hastalar sabahları kendini kötü hisseden ama gün ilerledikçe kendini yavaş yavaş daha iyi hisseden kişilerdir. Bu insanlarda, uyku mahrumiyeti, uykunun depresojenik etkilerinin gerçekleşmesini engelliyor ve sadece trendin sürmesini sağlıyor gibi görünmektedir. Şekil 15.19'u inceleyecek olursanız, tedaviye yanıt verenlerin günün sonunda zaten kendilerini iyi hissettiklerini göreceksiniz. Bu iyileşme uyksuz gece ve bir sonraki gün de sürüp gitmektedir. Bir sonraki gece normal şekilde uyumalarına izin verildiğinde, depresyonları bir sonraki sabah geri gelmektedir. Wu ve Bunney'in belirttiği gibi bu veriler, uykuda depresojenik etkiye sahip bir madde üretülmesi ile tutarlıdır (Bkz. *Şekil 15.19.*).

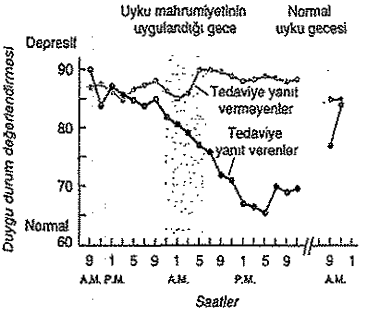
Total uyku mahrumiyeti depresyon tedavisi için pratik olmasa da (insanları sınırsız bir şekilde uyanık tutmak imkânsızdır), birkaç çalışma *kısmi* uyku mahrumiyetinin antidepresan ilaçların etkisini hızlandırabileceğini belirtmektedir (Szuba, Baxter ve Fairbanks, 1991; Leibenluft ve Wehr, 1992). Bazı araştırmacılar aralıklı total uyku mahrumiyetinin (mesela 4 haftalık bir süre için haftada iki kere gibi) faydalı sonuçlar verebileceğini bulmuştur (Papadimitriou ve ark., 1993).

İçsel Saatlerin Rolü

Depresyonla ilişkili bir diğer fenomen de uyku ve uyanıklık-ur-veya daha açık söylemek gerekirse, sirkadiyen ritimlerden sorumlu olan mekanizmalardır. Bazı insanlar günlerin kısa gecelerin uzun olduğu kış mevsiminde depresyona girerler (Rosenthal ve ark., 1984). Bu formdaki depresyon belirtilerine **mevsimsel duygulanım bozukluğu** (seasonal affective disorder-SAD) adı verilir. Bu tip depresyon majör depresyondan bir şekilde farklıdır; her iki form da letarji (hareketsizlik) ve uyku bozukluklarını içerir, ama mevsimsel depresyon

ŞEKİL 15.19

Uyku Mahrumiyetinin Antidepresan Etkileri: Grafik bir gecelik uyku mahrumiyetine yanıt veren ve vermeyen hastaların ortalama duygu durum değerlerini gün içerisinde geçen zamana göre vermektedir.



Uyarlanan kaynak; Wu, J. C. ve Bunney, W. E. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 147, ss. 14–21, 1998.

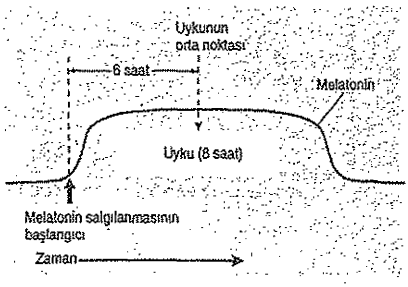
Mevsimsel duygulanım bozukluğu: Günlerin kısa olduğu kış aylarında depresyon, letarji, uyku bozuklukları ve karbonhidratlı gıdalara istek duyma ile karakterize olan duygu durum bozukluğu



Kışın uzun gecelerinin ve kısa günlerinin neden olduğu Mevsimsel duygulanım bozukluğu günlük olarak parlak ışıklara maruz bırakmak suretiyle tedavi edilebilir

ŞEKİL 15.20

Uyku Döngüleri ve Melatonin Salgılanması: *Normal olarak* melatonin salgılanması yaklaşık olarak uykunun orta noktasından 6 saat önce, akşam başlar. Mevsimsel duygulanım bozukluğu olan çoğu insanda melatonin salgılanması daha önce başlar, bu durum uyku ve melatonin döngüleri arasında gecikmeye yol açar. Bu bozukluğu olan birkaç kişi ise faz ilerlemesi gösterir, melatonin salgılanması daha geç başlar.



Uyarlanan kaynak: Lewy, A. K., Lefler, B. J., Emens, J. S. ve Bauer, V. K. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, USA, 2006, *103*, 7414–7419.

karbonhidratlara karşı aşırı istek duyma ve kilo alma gibi belirtileri de içerir (hatırlayacağınız gibi, majör depresyonu olan kişiler iştahlarını kaybederler). Mevsimsel duygulanım bozukluğu, MDB ve bipolar bozukluk gibi genetik bir temele sahip gibi görünmektedir. 6439 yetişkin ikizin katıldığı bir çalışmada, Madden ve ark., (1996) mevsimsel duygulanım bozukluğunun ailevi geçiş gösterdiğini ve en azından mevsimsel duygu durum bozukluklarının varyansının yüzde 29'unun genetik faktörlere atfedilebileceğini buldular.

Mevsimsel duygulanım bozukluğu fototerapi ile tedavi edilebilir. İnsanlar günde birkaç saat parlak ışığa maruz bırakılırlar (Rosenthal ve ark, 1985; Stinson ve Thompson, 1990). Hatırlayacağınız gibi, uyku ve uyanıklığın sirkadiyen ritimleri hipotalamusun suprakiazmatik nucleusu (çekirdeği) tarafından kontrol edilir. Işık bir *zeitgeber* olarak çalışır, yani biyolojik saatle gece-gündüz döngüsünü senkronize eder.

Lewy ve ark.na göre (2006) MDB uyku döngüsüyle melatonin salgısının döngüsü arasındaki uyuşmazlıktan kaynaklanmaktadır. Normal olarak, melatoninin salgılanması, insanlar uyumadan önce akşam başlar. Aslında melatonin salgısının başlamasıyla uykunun orta noktası (uykuya dalma ile sabah uyanma arasındaki yarı yol) arasındaki süre yaklaşık olarak 6 saattir. MDB olan insanlar çoğu kez melatonin döngüsü ile uyku arasında faz gecikmesi gösterirler; yani melatonin salgısının başlangıcı ile uykunun orta noktası arasındaki zaman aralığı 6 saatten fazladır. Sabahları parlak ışığa maruz bırakmak veya öğleden sonra geç saatlerde melatonin verilmesi (veya tercihen her iki tedavi) suprakiazmatik çekirdekteki biyolojik saat tarafından kontrol edilen sirkadiyen döngüyü ileri alır. (Bu döngüler Bölüm 8.'de tartışılmıştır.) MDB'u olan insanlardan döngülerinde *faz ilerlemesi* gösterenler en iyi şekilde akşamları parlak ışığa maruz bırakmak ve sabahları melatonin uygulaması ile tedavi edilebilirler (Bkz. *Şekil 15.20.*). Bu arada, fototerapinin majör depresif bozukluğu olanlarda da işe yaradığı bulunmuştur, özellikle antidepresanlarla birlikte uygulandığında daha da faydalıdır (Terman, 2007).

Fototerapi: Mevsimsel duygulanım bozukluğunu günlük olarak ışığa maruz bırakmak suretiyle tedavi etmek.

Fototerapi MDB için güvenli ve etkili bir tedavidir. Wirz-Justice ve ark.'nın (1996) yapmış olduğu bir çalışmaya göre özel bir alet kullanımı bile gerekmemektedir. Yazarlar her sabah 1 saat dışarıda yürümenin mevsimsel duygulanım bozukluğunun belirtilerini azalttığını bulmuşlardır. Kapalı bir kış gününde bile sabahın erken saatlerindeki gökyüzü, içerdeki yapay ışıktan hatırı sayılır derecede daha fazla ışık temin eder. Bu nedenle dışarıda bir yürüyüş kişinin ışığa maruz kalma miktarını artırır. Egzersizler de yardımcıdır. Birçok çalışma (mesela, Dunn ve ark. 2005) bir egzersiz programının depresyonun belirtilerini iyileştirdiğini göstermiştir.

Ara Özet

Majör Duygulanım Bozuklukları

Majör duygulanım bozuklukları mani ve depresyonun döngüsel olarak birbirini izlediği bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluğu içerir. Kalıtım çalışmaları genetik bozuklukların en azından kısmen bu bozukluklardan sorumlu olduğunu göstermektedir. MDB doğruluğu kanıtlanmış veya deneysel olan birkaç biyolojik tedavi ile tedavi edilebilmektedir: MAO inhibitörleri, norepinefrin ve serotoninin geri alımını engelleyen ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar, SNRI'lar), EKT, TMS, derin beyin uyarımı, vagus sinirî uyarımı ve uyku mahrumiyeti. Bipolar bozukluk lityum tuzları ve antikonvülsanlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir.

Noradrenerjik ve serotonerjik agonistlerin terapötik etkisi ve monoaminerjik bir antagonist olan reserpinin depresan etkisi depresyonun monoamin hipotezini ortaya atmaktadır: Buna göre depresyon monoaminerjik nöronların yetersiz faaliyetinden kaynaklanmaktadır. Beyinde triptofanın boşaltılması (5-HT'nin prekürsörüdür) iyileşmede olan depresif hastalarda depresif belirtilerin tekrarlamasına neden olur, bu da 5-HT'nin duygudurumda rol oynadığı çıkarımını daha da kuvvetlendirmektedir. Ancak, SSRI'lar beyindeki serotonerjik iletim üzerinde derhal etkide bulunmasına karşın, depresyon belirtilerini birkaç haftadan önce ortadan kaldırmazlar. Bu yüzden basit monoamin hipotezi doğru değil gibi görünmektedir.

İşlevsel görüntüleme çalışmaları amigdalada artmış ve Subgenual ACC'de azalmış faaliyet tespit etmişlerdir. Stres verici yaşamsal deneyimler, 5-HT taşıyıcısı destekleyici geninde bir veya iki kısa aleli olan insanlarda depresyon olasılığını artırmaktadır ve iki uzun aleli olan depresif kişilerde antidepresan tedavi daha iyi sonuç vermektedir. Yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları Subgenual ACC'de azalmış hacim olduğunu ortaya koymuştur. Muhtemelen artmış serotonerjik faaliyet, 5-HTT destekleyici için iki kısa alelin varlığının doğum öncesi beyin gelişimini etkilemesiyle ilişkili olması nedeniyle olmaktadır. Stres verici deneyimler hipokampüsteki nörojenezi baskılar ve antidepresan tedaviler bunu artırırlar. Bunun dışında, antidepresan tedavilerin etkileri nörojenezin baskılanması ile ortadan kalkar.

Uyku bozuklukları duygulanım bozukluklarının karakteristiklerindendir. Aslında, total uyku mahrumiyeti hızlı (ama geçici) bir şekilde depresyon belirtilerini birçok insanda azaltır ve REM uykusundan seçici olarak mahrum bırakmak bunu daha yavaş (ama kalıcı) şekilde yapar. Bunun dışında, etkili tüm antidepresan tedaviler REM uykusunu baskılar. Depresyonun özel bir formu olan mevsimsel duygulanım bozukluğu, parlak ışığa maruz bırakma ile tedavi edilebilir. Aşikar ki, duygu durum bozuklukları bir şekilde biyolojik ritimlerle bağlantılıdır.

Düşündüren Sorular

Özel olarak genç bir pop yıldızının intiharı ve genel olarak mutsuz gençlik hakkında konuşmakta olan bir televizyon spikerine ülkeli bir soru sorulmuştu: "Eğer bu genç insanların ekonomik çöküntü, II. dünya savaşı veya Vietnam gibi gerçek problemleri olsaydı acaba ne yaparlardı?" Ciddi depresyonu olan insanlar sıklıkla acılarını saklamaya çalışırlar çünkü diğer insanların kendileriyle alay edeceklerinden korkarlar ve mutsuz hissettikleri hakkında hiçbir şey demezler. Eğer depresyon anormal beyin fonksiyonundan kaynaklanmaktaysa, bu düşünceler doğrulanmakta mıdır? Eğer ciddi bir şekilde depresyonda olsaydınız ve size yakın olan insanlar bu kadar üzgün olmanız nedeniyle sizi azarlasalardı ve bundan silkinip çıkmanız gerektiğini ve kendiniz için üzülmeyi bırakmanızı söyleselerdi ne hissederdiniz? Buna benzer tutumların depresif kişilerin intihar olasılığını azalttığını düşünüyor musunuz?

Anksiyete (Kaygı) Bozuklukları

Bu bölümün önceki kısmında gördüğümüz gibi, duygulanım bozuklukları heyecanların gerçekdışı olarak aşırı uçlarda yaşanmasıyla karakterizedir: Depresyon ve taşkın neşe (mani). Anksiyete bozuklukları ise gerçekdışı ve temelsiz korku ve anksiyete ile karakterizedirler. Bu kısım biyolojik nedenleri olduğu bilinen üç anksiyete bozukluğunu tanımlamaktadır: Panik Bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu. Obsesif-kompulsif (Takıntılı-zorlantılı) bozukluk da geleneksel olarak anksiyete bozukluğu olarak sınıflandırılmasına karşın, diğer üç bozukluktan farklı belirtileri vardır ve farklı beyin bölgelerini ilgilendirmektedir; bu nedenle ayrı olarak incelenmiştir.

Panik Bozukluk, Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Sosyal Anksiyete Bozukluğu

Tanımlama

Panik Bozukluğu olan insanlar dönemsel (döngüsel) olarak akut anksiyete ataklarından - insanları birkaç saniyeden birkaç saate kadar değişen süreler boyunca etkisi altına alan akut ve aralıksız dehşet dönemleri-muzdaripdirler. Bu bozukluğun görülme sıklığı yüzde 2'nin biraz altındadır (Kessler ve ark., 2006). Kadınların panik bozukluktan muzdarip olma olasılıkları erkeklere göre iki kat daha fazladır (Eaton ve ark., 1994.) (Bkz. *Şekil 15.21.*).

Panik atakları nefes darlığı, soğuk terler, kalp atışında düzensizlikler, baş dönmeleri, bayginlık ve gerçek dışılık duyguları gibi birçok fiziksel belirtiyi içerir. Panik atağının kurbanı olan kişi sıklıkla öleceğini hisseder ve hastanenin acil servislerinde yardım arar. Panik bozukluğu olan birçok kişi ataklar arasında beklenti anksiyetesi denilen durumdan dolayı acı çeker--beklenti anksiyetesi bir başka panik atağın kendilerini tutacağına dair korkudur. Bu beklenti anksiyetesi sıklıkla ciddi bir fobik bozukluğa götürür: Agorafobi (*Agora* "açık alan" anlamına gelmektedir).

Anksiyete bozukluğu: Gerginlik, otonom sinir sisteminin aşırı faal olması, yakın bir felaket beklentisi ve sürekli olarak tehlikeye karşı tetikte durma ile karakterize olan psikolojik bozukluktur.

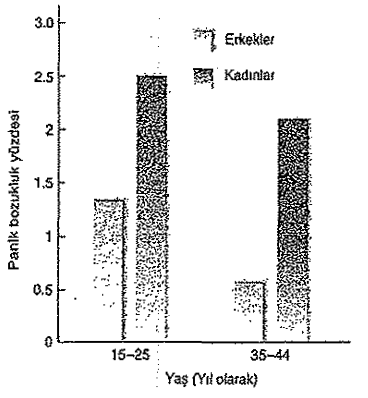
Panik bozukluk: nefes darlığı, kalp atımında düzensizlik ve diğer otonomik belirtilerin olduğu dönemlerle karakterize bozukluk; belirtilere yoğun korku eşlik eder.

Beklenti anksiyetesi: Panik atak olacağına dair korku; agorafobinin gelişmesine neden olabilir.

Agorafobi: Evden veya diğer güvenli yerlerden uzak olma korkusu.

ŞEKİL 15.21

Panik Bozukluğunun Görülme Sıklığı: Grafik hayatın erken ve daha sonraki dönemlerinde panik bozukluk teşhisi alan erkek ve kadınların yüzdelerini göstermektedir.



Kaynak: Magee, W. J. *American Journal of Psychiatry*, 1994, 151, 413–420.

Agorafobi ciddi şekilde yetersizliğe neden olabilir; bu bozukluğu olan insanlar yıllar boyunca evlerinde kalabilirler, dışarıda gezmekten korkarlar çünkü insanların içinde panik atak geçirebileceklerini düşünürler.

Yaygın Anksiyete Bozukluğunun birincil karakteristiği yoğun anksiyete ve endişe, bu belirtileri kontrol etmede zorluk ve klinik olarak anlamlı rahatsızlık ve hayatlarındaki bozulmalardır. Yaygın anksiyete bozukluğunun görülme sıklığı yaklaşık olarak yüzde 3'tür ve rastlanma sıklığı kadınlarda erkeklerdekinden iki kat daha fazladır.

Sosyal Anksiyete Bozukluğu (*Sosyal fobi* de denilmektedir) kişinin bir şeyler yapmasının beklendiği (mesela dinleyiciler önünde oynamak veya konuşmak gibi) sosyal ortamlardan uzak kalmasına neden olan, diğer insanların dikkatine maruz kalmaktan aşırı ve ısrarlı şekilde korkmadır. Bu durumlardan kaçınılamazsa, kişi yoğun anksiyete ve rahatsızlık yaşar. Sosyal anksiyete bozukluğunun görülme sıklığı kadın ve erkeklerde eşittir ve yüzde beş civarındadır.

Muhtemel Nedenler

Aile çalışmaları ve ikiz çalışmaları panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğunun hepsinin kalıtımsal bir kökeni olduğunu belirtmektedir (Hettema, Neale ve Kendler, 2001; Marikangas ve Low, 2005). Panik ataklar özgeçmişinde panik bozukluk olan insanlarda çeşitli şekillerde tetiklenebilir. Otonom sinir sitemini aktive eden çeşitli uygulamalar mesela laktik asit (kas faaliyetinin bir yan ürünü) enjeksiyonu, yohimbin (α_2 adrenoreseptör antagonisti), doksapram (soluk alma oranını artırmak için anestezistlerin kullandığı bir ilaç), veya yüksek miktarda karbon dioksit içeren havayı solumak gibi şeyler panik atakları tetikleyebilir (Stein ve Uhde, 1995). Hem laktik asit hem de karbon dioksit egzersizin yapuğı gibi kalp atımı oranını ve soluk alma oranını artırır; yohimbin ise sinir sistemi üzerinde doğrudan etki gösterir.

Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, serotonin taşıyıcı geninin (5-HTT) destekleyici bölümünde bir veya iki kısa alelin varlığı heyecanlarda artış ve depresyona yatkınlıkla ilişkilidir. Bunun nedeni amigdala ve Subgenual ACC'de yapı ve işlev farklılıklarıdır. Kanıtlar göstermektedir ki, kısa alele sahip olmak daha yüksek anksiyete seviyesi ile de alakalıdır. Auerbach ve ark. (1999) iki kısa aleli olan 2 aylık bebeklerde daha yüksek seviyede olumsuz duygular bulmuştur. Furmark ve ark. (2004) dinleyici önünde konuşmayı beklerken kromozomlarında bir veya iki kısa aleli olan sosyal anksiyeteli kişilerin iki uzun aleli olanlardan daha yüksek anksiyete seviyesi yaşadığını bulmuştur. Bunun dışında işlevsel görüntüleme çalışmaları bu kişilerin amigdalalarında artmış faaliyet belirlemiştir (Bkz. *Şekil 15.22.*). Domschke ve ark. (2008) yüz kızarmasının (sosyal anksiyete bozukluğunun bir belirtisi) kromozomlarının 5-HTT destekleyici geninde bir veya iki kısa aleli olan sosyal anksiyeteli kişilerde daha sık görüldüğünü bulmuşlardır.

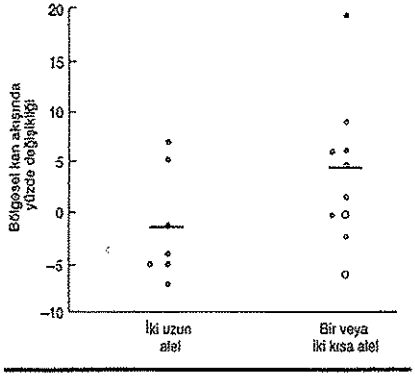
İşlevsel görüntüleme çalışmaları anksiyete bozukluklarında amigdala, singulat, prefrontal ve insular kortekslerin işe karıştığını göstermektedir. Monk ve ark. (2008) yaygın anksiyete bozukluğu olan ergenlerin öfkeli yüzlere bakarken amigdalalarında artmış faaliyet ve *ventrolateral prefrontal kortekslerinde* azalmış faaliyet buldular. Ayrıca sağlıklı kontrol deneklerinde *ventromedial prefrontal korteksin* aktivasyonunun amigdala aktivasyonu ile baskılandığını ama bunun anksiyete bozukluğu olanlarda gerçekleşmediğini de buldular. Stein ve ark. (2007) yüksek seviyeli anksiyetesi olan üniversite öğrencilerinin amigdala ve insular kortekslerinde artmış faaliyet olduğunu buldular. Her iki faaliyet artışı öğrencilerin anksiyete ölçümleriyle pozitif korelasyon göstermekteydi.

Yaygın anksiyete bozukluğu: Kişinin hayatına zarar verecek ölçüde yoğun anksiyete ve endişe ile karakterize olan bir bozukluktur.

Sosyal anksiyete bozukluğu: Kişinin bir şeyler yapmasının beklendiği sosyal ortamlardan uzak kalmasına neden olan, diğer insanların dikkatine maruz kalmaktan aşırı şekilde korkma ile karakterize bir bozukluktur.

ŞEKİL 15.22

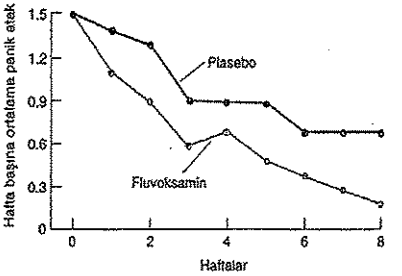
5-HTT Destekleyici Geninde Kısa ve Uzun Allellerin Anksiyetedeki Rolü: Grafik dinleyici önünde konuşmayı bekleyen sosyal fobisi olan hastaların sağ amigdalalarında bölgesel kan akışında (yerel beyin faaliyeti için bir ölçüm) yüzde değişikliğini göstermektedir. İçi boş daireler iki kısa alleli olan denekleri göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Furmark, T., Tillfors, M., Garpenstrand, H. ve ark. *Neuroscience Letters*, 2004, *362*, 189–192.

ŞEKİL 15.23

Fluvoksamin ve Panik Bozukluğu: Grafik panik bozukluğun şiddeti üzerine fluvoksaminin (bir SSRI) etkisini göstermektedir.



Uyarlanan kaynak: Asnis, G. M., Hameedi, F. A., Goddard, A. W. ve ark. *Psychiatry Research*, 2001, *103*, 1–14.

Tedavi

Anksiyete bozuklukları bazen benzodiazepinlerle tedavi edilebilir. Gördüğümüz gibi, amigdalada faaliyet artışı anksiyete bozukluklarında yaygın bir durumdur. Amigdala yüksek yoğunlukta $GABA_A$ reseptörü içerir, bunlar benzodiazepinlerin hedefidir. Paulus ve ark. (2005) benzodiazepin (Lorazepam) uygulamasının heyecan ifadesi olan yüzlere bakan deneklerde hem amigdala hem de insulada faaliyet azalmasına neden olduğunu bulmuştur. Bir benzodiazepin antagonisti olan (benzodiazepin türü sakinleştiricilerin etkisinin *zıttı* etkiye sahip ilaçlar) Flumazenil uygulaması panik bozukluğu olanlarda panik yaratmakta ama kontrol deneklerinde bunu yapmamaktadır (Nutt ve ark. 1990).

Daha önce gördüğümüz gibi, serotonin depresyonda rol oynamaktadır. Serotoninin anksiyete bozukluklarında da rol oynadığına dair çok kanıt bulunmuştur. Bu alt kısımda tartışılan anksiyete bozukluklarının belirtilerinden obsesif-kompulsif bozukluğunun(kinden (Bir sonraki alt kısımda tanımlanmıştır) çok farklı olsa da, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin gibi), tüm bu bozuklukları tedavi etmede ilk sırada kullanılan ilaç haline gelmiştir. Tercihen bilişsel davranışçı terapi ile birlikte (Asnis ve ark., 2001; Ressler ve Mayberg, 2007). Bir serotonin geri alım inhibitörü olan fluvoksaminin panik bozukluğu olan hastalarda panik atakların sayısı üzerindeki etkisini göstermektedir (Bkz. *Şekil 15.23.*).

Obsesif-Kompulsif Bozukluk

Tanımlama

Adından da anlaşıldığı gibi **obsesif-kompulsif bozukluğu** olan insanlar **obsesyonlardan,** kendilerini hiç terk etmeyen düşüncelerden ve **kompulsiyonlardan,** yapmaktan kendilerini alıkoyamadıkları davranışlardan dolayı sıkıntı çekerler.

Obsesif-kompulsif bozukluk: Obsesyon ve kompulsiyonlarla karakterize ruhsal bozukluk.

Obsesyon (takıntı): Kişiyi sürekli meşgul eden istenmedik düşünce veya fikir.

Kompulsiyon (zorlantı): Kişinin kendisi yapmak istemese bile yapmak zorunda hissettiği davranışlar.

Obsesyonlar vücut salgıları, kir, mikroplar ve benzeri şeylerden iğrenme ve bunlar hakkında endişelenme; kötü bir şeyin olacağı korkusu ve simetri, düzen ve kesinlik ihtiyacı gibi düşüncelerden oluşur. Kompulsiyonların çoğu dört kategoriden birine girer *sayma, kontrol etme, temizleme* ve *kaçınma*. Örneğin, insanlar yanmadığından emin olmak için sobanın brülörlerini kontrol edebilir veya kilitli olduklarından emin olmak için pencereleri ve kilitleri kontrol edebilir. Bazı insanlar ellerini acıyan yaralarla kaplanıncaya kadar günde yüzlerce kere yıkarlar. Diğerleri titiz bir şekilde evlerini temizlerler veya elbiselerini bitmek bilmeksizin yıkar, kurutur ve katlarlar. Bazıları hastalık bulaşır diye evlerinden çıkmaya korkarlar ve aile üyelerine de dokunamazlar. Eğer kazara "hastalık bulaşırsa" genellikle uzun süren arınma ritüelleri gerçekleştirilir.

Obsesyonlar şizofreni de dâhil olmak üzere birçok ruhsal bozuklukta görülür. Ancak, şizofreniklerden farklı olarak obsesif-kompulsif bozukluğu olan insanlar düşüncelerinin manuksuz olduğunu bilir ve ümitsiz bir şekilde onlardan kurtulmak ister. Kompulsiyonlar sıklıkla kişinin kariyer ve günlük hayatına müdahale edinceye değin giderek şiddetlenir.

Obsesif –kompulsif bozukluğun rastlanma sıklığı yüzde 1 ile 2 arasındadır. Kadınların bu teşhisi alma olasılıkları erkeklerden bir parça daha fazladır. OKB çoğunlukla erken yetişkinlik döneminde başlar (Robins ve ark., 1984). Bu bozukluğun ciddi belirtilerine sahip olanların evlenmeleri pek olası değildir, muhtemelen kir veya hastalık bulaşması konusundaki genel obsesyon veya yapmak zorunda hissettikleri ritüellere eşlik eden utanç nedeniyle sosyal iletişimlerden uzak kalmaları nedeniyle evlenemezler (Turner, Beidel ve Nathan, 1985).

Bazı araştırmacılar OKB'de görülen kompulsif davranışların normal kontrol mekanizmalarından beyin disfonksiyonu ile sapmış tür için tipik olan davranışlar olduğuna inanmaktadır-örneğin, temizlenme, üstünü başını düzeltme ve potansiyel tehlikelere dikkat etme gibi- (Wise ve Rapoport, 1988). Fiske ve Haslam (1997) OKB'de görülen davranışların sadece sosyal ritüelleri geliştirme ve uygulamanın patolojik örnekleri olduğunu belirtmektedirler. Örneğin, insanlar iletişimleri veya sosyal statüdeki değişimleri belirlemek, bir hastalığa teşhis koymak veya tedavi etmek, tanrılarla ilişkileri düzeltmek veya avlanmanın veya çiftçiliğin başarısını garantilemek için kültürel ritüeller gerçekleştirirler. Aşağıdaki senaryoyu inceleyin (Fiske ve Haslam'dan, 1997):

> Bilmediğiniz bir ülkede yolculuk ettiğinizi hayal edin. Yürüyüşe çıkığınızda kırmızılar giyinmiş bir adamın kırmızı bir paspas üzerinde kırmızı boyalı bir kapı önünde durduğunu görüyorsunuz... Aynı duayı altı kere okuyor. Altı kap su getiriyor ve dikkatlice onları kapının önünde simetrik bir yapı oluşturacak şekilde diziyor. Sonra her kapta ellerini her seferinde kesin olarak aynı hareketleri yaparak altı kere yıkıyor. Bunu yaparken aynı cümleyi yineliyor, arada bir işaret parmağını kulak memesine hafifçe vuruyor. Tercümanınız vasıtasıyla ona ne yapığını soruyorsunuz tehlikeli maddelerin toprağı kirlettiğini...ve kendisinin bunu temizlemesi gerektiğini aksi halde çok kötü şeyler olacağını söylüyor. Endişeleri hakkında konuşmaya istekli gibi görünüyor (s. 211).

Bu adam niye böyle davranmaktadır? Bu kişi dini ritüelleri uygulayan bir rahip mi yoksa OKB olan biri midir? Bu adamın kültüründeki ruhani ritüelleri bilmeden buna cevap veremeyiz. Fiske ve Haslam OKB'nin özellikleriyle diğer psikolojik bozuklukları ritüeller, iş veya diğer faaliyetler açısından elli iki kültürde karşılaştırdılar. Diğer psikolojik bozuklukların özellikleri çok daha az yaygındı. Bütünüyle bakıldığında, kanıtlar OKB belirtilerin, doğal insan eğilimlerinin abartılması olduğunu belirtmektedir.

Zhong ve Liljenquist (2006) endüstrileşmiş bir ülkede iyi eğitimli insanların bile (Birleşik Devletler'deki Northwestern Üniversitesi öğrencileri) görünüşe göre bilmeden arınma ritüellerinin "günahlarını yok edeceklerini" düşünmekte olduklarını buldular. Araştırmacılar deneklerden geçmişte yapıkları etik veya etik olmayan eylemleri hatırlamalarını istediler. Daha sonra aralarında boşluk olan kelime

parçalarını doldurarak tamamlamalarını istediler. Bazı kelime parçaları arınmaya ilişkin olarak veya olmayarak tamamlanabiliyordu. Mesela, W–H, SH–ER ve S–P kelime parçaları yıkama (wash), duş (Shower) veya sabun (Soap) olarak veya istek (Wish), tuzluk (Shaker) ve adım (step) olarak doldurulabilir. Kabahatleri konusunda düşünmesi istenen deneklerin temizlenmeyle ilgili kelimeleri seçmeleri çok daha olasıdır. Bedava bir ödül verildiğinde –kurşunkalem veya antiseptik bir mendil– kötü davranışları düşünmesi istenen deneklerin antiseptik mendili seçmesi daha büyük bir olasılıktır.

Muhtemel Nedenler

OKB hakkındaki kanıtlar genetik bir temel olduğunu göstermektedir. Birkaç çalışma tek yumurta ikizleri arasında obsesyon ve kompulsiyonlar açısından tutarlılığın çift yumurta ikizlerinde olduğundan daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur (Hettema, Neale ve Kendler, 2001). En azından iki çalışma 9 numaralı kromozomun OKB ile ilişkili bir bölge içerdiğini ortaya koymuştur (Hanna ve ark., 2002; Willour ve ark., 2004).

OKB olan vakaların hepsi genetik kökenli değildir; bu bozukluk bazen kafa travması, ensefalit (beyin iltihabı) veya doğum travması gibi nedenlerle oluşan beyin hasarına bağlı olarak da gelişebilir (Hollander ve ark. 1990; Berthier ve ark., 1996). Özellikle, OKB belirtileri bazal ganglia, singulat girus ve prefrontal korteksteki hasarla veya işlev bozukluğuyla alakalı görünmektedir (Giedd ve ark., 1995; Robinson ve ark., 1995).

Bazen *iltihabi hastalıkların* bazal gangliyayı etkileyerek OKB belirtilerini ortaya çıkardığına dair kanıtlar vardır. Bodner, Morshed ve Peterson (2001) tedavi edilmeyen boğaz ağrısı (antibiyotikleri yasaklayan dini bir grupta yaşadığından) otoimmün bir hastalığa dönüşen ve obsesyon ve kompulsiyonlar geliştiren 25 yaşında bir adamın vakasını bildirmişlerdir. Araştırmacılar kanda belli tipte streptokok bakterisine karşı antikor ve MRI taramasında bazal gangliada anormallikler bulmuşlardır. Streptokokla ilişkili tiklerin veya OKB'nin olduğu otuz dört çocuğun MRI çalışmasında Giedd ve ark., (2000) otoimmün bir iltihaba atfettikleri bazal ganglia bölgesinin hacminde artış tespit etmişlerdir.

Birkaç işlevsel görüntüleme çalışması OKB olan hastaların frontal loblarında ve kaudat çekirdeğinde (Caudat Nucleus) faaliyet artışı olduğuna dair kanıtlar bulmuştur. Whiteside, Port ve Abramowitz tarafından yapılan bir inceleme çalışmasında (2004)işlevsel görüntüleme çalışmalarının sürekli olarak kaudat çekirdek (Caudat Nucleus) ve prefrontal kortekste faaliyet artışı gösterdiği belirtilmektedir. Guehl ve ark., (2008) Nörocerrahi için değerlendirilen üç OKB'li hastanın kaudat çekirdeğine (Caudat Nucleus) mikroelektrodar yerleştirdi. Cerrahi girişim esnasında obsesif düşünceler bildiren iki hastanın kaudat çekirdek (Caudat Nucleus) bölgesindeki nöronlarında faaliyet artışı olduğunu belirlediler. Obsesif düşünceler bildirmeyen üçüncü hasta ise daha düşük nöral faaliyet göstermekteydi.

Tedavi

Saxena ve ark., (1998) tarafından yapılan bir inceleme ilaçlarla veya bilişsel davranışçı terapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmeden önce ve tedavi edildikten sonra bölgesel beyin aktivitesi ölçülen OKB hastalarına ilişkin birkaç çalışmayı özetlemektedir. Genel olarak, hastanın belirtilerindeki iyileşme kaudat çekirdek ve prefrontal korteksteki faaliyet azalmasıyla korelasyon göstermektedir. Bilişsel davranışçı terapi ve ilaç tedavisinin aynı sonuçları ortaya çıkarması özellikle dikkat çekicidir: Ciddi bir ruhsal bozukluğu iyileştirmede çok farklı prosedürler aynı fizyolojik değişimleri ortaya çıkarıyor olabilir.

Bölüm 10'da gördüğümüz gibi, prefrontal korteks ve singulat korteks heyecan tepkilerinden sorumludur, bu yüzden OKB ile de ilişkili olduklarını öğrenmek şaşırtıcı değildir. Gerçekten, ciddi OKB olan vakalardan bazıları singulotomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Singulotomi singulum destesi (prefrontal ve singulat korteksi temporal lobun limbik korteksine bağlar) ve bazal ganglia ile

Singulotomi: Prefrontal korteksle limbik sistemi birbirine bağlayan singulum demetinin cerrahi olarak hasarlanması; obsesif kompulsif bozukluk belirtilerinin ve yoğun anksiyetenin azalmasını sağlar.

prefrontal korteksi birbirine bağlayan lifleri içeren bölge de dâhil olmak üzere, frontal lobun korteks altı bölgesindeki lif demetlerinin seçici olarak hasarlanması işlemidir (Ballantine ve ark., 1987; Mindus, Rasmussen ve Lindquist, 1994). Bu operasyonlar hatırı sayılır derecede iyi sonuç oranlarına sahiptir (Dougherty ve ark., 1994). Bir diğer hatırı sayılır derecede başarılı cerrahi prosedür *kapsülotomi*dir; bu *iç kapsül (internal capsule)* adı verilen lif demetinin hasarlanmasıdır. Bu lif demeti kaudat çekirdeği (Caudat Nucleus) orta (medial) prefrontal kortekse bağlar (Rück ve ark., 2008). Elbette, nöro cerrahi geri dönüşümlü değildir, bu nedenle böyle uygulamalar sadece son çare olarak düşünülmelidir. Rück ve meslektaşlarının bildirdiği gibi cerrahi girişimlerden sonra bazı hastalar olumsuz yan etkiler yaşarlar, bunlar arasında problemleri, apati, sosyal açıdan uygun olmayan davranışı baskılamakta zorluk gibi belirtiler sayılabilir.

Sıra dışı bir vakada bir hasta kendi psikocerrahi girişimini gerçekleştirmiştir. Solyom, Turnbull ve Wilensky (1987) okuluna devam etmesini veya normal bir hayat sürmesini imkânsız hale getiren el yıkama ritüeli ve diğer davranışları da olan ciddi OKB'li genç bir adamı rapor etmişlerdir. Hayatının yaşamaya değer olmadığını düşünerek onu sonlandırmaya karar verir. 22 kalibrelik bir tüfeğin namlusunu ağzına yerleştirir ve tetiği çeker. Mermi beyin tabanına girerek frontal lobları hasarlar. Ama hasta hayatta kalır ve kompulsiyonlarının gittiğini görerek şaşkına döner. Şükür ki, hasar onun plan yapma ve uygulama yeteneğine zarar vermemiştir; okula geri döner ve eğitimini tamamlar ve şimdilerde bir işi de vardır. IQ'su değişmemiştir. Sıradan bir cerrahi girişim daha az zararlı ve daha temiz olurdu, ama daha başarılı olması hemen hemen mümkün değildi.

Bölüm 14'te gördüğümüz gibi, derin beyin uyarımı (DBU) Parkinson hastalığının belirtilerini tedavi etmede faydalıdır. OKB de Parkinson hastalığı gibi bazal gangliada anormallikleri içerdiğinden, birkaç klinisyen DBU'nı bazal ganglia veya bunları birbirine bağlayan lif yollarını uyarmada kullanmayı denediler. Bu terapi formunun bazı hastalarda OKB belirtilerini azalttığı görülmüştür (Abelson ve ark., 2005; Larson, 2008). Fontaine ve ark., (2004) hem Parkinson hastası hem de ciddi ölçüde OKB olan bir vakayı bildirmişlerdir. Subtalamik çekirdeklerin (talamus altı çekirdeklerin) derin beyin uyarımı hem motor yetersizliği hem de obsesif-kompulsif belirtileri iyileştirmiştir. Bu yöntemin önemli bir faydası beyin dokusunu hasarlayan diğer psikocerrahi girişimlerden farklı olarak, geriye döndürülebilir olmasıdır: Eğer uyarımdan bir fayda elde edilemezse, elektrotlar çıkarılabilir.

OKB belirtilerini tedavi etmede üç ilaç düzenli olarak kullanılmaktadır: Klomipramin, Fluoksetin, fluvoksamin. Bu etkili antiobsesyonel ilaçlar 5-HT'nin seçici bloke edicileridir; yani, serotonerjik agonistlerdir. Genel olarak, serotonin türe özgü olan tipik davranışları baskılayıcı bir etkiye sahiptir, bu bilgi birkaç araştırmacının bu ilaçların OKB belirtilerini azaltma etkisini bu bozukluğun altında yatan sayma, kontrol etme, temizleme ve kaçınma davranışı gibi doğuştan eğilimlerin gücünü azaltmak suretiyle gerçekleştirdiklerini öne sürmelerine neden olmuştur. OKB'de işin içine karışan beyin bölgeleri, prefrontal korteks ve bazal ganglia da dâhil olmak üzere, serotonerjik terminallerden girdi almaktadır (Lavoie ve Parent, 1990; El Mansari ve Blier, 1997).

Serotonerjik aktivitenin kompulsif davranışı baskılamadaki önemi üç ilginç kompulsiyon ile daha da vurgulanmıştır: Trikotillomani, onikofaji ve akral yalama dermatiti (acral lick dermatitis). *Trikotillomani* kompulsif saç yolmadır. Bu bozukluğun olduğu insanlar (neredeyse daima kadındırlar) her gece teker teker saçlarını yolmaya saatler harcarlar, bazen yoldukları saçları yerler (Rapoport, 1991). *Onikofaji* kompulsif tırnak yemedir, aşırı vakalarda parmak uçlarında ciddi hasarlar oluşabilir (yeteri kadar esnek olanların ayak parmağı tırnaklarını yemeleri de nadir değildir.) Çift kör çalışmalar, bu hastalıkların her ikisinin de OKB için bir seçenek olan klomipramin ile başarılı bir şekilde tedavi edilebildiğini göstermiştir.

Acral Lick Dermatitis (Akral yalama dermatiti) insanların değil, köpeklerin bir hastalığıdır. Bazı köpekler vücutlarının bir kısmını özellikle ön ve arka ayaklarının

bileklerini (*carpus* ve *arka ayak* olarak da adlandırılır) sürekli olarak yalarlar. Yalama tüyleri döker ve sıklıkla deriyi de aşındırır. Bozukluk genetik gibi görünmektedir; neredeyse sadece Labrador cinsi köpeklerde, Alman çoban köpeklerinde ve büyük Danua cinsi köpeklerde görülür ailevi geçiş gösterir. Çift kör çalışmalar, klomipraminin bu kompulsif davranışı azaltığını ortaya koymuştur (Rapoport, Ryland ve Kriete, 1992). (İlk önce, "çift kör" ifadesini Rapoport ve meslektaşlarının raporunda okuduğumda, araştırmacıların köpeklerin klomipramin mi yoksa plasebo mu aldıklarını öğrenmelerine izin vermemek konusunda özen gösterdiklerini düşünerek eğlenmiştim. Sonra fark ettim ki, elbette bu konuda bilgilendirilmeyenler köpek sahipleriydi, köpekler değil.)

Bir önceki alt kısımda NMDA reseptör agonisti, D-sikloserinin, anksiyete bozukluklarının belirtilerini azaltmakta başarılı olduğunu görmüştük. Bu ilaç OKB belirtilerini tedavi etmede de başarılı görünmektedir. Kushner ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çift kör çalışmasında plasebo alan hastalarla, bilişsel davranışçı terapi ile birlikte D-sikloserin alan hastalar karşılaştırılmıştır. Plasebo alanlara göre bu hastalar obsesif belirtilerinde daha hızlı bir düşüş göstermişler ve tedavi programını da daha az oranda bırakmışlardır. Muhtemelen, ilaç tıpkı anksiyete bozukluğu olan hastalarda koşullu duygusal tepkilerin sönmesini sağladığı gibi uyumsuz düşünce ve davranışların sönmesini de kuvvetlendirmektedir.

Ara Özet

Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete bozuklukları insanların hayatını ciddi şekilde etkileyebilir. Panik bozukluğu olan insanlar periyodik olarak panik ataklar geçirirler, ataklar esnasında yoğun otonomik faaliyet belirtileri gösterirler ve sıklıkla ölecekmiş gibi hissederler. Sıklıkla, panik ataklar *agorafobinin* gelişmesine neden olur; bu ev gibi güvenli yerlerden uzak olmaktan kaçınmayla karakterize bir durumdur. Aile ve ikiz çalışmalarına göre panik bozukluk en azından kısmen kalıtsaldır, bu da biyolojik nedenleri olduğunu göstermektedir.

Panik ataklar benzodiazepin uygulaması ile tedavi edilebilir. Bu bulgu bozukluğun azalmış sayıda benzodiazepin reseptörü olduğuna veya yetersiz miktarda içsel (endojen) benzodiazepin salgılandığına işaret eder; bir benzodiazepin antagonisti panik atağın tetiğini çekebilir. Günümüzde, panik ataklar için ilk tercih edilen tıbbî tedavi SSRI'lardır. Ayrıca, bir veya iki kısa alelin varlığı amigdalada faaliyet artışı ile ve yüksek anksiyete seviyesi ile ilişkilidir. İşlevsel görüntüleme çalışmaları amigdala, singulat, prefrontal ve insular kortekslerin anksiyete bozukluklarında işe karıştığını göstermektedir.

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) obsesyonlar-istenmeyen düşünceler- ve kompulsiyonlar –kontrol edilemeyen davranışlar, özellikle temizlik ve tehlikeye dikkat etme– ile karakterizedir. Bazı araştırmacılar bu davranışların türe özgü tipik davranışların aşırı şekilde yapılmasını temsil ettiğine inanmaktadır. OKB kalıtımsal bir temele sahiptir. Doğum travması, ensefalit ve kafa yaralanmaları da bu bozukluğa neden olabilir. Özellikle bazal ganglayı içeren travmalar önemlidir. Streptekok enfeksiyonu otoimmun bir saldırıyı başlatıp-muhtemelen bazal ganglia üzerinde- OKB belirtilerini ortaya çıkarabilir.

İşlevsel görüntüleme çalışmaları OKB olan insanlarda prefrontal korteks, singulat korteks ve kaudat çekirdekte artmış faaliyet belirlemişlerdir. OKB'nin belirtilerini başarılı bir şekilde azaltmakta olan ilaç tedavisi veya davranışçı terapi genelde prefrontal korteks ve kaudat çekirdekteki faaliyeti de azaltmaktadır. Diğer tedavilere yanıt vermeyen ciddi OKB vakalarında singulotomi ve kapsülotomi gibi cerrahi müdahaleler işe yarayabilir. Elektrotlar yerleştirmek suretiyle yapılan derin beyin uyarımının bazı hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir ve singulotomi ve kapsülotomiden farklı olarak geri döndürülebilir olmak gibi bir faydası da vardır. En etkili ilaçlar klomipramin gibi SSRI'lardır. Bazı araştırmacılar klomipramin ve benzeri olan ilaçların türe özgü olan tipik davranışlar üzerinde baskılayıcı etkisi olan serotonerjik yolların faaliyetini artırarak, OKB belirtilerini iyileştirdiğine inanmaktadırlar. Diğer üç kompulsiyon-saç yolma, tırnak yeme ve (köpeklerde) acral yalama sendromu-klomipramin ile kontrol altına alınabilmektedir.

Düşündüren Sorular

Çoğu mantıklı insan ruhsal bozukluğu olan bir kişinin kendi düşünce ve davranışları için suçlanamayacağını kabul eder. Bizlerin çoğu hayatı panik ataklarla, obsesyon ve kompulsiyonlarla dağılan insanlara sempati ile yaklaşacaktır ve onların bu kötü durumundan iradelerinin başarısızlığa uğradığı sonucunu çıkarmayacaktır. Hepsinden önemlisi bu bozukluklar ister travmatik hayat olaylarından, ister beyin anormalliklerinden (veya her ikisinden) kaynaklansın, etkilenen kişi böyle olmayı seçmemiştir. Ama daha dramatik olan örnekler için ne denilebilir: utangaçlık veya düşmanlık veya diğer uyumsuz kişilik özellikleri için insanları suçlayabilir miyiz? Eğer, birçok psikoloğun inandığı gibi, insanların kişilik özellikleri büyük ölçüde kalıtım tarafından belirleniyorsa (yani beyinlerindeki yapı ve kimya tarafından) "suçlama" ve "kişisel sorumluluk" kavramlarımız hakkında bu ne anlam ifade etmektedir?

SON SÖZ Prefrontal Lobotomi

Önsöz bölümünde şempanze Becky üzerinde uygulanan cerrahi girişimin etkilerinin rapor edildiği yansımaları günümüzde dahi hissedilen 1935 toplantısı hakkında yazmıştım. O zamandan beri on binlerce insan duygusal rahatsızlık belirtilerini azaltmak amacıyla prefrontal lobotomiye maruz kalmışlardır ve bu insanların birçoğu hâlâ hayattadır. İlk önceleri tıbbi çevreler bu yöntemi olumlu karşılamıştı çünkü hastalarına duygusal elem ve ıstıraptan kurtulma olanağı sağlamıştır. Ancak yıllar sonra bu yöntemin yan etkileri dikkatlice dizayn edilmiş çalışmalarla belirlendi. Bu çalışmalar; bu kişilerin zihinsel yeteneği ölçen standart testlerde iyi performans göstermelerine karşın, ciddi kişilik değişimi de sergilediklerini, sorumsuz ve çocuksu hale geldiklerini göstermiştir. Ayrıca plan yapma yeteneklerini kaybediyorlardı ve çoğu çalışamıyordu. Patolojik duygusal tepkiler ortadan kalkıyordu ama normal olanlar da yok oluyordu. Bu bulgular nedeniyle ve böyle önemli yan etkiler olmadan hastaların belirtilerini iyileştirecek ilaçların ve diğer terapötik yöntemlerin bulunması nedeniyle, nöro cerrahlar son olarak prefrontal lobotomi prosedürünü terk ettiler (Valenstein, 1986).

Moniz'in gözetimi altında ve onu izleyen nöro cerrahlar tarafından icra edilen prefrontal lobotomilerin Jacobsen ve meslektaşları tarafından Becky isimli şempanze üzerinde gerçekleştirilen operasyon kadar şiddetli etkileri olmadığını belirtmeliyim. Aslında, beyin dokusu hiç çıkarılmıyordu. Bunun yerine cerrahlar frontal loblara çeşitli kesici aletler uygulamaktaydılar ve beyaz maddeyi (akson demetleri) parçalara ayırıyorlardı. Oldukça korkunç bir prosedür bir operasyon odası bile gerektirmiyordu, doktorun odasında yapılabiliyordu. Transorbital lökotom, buz baltası şeklinde bir alet, üst göz kapağının altından gözün üstündeki orbital kemiğe ulaşıncaya kadar sokularak beyne uygulanıyordu. Alete kemiğin içinden beyne ulaşması için bir tokmakla vuruluyordu. Aletin sapı beyaz maddeyi kessin diye ileri geri hareket ettiriliyordu. Hasta ofisi genellikle bir saat içinde terk edebiliyordu.

Birçok doktor "buz baltası" yöntemine karşı çıktılar çünkü sonuçları bilinmeden (körlemesine) yapılıyordu (yani, cerrah lökotom bıçağının tam olarak nerede olduğunu göremiyordu) ve yöntem gereğinden daha fazla zarar veriyordu. Ayrıca, çok kolay olması ve dıştan bakıldığında bir çift siyah gözden başka bir iz bırakmaması nedeniyle uygulayıcıları gelişigüzel bir şekilde bu uygulamaya yapmaya itebilirdi. Gerçekten en azından ikibin beş yüz hasta bu formdaki cerrahi girişime maruz kalmıştı (Valenstein, 1986).

Prefrontal lobotominin etkileri hakkında bugün bildiklerimiz –ister transorbital olarak yapılsın isterse geleneksel yollarla– böyle radikal uygulamaların hiç yapılmaması gerektiğini söylemektedir. Zararlı yan etkileri çok uzun bir süre boyunca görmezden gelindi. Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, nöro cerrahlar bu cerrahi girişimin çok daha sınırlı bir versiyonunu –singulotomi– OKB'yi tedavi etmek için geliştirdiler. Neyse ki, bu prosedür OKB'nin belirtilerini böyle zararlı yan etkiler olmaksızın azaltabilmektedir.

Anahtar Kavramlar

ŞİZOFRENİ

1. Şizofreni pozitif, negatif ve bilişsel semptomlarla karakterizedir.
2. Şizofreni geliştirme olasılığı kalıtsal olduğundan, bu bozukluğun gelişiminde biyolojik faktörlerin önemli olduğu görülmektedir.
3. Dopamin agonist ve antagonistlerinin pozitif semptomlar üzerindeki etkileri dopamin hipotezini ortaya çıkarmaktadır.
4. Şizofrenisi olan insanlarda beyin anormallikleri olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Birçok araştırmacı hayatın erken dönemlerinde görülen beyin anormalliklerinin ergenlik ve genç yetişkinlik döneminde patolojik değişimlerin tetiğini çektiğine inanmaktadır.
5. Kanıtlar şizofreninin bilişsel ve negatif semptomlarının birincil olarak prefrontal korteksin aktivitesinin azalmasına bağlı olduğunu göstermektedir. Prefrontal korteks nucleus accumbenste dopamin salgılanmasını artırarak pozitif semptomları ortaya çıkarmaktadır.

MAJÖR DUYGULANIM BOZUKLUKLARI

6. Majör duygulanım bozuklukları majör depresyon ve bipolar bozukluğu içerir. Kanıtlar her ikisinin de kalıtsal olduğunu gösterir.
7. Tek kutuplu depresyon için biyolojik tedaviler noradrenerjik ve serotonerjik agonistleri, elektrokonvulsif terapiyi (EKT), transkranyal manyetik uyarımı (TMS), parlak ışık tedavisini (fototerapi) ve uyku mahrumiyetini içerir. Bipolar bozukluk lityum ve bazı antikonvulsan ilaçlarla etkili şekilde tedavi edilebilir.
8. Monoamin hipotezi monoaminerjik agonist ve antagonistlerin duygulanım bozukluklarının belirtilerini

etkilemesi ve özgeçmişinde depresyonun olduğu kişilerde uygulanan diyetle serotonin boşaltılmasının depresif belirtileri ortaya çıkarması nedeniyle ortaya anlmıştır.

9. 5-HTT destekleyici geninde bir veya iki kısa alelin varlığı duygulanım bozuklukları için altta yatan bir faktör olabilir. Bu tip alelleri olan insanlar amigdalada daha fazla aktivasyon, subgenual anterior singulat kortekste daha az aktivasyon gösterirler.
10. Duygulanım bozuklukları uyku bozukluklarıyla alakalıdır ve REM uykusu mahrumiyeti veya total uyku mahrumiyeti ile ortadan kaldırılabilirler. Bunun dışında bazı insanlar mevsimsel duygulanım bozukluğundan muzdarip olabilirler. Demek ki, duygulanım bozuklukları sirkadiyen ritümleri düzenleyen nöral sistemlerin yanlış çalışmasından kaynaklanıyor olabilir.

ANKSİYETE (KAYGI) BOZUKLUKLARI

11. En sık rastlanan anksiyete bozuklukları panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğudur. Depresyon gibi bu bozukluklar da kalıtımsal bir bileşene sahiptir ve 5-HT taşıyıcı geninde en azından bir kısa aleli olanlarda görülme olasılıkları daha fazladır. Tedavi benzodiazepinlerin ve SSRI'ların uygulanmasını içerir.
12. Obsesif-kompulsif bozukluk temizlenme, öz bakım ve tehlikeye dikkat etme gibi türe özgü tipik davranışlarla ilişkili olabilir. Kalıtımsal bir bileşeni vardır ve bazal gangliada anormalliklerle veya hasarla alakalı görünmektedir. Klomipramin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavi edilebilir. Bu ilaçlar laboratuvar hayvanlarında bu davranışı baskılarlar.

Önerilen Kaynaklar

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioiac, B., Tignol, J., and Burbaud, P. Pathophysiology of obsessivecompulsive disorder: A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in Neurobiology,* 2004, *72,* 195–221.

Barch, D. M. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology,* 2005, *1,* 321–353.

Etkin, A., Pittenger, C., Polan, H. J., and Kandel, E. R. Toward a neurobiology of psychotherapy: Basic science and clinical applications. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences,* 2005, *17,* 145–158.

Gordon, J. A., and Hen, R. Genetic approaches to the study of anxiety. *Annual Review of Neuroscience,* 2004, *27,* 193–222.

Gross, C., and Hen, R. The developmental origins of anxiety. *Nature Reviews Neuroscience,* 2004, *5,* 545–552.

Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., and Charney, D. S. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology,* 2004, *29,* 1765–1781.

Merikangas, K. R., and Low, N. C. Genetic epidemiology of anxiety disorders. *Handbook of Experimental Pharmacology,* 2005, *169,* 163–179.

Mueser, K. T., and McGurk, S. R. Schizophrenia. *The Lancet,* 2004, *363,* 2063–2072.

Southwick, S. M., Vythilingam, M., and Charney, D. S. The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology,* 2005, *1,* 255–291.

Tsai, C., and Coyle, J. T. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology,* 2002, *42,* 165–179.

Walker, E., Kestler, L., Bollini, A., and Hochman, K. M. Schizophrenia: Etiology and course. *Annual Review of Psychology,* 2004, *55,* 401–430.

Yudofsky, S. C., and Hales, R. E. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences,* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2002.

Ek Kaynaklar

Bu bölümde anlatılan materyal üzerinde çalışmak ve ek inceleme için www.mypsychkit.com adresini ziyaret ediniz. MypsychKit içinde, test alıştırmaları yapabilir ve okumalarınızda yardımcı olabilecek yapılandırılmış bir çalışma planı bulabilirsiniz. Düzinelerce animasyon, anlatım ve Web bağlantısı da bulunmaktadır. Bu ders kitabının etkileşimsel elektronik versiyonunu dahi gözden geçirip kullanabilirsiniz. MyPsychKit'e kaydolmanız gerekmektedir. Daha fazla ayrıntı için www.mypsychkit.com adresini ziyaret edin.

Bölüm

16

Otistik Bozukluklar, Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite, Stres ve Madde Kötüye Kullanımı Bozuklukları*

- Otistik Bozukluk
  - Tanımlama
  - Olası Nedenler
- Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu
  - Tanımlama
  - Olası Nedenler
- Stres Bozuklukları
  - Stres Yanıtının Fizyolojisi
  - Uzun Süreli Stresin Sağlık Üzerine Etkileri
  - Stresin Beyin Üzerindeki Etkileri
  - Post-travmatik Stres Bozukluğu
  - Stres ve Bulaşıcı Hastalıklar
- Madde Kötüye Kullanım Bozuklukları
  - Bağımlılık Nedir?
  - Yaygın Olarak Kötüye Kullanılan Maddeler
  - Kahtım ve Madde Kötüye Kullanımı
  - Madde Kötüye Kullanımında Tedavi



ÖĞRENME HEDEFLERİ

1. Otizmin belirtilerini ve olası nedenlerini tanımlamak.
2. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun belirtilerini ve olası nedenlerini tanımlamak.
3. Strese verilen fizyolojik yanıtlar ve onların sağlık üzerine etkilerini tanımlamak.
4. Stresin, post travmatik stres bozukluğunu da içeren bazı uzun süreli etkilerini tartışmak.
5. Stres, bağışıklık sistemi ve bulaşıcı hastalıklar arasındaki etkileşimi tartışmak.
6. Bağımlılığın genel özelliklerini ve sonuçlarını yeniden incelemek.
7. Aşerme ve depreşmeden (nüksetmeden, tekrarlamadan) sorumlu nöronsal mekanizmaları tartışmak.
8. Opiatlar, kokain, amfetamin ve nikotinin davranışsal ve farmakolojik etkilerini tanımlamak.
9. Alkol ve kanabisin davranışsal ve farmakolojik etkilerini tanımlamak.
10. İnsanlarda rastlanan bağımlılıkta kahtımın oynadığı rol üzerine araştırmaları anlatmak.
11. Madde kötüye kullanımına yönelik sağaltım yöntemlerini tartışmak.

* Çeviren: Uzm. Klinik Psikolog Ceylin ÖZCAN

ÖN SÖZ Ansızın Ortaya Çıkan Karşı Konulmayan Arzu (Aşerme)

John, hayatını, birlikte belki tekrar geri kazanabileceğini hissetmeye başlıyordu. Uyuşturucu alışkanlığı sanki alt edilecekmiş gibi görünüyordu. Uyuşturucu madde almaya birkaç yıl önce başlamıştı. Başlangıçta, sadece özel durumlarda kullanıyordu –daha çok hafta sonları arkadaşlarıyla birlikte– ama eroin onun felaketinin başlangıcı oldu. Tanıdıklarından biri onu enjektörle tanıştırdı ve John maddenin bedenine hücumundan öylesine haz aldı ki bir sonraki dozu için bütün bir haftayı bekleyemedi. Çok geçmeden, damardan vuruşları günlük hale geldi. Bundan kısa süre sonra işini kaybetti ve alışkanlığına dayanak sağlamak için araba hırsızlığı ve kısa süreli uyuşturucu satıcılığı ile para kazanmaya başladı. Zaman geçtikçe, daha kısa aralıklarla daha fazlasına ihtiyaç duydu. Bu da daha fazla para gerektiriyordu. Neticede, bir sivil polis memuruna eroin satmaktan tutuklanıp mahkûm oldu.

Hâkim John'a hapishane ve uyuşturucu tedavi programı arasında seçme hakkı tanıdı ve o ikincisini tercih etti. Programa başladıktan kısa süre sonra, yakalandığı için rahatlamış olduğunu fark etti. Artık temiz olduğuna ve hayatı üzerine düşünebildiğine göre, uyuşturucu almaya devam etseydi başına neler geleceğini kavramıştı. Eroini bırakma semptomları tekrar yaşamak istediği bir deneyim değildi ancak korktuğu kadar da kötü olmamıştı. Programındaki danışmanlar ona, eski çevresinden uzaklaşmasını ve eski tanıdıklarıyla ilişkisini kesmesini salık verdiler. O da tavsiyelerini dinledi. 8 hafta boyunca temiz kaldı, iş buldu ve gerçekten de anlaşılır görünen bir kadınla tanıştı. Alışkanlığını tamamen bırakmadığını biliyordu çünkü zaman zaman, iyi niyetine karşın kendini, eroini aldığında yaşadığı muhteşem coşkuyu düşünürken buluyordu. Fakat işler kesinlikle iyi gidiyordu.

Sonra bir gün, işten eve doğru yürürken köşeyi döndü ve binaların birinin duvarına yapıştırılmış yeni bir afiş gördü. Uyuşturucu karşıtı bir acente tarafından üretilmiş olan ilan, her tür uyuşturucu teçhizatlarını tüm renkleriyle gösteriyordu: Dışına taşan beyaz tozla birlikte şeffaf zarflar, şırıngalar, enjektörler, bir kaşık ve uyuşturucuyu ısıtmak ve eritmek için kullanılan mum. John ani ve yoğun bir eroin alma zorlantısına kapılmıştı. Bu hissi uzaklaştırmaya çabalayarak gözlerini kapattı fakat tek hissedebildiği çalkalanan midesi ve titreyen bacaklarıydı. Tek düşünebildiği de bir doz almaktı. Bir otobüse atladığı gibi eski çevresine geri döndü.

Bölüm 15'te uyumsuz duygu ve düşünce süreçleriyle belirlenen mental bozuklukları tartıştık. Bu bölümde fizyolojik temelli dört bozukluğu daha inceleyeceğiz: otistik bozukluk, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, stres bozuklukları ve madde kötüye kullanım bozuklukları.

Otistik Bozukluk

Tanımlama

Bir bebek dünyaya geldiği zaman, genellikle anne babalar çocuklarını sevmeyi ve ona şefkat göstermeyi, karşılığında da sevilmeyi ve şefkat görmeyi ümit ederler. Ne yazık ki, konuşma öncesi dönemdeki bazı çocuklar, anne babalarının sevgisine karşılık verme becerisini zayıflatan bir bozuklukla doğarlar. **Otistik bozukluğun** (sıklıkla sadece otizm olarak anılır) belirtileri, başka insanlarla normal sosyal ilişkiler geliştirmekte bir yetersizlik, iletişim becerisi gelişiminde zayıflama ve tekrarlayan stereotipi davranışları içerir. Otistik bozukluğu olan pek çok kişi bilişsel zayıflık sergiler. Sendrom, Kanner tarafından (1943) adlandırılmış ve nitelendirilmiştir. Bu terimi (*auto*, "kendi", *-ism*, "koşul") çocuğun görünür şekilde kendi içine çekilmesine gönderme yapma amacıyla seçmiştir. Otizmin bildirilen rastlanma sıklığı, geçen yirmi yılda artış göstermiştir. Ancak Fombonne'a göre (2005), bulgular şunu göstermektedir: Görünürdeki artış, hastalıkla ilgili yükselen bilinçlenme ve genişletilmiş teşhis ölçüderinin bir sonucudur. Ayrıca, otuz çalışmalar otizmin, çocukluk çağı bağışıklık kazanımı ile bağlanılı olduğuna dair bir kesinlik göstermemektedir (Thompson ark., 2007; Baird ark., 2008; Horning ark., 2008).

Otistik bozukluk, benzer belirtileri olan birbirinden farklı yaygın gelişim bozukluklarından biridir. *Asperger sendromu* genellikle daha az şiddetli olmakla birlikte

Otistik bozukluk: Belirtilerinde, başka insanlarla normal sosyal ilişkiler kurmaktaki yetersizlik, iletişimsel becerinin geliştiminde zayıflama, imgesel yeti eksikliği ve tekrarlayan stereotipi hareketlerini içeren kronik bozukluk.



Otistik bozukluğu olan çocuklar genellikle, yalnız yapılan uğraşlara uzun zaman dilimleri boyunca yoğun olarak odaklanırlar.

belirtileri, konuşma gelişiminde bir gecikme veya var olan önemli bilişsel eksiklikleri içermez. Birincil belirtiler sosyal etkileşimlerin eksikliği veya yokluğu ile tekrarlayan stereotipi davranışlarıyla birlikte kısıtlı temalara olan saplantılı ilgidir. *Rett sendromu*, kız çocuklarında görülen, konuşma öncesi çocukluk çağında normal beyin gelişiminin durmasıyla meydana gelen nörolojik kökenli genetik bir rahatsızlıktır. Bu hastalığa, astrositlerde açığa çıkan ancak komşu nöronlarda anormalliklere sebep olan X kromozomundaki bir genin dönüşümü neden olur (Ballas ark., 2009; Maezawa ark., 2009). *Çocukluk çağı bütünleşme bozukluğu* olan çocuklar, normal bir sosyal ve bilişsel gelişim sergiler ve sonra bazen 2 ila 10 yaşları arasında otizme doğru şiddetli bir gerileme gösterirler. Yaygın gelişim bozukluklarının tüm biçimlerine rastlama oranı yaklaşık olarak 10.000'de 60'tır (Fombonne, 2005).

Amerikan Psikiyatri Derneği Teşhis Elkitabına *(DSM- IV)* göre otistik bozukluk teşhisi, üç tür belirtinin olmasını gerektirmektedir: Sosyal etkileşimlerin zayıflaması, iletişim becerileri eksikliği ya da yokluğu ve stereotipi davranışlarının varlığı. ortaya çıkan ilk belirtiler *sosyal etkileşimin zayıflamasıdır.* Konuşma öncesi dönemdeki otistik bozukluğu olan çocuklar, kucağa alınmak istemiyor gibi görünmekte veya sanki kucağa alındıklarında kendilerini arkaya atabilmektedirler. Kendilerine bakan bakıcılarına, annelerine bakmaz veya gülümsemezler. Hasta olduklarında, ağrıları olduğunda veya yorgunlarsa rahatlatılmak için bir başkasından yardım istemeyeceklerdir. Büyürken, diğer çocuklarla sosyal ilişkiler kurmazlar ve diğerleriyle göz temasından kaçınırlar. Diğer insanların davranışlarını öngörmede veya davranışlarını teşvik eden sebepleri anlamakta zorlanırlar. Ağır vakalarda, otistik insanlar, başka insanların varlığının bile farkında değil gibi görünürler.

Otizmi olan insanlarda *dil gelişimi* olağan dışıdır hatta yoktur. Sıklıkla onlara söyleneni yankılarlar ve başkalarının söylediği gibi kendilerinden ikinci ya da üçüncü tekil şahıs gibi bahsederler. Otistik insanlar genellikle *olağandışı uğraş ve davranışlar* gösterirler. Örneğin, ileri geri el çırpmak veya ileri geri sallanma gibi stereotipi hareketleri sergilerler. Nesneleri koklayarak, dokularını hissederek veya onları ileri geri hareket ettirerek saplantılı halde inceleyebilirler. Belirli bir nesneye bağlanabilir ve onu etraflarında bulundurmakta ısrarcı olabilirler. Nesneleri dizmekle veya onlarla bir örüntü oluşturmakla uğraşabilir ve çevresinde olan herhangi bir şeye ilgisiz hale gelebilirler. Belirgin rutinleri takip etmekte sıklıkla direnirler ve böyle yapmaktan alı konulduklarında çok sinirlenebilirler. Hayal ürünü oyunlar oynamazlar ve hayal gücü içeren hikâyelere ilgisizdirler. Çoğu otistikte zekâ geriliği görülmesine karşın, hepsi böyle değildir ve zekâ geriliği olan insanların aksine, fiziksel olarak hünerli ve zarif olabilirler. Bazıları, görünür bir çaba olmaksızın iki adet dört haneli rakamı çok hızlı çarpma becerisi gibi yalıtılmış hünerlere sahip olabilirler.

Olası Nedenler

Kanner otizmi ilk tanımladığında, biyolojik kökenli olduğunu sanmıştı, fakat çok geçmeden, nüfuzlu klinisyenler otizmin öğrenilmiş olduğunu iddia ettiler. Daha doğrusu soğuk, duyarsız, mesafeli, talepkâr, içedönük ebeveynler tarafından öğretildiğini sanıyorlardı. Bettelheim (1967) otizmin, İkinci Dünya Savaşı'nın Nazi toplama kamplarından kurtulmuş olanların bazılarında görülen hissiz, çekingen ve umutsuz davranışla benzerlik gösterdiğine inanıyordu. Akıl sağlığı uzmanları tarafından, çocuklarının acıklı durumundan sorumlu olduklarını duyan anne babaların hissettikleri suçluluğu tahmin edersiniz. Bazı uzmanlar otizmin varlığını çocuk istismarının bir kanıtı olarak görmüşler ve otistik çocukların ailelerinden uzaklaştırılmalarını ve evlatlık olarak başka ebeveynlerin yanına yerleştirilmelerini savunmuşlardı.

Günümüzde, araştırmacılar ve akıl sağlığı uzmanları otizmin biyolojik etkenlerden kaynaklandığına ve anne babalara suçlama değil yardım ve duygudaşlık verilmesi

gereküğine ikna olmuşlardır. Titiz çalışmalar, otistik çocukların anne babalarının diğer ebeveynler kadar sıcak, sosyal ve sorumluluk sahibi olduklarını göstermiştir (Cox ve ark., 1975). Buna ek olarak, otistik bir çocuğu olan anne babaların genellikle bir veya birden fazla normal çocukları vardır. Eğer anne babalar kabahatli olsaydı *bütün* evlatlarının otistik olmaları gerekirdi.

Kalıtım

Şimdiye kadar tanımlanmış bütün akıl hastalıkları gibi hiç değilse bazı otizm biçimleri kalıtımsal gibi görünmektedir. Genetik etkenler için en iyi bulgu ikizler üzerine araştırmalardan gelir. Bu çalışmalar, tek yumurta ikizlerinde otizm için uyumluluk oranını yaklaşık olarak yüzde 70, şimdiye kadar araştırılmış farklı yumurta ikizlerindeki oranı ise yaklaşık yüzde 5 olarak belirtmişlerdir. En ayrıntılı *otistik spektrum bozuklukları* olarak adlandırılmış olan uyumluluk oranı tek yumurta ikizleri için yüzde 90 ve farklı yumurta ikizleri için yüzde 10'dur (Sebat ve ark., 2007). Genetik çalışmalar otistik bozukluğun özellikle de nöronsal ve iletişimsel gelişimle ve bunların birbirini etkilemesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (The Autism Genome Project Consortium, 2007; Morrow ve ark., 2008).

Beyin Patolojisi

Otizmin yüksek ölçüde kalıtımsal olması durumu bozukluğun beyindeki biyokimyasal veya yapısal anormalliklerin bir sonucu olduğunun muhtemel kanıtıdır. Buna ek olarak, çeşitli tıbbi koşullar –özellikle doğum öncesi gelişim döneminde vuku bulan etkenler– otizm belirtilerini meydana getirebilirler. Bulgular, yaklaşık olarak tüm otizm vakalarının yüzde yirmisinin tanımlanabilir biyolojik nedenleri olduğunu öne sürmektedirler, gebelik boyunca kızamıkçık (German measles); doğum öncesi, thalidomide (sedatif etkiye sahip bir ilaç) kullanma; herpes virüsünün yol açtığı beyin iltihabı (encephalitis); beyini de içeren birçok organda iyi huylu tümörlerin oluşumuna neden olan genetik bir hastalık tüberoskleroz (tuberous sclerosis) gibi (DeLong, 1999; Rapin, 1999; Fombonne, 2005).

Son yıllarda elde edilen bulgular, otistik çocukların beyinlerinin gelişiminde kayda değer anormalliklere işaret etmişlerdir. Courchesne ve ark. (2005, 2007) otistik beyinin, ortalama olarak, doğumda hafifçe küçük olmasına karşın, hızla anormal bir şekilde büyümeye başladığını ve 2 ila 3 yaşlarında normal bir beyinden yüzde 10 daha geniş olduğunu not etmişlerdir. Bu erken büyümeyi takiben otistik beyinin büyümesi yavaşlar, böylece ergenlikte normalinden yalnızca yüzde 1 ila 2 oranında daha büyüktür. Otizmde zayıflamış olan, işlevlerin en fazla etkilendiği bölgeler, erken yaşamdaki azami büyüme ve erken çocukluk ile ergenlik arasındaki en yavaş büyümeyi gösterirler. Örneğin, otistik beyinin frontal ve temporal korteksi yaşamın ilk iki yılı boyunca hızlıca büyür ancak sonraki dört yıl süresince boyutu çok az gelişme gösterir ya da hiç göstermez. Halbuki normal beyinlerde bu iki bölge sırasıyla yüzde 20 ve yüzde 17 büyürler.

Farklı çalışmalar otistik beyinin üst seviye serebral korteksinin yapısında, özellikle iletişimsel işlevler ve sosyal uyaranların yorumlanması gibi üst düzey süreçlerle ilişkili olanlarda anormallikler bulmuşlardır. Alışılmadık özellikler, frontal loblarda girus sayılarının artışını ve nöron sayıları ile aralarındaki mesafede anormallikleri kapsarlar (Casanova, Buxhoeveden ve Gomez, 2003; Levitt ve ark., 2003). Otistik beyinler aynı zamanda beyaz beyin dokusunda anormallikler gösterirler. Hebert ve ark. (2004) otistik beyinde kısa-sıralı aksonları içeren beyaz beyin dokusunun hacminde artış olduğunu ancak beyinin uzak bölgelerini birbirine bağlayan uzun-sıralı aksonları içeren beyaz beyin dokusunun hacminde artış olmadığını bulmuştur. Courchesne ve ark. (2005), serebral korteksin lokal bölgelerinin aşırı etkinliğinin, bazı otistikler tarafından gösterilen yalıtılmış olağandışı yetenekleri ve hünerleri açıklayabileceğini öne sürmüştür.

Araştırmacılar, otistik belirtilerin üç kategorisinin nöronsal temelini incelemek için yapısal ve işlevsel görüntüleme yöntemlerini kullanmışlardır. Örneğin, Castelli ve ark. (2002) normal öznelere ve otizm veya Asperger sendromlu aşırı-işlevli insanlara canlandırmalar göstermişlerdir. Bunlar, çeşitli amaca yönelik yollarda (örneğin sadece takip veya kavga

etme) ya da birinin diğerini aldatmaya veya ikna etmeye çalıştığı öne sürülen bir yolla etkileşim halindeki iki üçgeni tasvir etmişlerdir. Örneğin, normal bir özne bir canlandırmayı şu yolla açıklamıştır: "Evin içinde kucaklaşan üçgenler. Büyük olan küçüğü dışarı çıkmaya ikna etmek istedi. Tekrar kucaklaşmayı istemedi." (s.1843). Otizm grubunda olan insanlar, üçgenlerin amaca yönelik etkileşimlerini doğru bir şekilde tanımlayabilmiş ancak bir üçgenin diğerini kandırmaya veya ikna etmeye çalışmaktaki "niyetlerini" doğru tanımlamakta güçlük çekmişlerdir. Canlandırmaların gösterilmesi sırasındaki işlevsel görüntüleme, *görsel çağrışım korteksinin* (extrastriate cortex) erken evrelerinde normal etkinleşme ancak üst temporal sulkus (STS) ve orta prefrontal korteksin etkinleşmesi otizm grubunun üyelerinde fazla düşüktür. (Bkz. *Şekil 16.1* ve *MyPsychKit 16.1, Niyetin Anlaşılması.*) Önceki araştırma STS'in başka bir bireyin eylemlerini belirten uyaranların tespit edilmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Allison, Puce ve McCarthy, 2000).

mypsychkit

Animasyon 16.1
Niyetin Anlaşılması

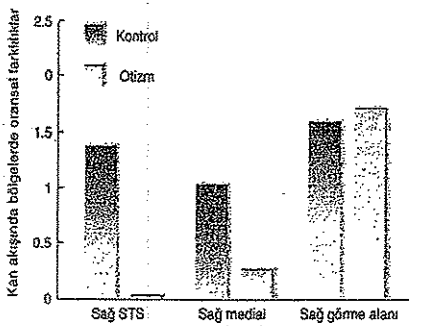
Başka insanlara olan ilgi veya onları anlama eksikliği, otistik beyinin yanıtında insan yüzünü görmeye yansır. Bölüm 6'da gördüğümüz gibi, beyinin tabanındaki görsel çağrışım korteksinin bir bölgesinde yerleşmiş olan iğ biçimli yüz alanı (fusiform face area, FFA), bireylerin yüzlerini tanımayla ilişkilidir. Schultz (2005)'un işlevsel bir görüntüleme araştırması, insan yüzleri resimlerine bakan otistik yetişkinlerin iğ biçimli yüz alanında küçük bir etkinlik bulmuş veya hiç bulamamıştır. (Bkz. *Şekil 16.02*) Otistikler, yüzdeki duygusal ifadeleri veya bir başka kişinin sabit bakışının yönünü tanımada fakirlerdir ve başka insanlarla göz teması oranları düşüktür. Öyle görünüyor ki, otistiklerin FFA'sı insan yüzü görmeye yanıt vermekte başarısızdır çünkü bu insanlar, başkalarının yüzlerini incelemek için çok az zaman harcarlar ve bundan dolayı kişiler arası normal etkileşimler aracılığıyla normal insanların edindiği uzmanlığı geliştirmezler.

Baron-Cohen (2002), otistik spektrumlu bozuklukları olan insanların davranışsal özelliklerinin erkeklerle bağdaştırılan özgülüklerin abartılmasına eğilimli gibi göründüğünü not etmiştir. Aslında, erkeklerde, otistik spektrumlu bozuklukların rastlanma oranı dört kez ve bilhassa Asperger sendromunun rastlanma oranı dokuz kez daha yaygındır. Baron-Cohen bu bozuklukların "aşırı erilleşmiş (erkeksileşmiş) beyinin" yansıması olabileceğini öne sürmüştür. Örneğin, diğerlerinin düşüncelerini veya niyetlerini anlamada, ortalama olarak, kadınların erkeklerden daha iyi olduklarını, yüz ifadelerine daha duyarlı, diğerlerinin üzüntüleriyle empati kurmaya, paylaşıma ve onlara karşılık vermeye daha uygun olduklarını not etmiştir. Ortalama olarak, erkekler bu nitelikleri açığa vurmaya daha az ve akranlarıyla yarışmaya, kıran kırana oyuna girmeye ve egemenlik hiyerarşileri kurmaya daha fazla yatkındır. Erkekler oyuncak arabalara, silahlara, bina bloklarına bunu takiben mühendisliğe, madeni işlere ve bilgisayar programlarına ilgi göstermeye daha fazla meyillidirler ve harita okumada genellikle daha iyidirler. Başka bir deyişle, erkekler genellikle fiziksel nesnelerle çalışmaya, mantıksal düzenlere sosyal ilişkilerden daha fazla ilgi gösterirler. Baron-Cohen'e göre, otistik spektrumlu bozuklukları olan insanlar, erkeksi uğraşı ve davranış kalıbının aşırı halini göstermektedirler. Örneğin, otizmli birçok insanda görülen başka insanlara ilgi eksikliği ve nesneleri sayma ve dizi halinde sıralama saplantısı, erkeksi özgülüklerin uç örneklerinde görülmüştür.

Bölüm 9'da beyinin cinsel ayrımlaşmasının büyük bir ölçüde doğum öncesi erkeklik hormonlarına maruz kalmayla kontrol edildiğini gördük. Auyeung ve ark. (2009), anneleri amniyosentez (gebelik sırasında amnios sıvısının küçük bir miktarının çekilmesi) geçirmiş normal

ŞEKİL 16.1

Niyetleri Anlamak: Grafik, ima edilmiş niyetlerle etkileşimli olarak hareket eden iki üçgenin canlandırmalarına bakan normal kontrol özneleriyle otistik yetişkinlerin özel beyin bölgelerinin göreceli etkinleşmesini gösteriyor. STS = Üst Temporal Sulkus



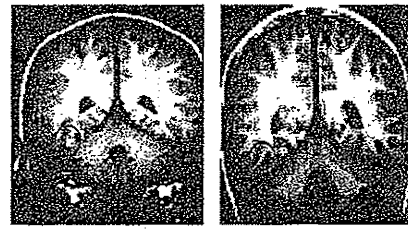
Serebral Kan Akışında Bölgelerde Belirgin Artış

Uyarlanan kaynak: Castelli, F., Frith, C., Happé, F. ve Frith, U. Brain, 2002, 125, 1839-1849.

çocukların davranışını değerlendirmek için otistik özgülükleri ölçen iki test kullandılar. Amniyosentez, cenine ait testosteron salgılamasının en yoğun olduğu dönem sırasında gerçekleşir, dolayısıyla amniyotik sıvıda testosteron ölçümü, cenine ait beyinin maruz kaldığı testosteron miktarını yansıtır. Auyeung ve meslektaşları, cenine ait testosteron seviyeleri ve bu testlerdeki puanlar arasında kayda değer bir pozitif korelasyon bulmuşlardır. Korelasyon, aynı olarak erkekler ve kadınların her ikisinde olduğu gibi bütün çocukların birleşik grubunda da görülmüştür. Baron-Cohen'in hipotezi doğru olsa bile, otizmin, doğum öncesi dönemde aşırı testosteron miktarına maruz kalmadan kaynaklandığı sonucuna varamayız. "Aşırı erilleşmiş beyin", gelişmekte olan beyinin erkeklik hormonlarına hassasiyeti arttıran genetik anormalliklerden kaynaklanabilir. Beynin erilleşmesiyle hiçbir ilgisi olmayan başka sebepler otizme neden olabilirler (muhtemelen de olurlar).

ŞEKİL 16.2

İğ Biçimli Yüz Alanı ve Otizm: *Tarama, insan yüzleri resimlerine bakarken kontrol öznelerinin iğ biçimli yüz alanının etkinleşmesini, otistik öznelerde ise etkinleşmediğini göstermektedir.*



Kontrol Otistik

International Journal of Developmental Neuroscience, 23, Schultz, R. T., Developmental Deficits in Social Perception in Autism: The Role of the Amygdala and Fusiform Face Area, 125–141, Copyright 2005, Elsevier'den izin alınarak basılmıştır.

Ara Özet

Otistik bozukluk

Otistik bozukluk, yaklaşık olarak, konuşma öncesi dönemdeki 10 000 çocuktan 13'ünde vaku bulur. Sosyal ilişkilerin ve iletişimsel becerilerin faklıdığı ya da yokluğu ile tekrarlayan stereotipi (basmakalıp) davranışlarının varlığıyla nitelendirilir. Ayrıca otistikler çoğunlukla, ama her zaman değil, zekâ geriliğine sahiplerdir, özgül yahlılmış yetenekleri olabilir. Otistik insanlar, diğer insanların davranışını öngörmede veya neden böyle davrandıklarını anlamada zorlanırlar. Başka insanların yüzlerine dikkat etmemeye eğilimlilerdir, böyle yaptıklarında iğ biçimli yüz alanının etkinleşmesinde eksiklik yansır. Diğer insanların yüzlerindeki duygusal ifadeleri algılama becerileri zayıftır.

Geçmişte, klinisyenler otizm için ebeveynleri suçlamışlardır ancak günümüzde otizm genel olarak biyolojik kökenli bir bozukluk olarak kabul edilmiştir. İkizler üzerine çalışmalar otizmin yüksek ölçüde kalıtsal olabileceğini ama gelişiminden farklı birçok genin sorumlu olacağını göstermiştir. Otizm aynı zamanda, annelik döneminde kızamıkçık (rubella) mikrobu kapma veya doğum öncesi thalidomide gibi doğum öncesi gelişime engel olan olaylardan kaynaklanabilir. MRI çalışmaları, otistik hale gelen bebeklerin beyinlerinin 2 ila 3 yaşına kadar anormal hızla büyüme gösterdiklerini, sonrasında hasta olmayan çocukların beyinlerinden daha yavaş büyüdüklerini bildirirler. İletişimsel işlevler ve sosyal uyaranların yorumlanması gibi üst seviye süreçlerle alakalı beyin bölgeleri, otistik beyinde daha hızlı gelişir fakat sonra normal olarak gelişmeye devam etmede başarısız olur. Buna ek olarak, beyinin üst seviye bölgeleri arasındaki uzun mesafe iletişimi zayıflamış görünür. Otizmin bazı özellikleri daha çok erkeklerde rastlanan davranışların abartılması gibi görülebilir, bu da "aşırı erilleşmiş beyin" hipotezine öncülük eder.

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu

Bazı çocuklar bir ödeve konsantre olmada, onu sürdürmede ve üzerinde çalışmada zorlanırlar. Bazı zamanlar çoğu çocuk bu özellikleri sergiler, ancak **dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB)** olan çocuklar bu belirtileri o kadar sıklıkla açığa vururlar ki bunlar çocukların öğrenme becerilerine engel olurlar.

Tanımlama

DEHB çocukluk döneminde kendini gösteren en yaygın davranış bozukluğudur. Genellikle ilk olarak, okula başlayan çocuklardan okulda; sessizce oturmaları veya sıralarında çok hareket etmeden düzenli bir şekilde bir proje üzerinde çalışmaları beklenir. Bazı çocukların bu beklentileri karşılamada yetersiz oldukları görülür. Her şeye yanıt vermek isterler ve bu isteklerini engelleyemezler, düşünmeden hareket ederler, genellikle umursamaz ve atılgan davranışlar gösterirler ve etkinliklere engel olurlar, süre giden görevlere zorla girerler.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB): Kelleanmeyen yanıtlar, sürekli dikkatte eksiklik ve hiperaktiviteyle nitelenen bozukluk; önce çocukluk döneminde kendini gösterir.

DSM-IV'e göre, DEHB teşhisi, dikkat yoksunluğunun dokuz belirtisinden altı veya daha fazlası ile hiperaktivite ve itkiselliğin (impulsivity) dokuz belirtisinden altı veya daha fazlasının en az altı aydır devam ettiği görülür. Dikkat yoksunluğunda; "oynama etkinliğinde görevlerde dikkatini sürdürmede sıklıkla güçlük çeker" veya "sıklıkla dışarıdan gelen uyaranlar tarafından kolayca dikkati dağılır" vb belirtiler görülür. Hiperaktivite ve itkisellik belirtileri ise "genelde koşturuyor veya uygun olmayan durumlarda çok yükseğe tırmanıyor" veya "ha bire diğerlerinin sözünü kesiyor veya sözüne karışıyor (örn. konuşmalara karışıyor ve oyunlara izinsiz dalıyor)" gibi şeyleri kapsarlar (American Psychiatric Association, 1994, s. 64-65).

DEHB bir çocuğun ve aynı sınıftaki diğer çocukların eğitimini de çok aksatabilir. Her okul düzeyinde bu çocukların görülme oranı yüzde 4 ila 5'tir. Erkek çocuklar, DEHB teşhisi almaya kızlardan on kat daha yatkınlardır. Ancak yetişkinlik döneminde bu oran yaklaşık olarak ikiye birdir, bu da birçok kız çocuğunun teşhisinde başarısız olunduğunu akla getirir. Çünkü belirtiler çeşitlilik gösterirler –bazı çocukların belirtileri öncelikli olarak dikkat yoksunluğuna, bazıları hiperaktivitiye aittir, bazıları ise karışık belirtiler gösterirler– pek çok araştırmacı, bu bozukluğun birden çok nedene bağlı olduğuna inanır. Teşhis genelde zordur, çünkü belirtiler iyi tanımlanmamıştır. DEHB sıklıkla saldırı, davranış bozukluğu, öğrenme güçlükleri, depresyon, kaygı ve düşük kendilik değeri ile bağdaşınlır. DEHB için en bilinen tedavi dopaminin geri alımını ketleyen bir ilaç olan metilfenidat (Ritalin) uygulamasıdır.

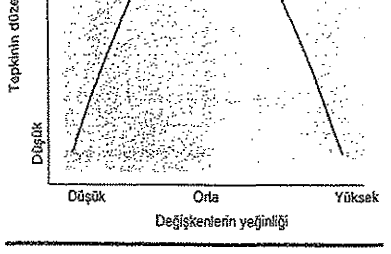
Olası Nedenler

Hem aile hem de ikiz çalışmalarda, bir insanın DEHB geliştirme olasılığını belirlemede kalıtımsal etkenlerin rol oynadığına ilişkin güçlü bir bulgu vardır. DEHB'nin tahmini kalıtımsallığı yüzde 75 ila 91 arasında bulunur (Thapar, O'Donovan ve Owen, 2005).

DEHB belirtileri, prefrontal korteksteki hasardan ötürü meydana gelmiş olanları andırır: Dikkat dağınıklığı, unutkanlık, itkisellik, fakir tasarımlama ve hiperaktivite (Aron, Robbins ve Poldrack, 2004). Bölüm 12'de gördüğümüz gibi, prefrontal korteks kısa-süreli hafızada kritik bir rol oynar. Kısa-süreli hafızayı, az önce algıladığımızı hatırlamak için, uzun-süreli hafızadan az önce geri aldığımız bilgiyi hatırlamak ve tüm bu bilgileri işlemek ("üzerine çalışmak") için kullanırız. Bu sebeple, kısa-süreli hafıza genellikle *çalışan hafıza* diye anılır. Prefrontal korteks çalışan hafızayı, düşünce ve davranışları yönlendirmek, dikkati ayarlamak, hareketlerimizin etkilerini denetlemek ve gelecekteki hareketlerle ilgili plan yapmak için kullanır (Arnsten, 2006). Bu işlevlerin yerine getirdiği sinirsel döngülerde hasar veya anormallikler, DEHB'nin belirtilerine sebep olurlar.

ŞEKİL 16.3

Ters U biçimli Eğri: Grafik, yatay eksendeki değişkenin düşük ve yüksek değerlerinin dikey eksendeki değişkenin düşük değerleriyle ve orta değerlerinin yüksek değerlerle bağdaştığı ters (baş aşağı) bir U-eğrisi işlevini örneklendirir. Tahminen, beyin dopamin seviyeleri ile DEHB belirtileri arasındaki ilişki bunun gibi bir fonksiyonu izler.



Bölüm 15'te gördüğümüz gibi, şizofreninin pozitif belirtilerini azalttığı keşfedilen dopamin antagonistleri gerçeği şizofreniye, dopaminerjik iletimin aşırı etkinliğinin sebep olduğu hipotezini akla getirmiştir. Benzer şekilde, bir dopamin *agonisti* olan metilfenidatın DEHB'nin belirtilerini hafifletmesi durumu, bu hastalığın dopaminerjik iletimin *düşük faaliyetinden* kaynaklandığı hipotezini öne sürmüştür. Aynı zamanda prefrontal korteksin normal işleyişi, bu bölgedeki dopamin reseptörlerinin düşük düzeyde uyarılmasından dolayı bozulmuştur. Bu nedenle, dopaminerjik iletimdeki anormalliklerin DEHB'de rol oynaması varsayımı akla yatkın görünmektedir.

Birçok inceleme, prefrontal korteksteki dopamin seviyesinin, bu bölgenin işlevleri üzerindeki etkisinin ters U-biçimli eğriyi takip ettiğini göstermiştir (Bkz. *Şekil 16.3*.). Çoğu davranışsal işlevlerin grafikleri ters U biçimlidirler. Örneğin,

orta düzey güdülenme (motivation) çoğu görevdeki performansı arttırır, ancak çok düşük seviyeler bir kişiyi performans göstermeye teşvik etmede başarısız olurken çok yüksek değerler insanları sinirlendirmeye eğilimli olup performanslarını engeller. Metilfenidat etkileri için, doz sonucundaki yanıtların eğrisi de ters U-biçimli eğri fonksiyonunu takip eder: Fazla düşük olan dozlar etkisizken fazla yüksek olan dozlar, çocukların biliş (cognition) ve dikkatini bölen etkinlik seviyesinde artış meydana getirir. Aslında, Devilbiss ve Berridge (2008) tarafından yapılmış bir inceleme, metilfenidatın orta dozunun, kobay farelerinin prefrontal korteksindeki nöronların yanıt vermesini arturdığı bulmuştur. Metilfenidatın yüksek bir dozu ise sinirsel faaliyeti ciddi anlamda *bastırmıştır*.

Ara Özet

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu çocukluk çağında ilk ortaya çıkan en yaygın davranış bozukluğudur. DEHB'li çocuklar dikkat yoksunluğu, hiperaktivite ve itkisellik belirtileri gösterirler. En yaygın tıbbi tedavi, bir dopamin agonisti olan metilfenidattır. Aile ve ikiz çalışmaları bu bozuklukta kalıtımsal bileşene işaret etmişlerdir.

DEHB'nin belirtilerini azaltan metilfenidatın orta miktarları, prefrontal kortekstaki nöronların yanıt vermesini arttırır görünmektedir. Çoğu araştırmacılar DEHB'nin, prefrontal kortekstaki bu bölgeyi içeren beyin yapıları ağındaki anormalliklerden kaynaklandığına inanırlar.

Stres Bozuklukları

İtici uyaranlar insanların sağlığına zarar verebilirler. Bu zararlı etkilerin çoğu, uyaranların kendileri tarafından değil ama onlara olan tepkilerimizden dolayı meydana gelirler. Walter Cannon, seçkin bir yirminci yüzyıl fizyolojisti, stres terimini itici veya tehditkâr durumların algısının sebep olduğu fizyolojik tepkiye gönderme yapmak için kullanmaya başlamıştır. Olumsuz duygulara eşlik eden fizyolojik yanıtlar bizi, rakiplere gözdağı verme, onlarla savaşma veya tehlikeli durumlardan kaçmaya hazırlarlar. Cannon, dövüşme veya kaçmanın gerektirdiği yorucu çabalara bizi hazırlayan fizyolojik tepkilere gönderme yapmak için savaş-ya da-kaç yanıtı cümlesini sunmuştur. Normal olarak, bir hasıma blöf yaptığımızda veya onunla dövüştüğümüzde ya da tehlikeli bir durumdan kaçar kaçmaz, tehdit biter ve fizyolojik durumumuz normale dönebilir. Fizyolojik yanıtların, sağlığımız üzerinde kötü ve uzun süreli etkilerinin olabilmesi gerçeğine ilişkin yanıtlar, belirgin olmadıkça önemsizdir. Bununla birlikte, bazen tehditkâr durumlar, dönemsel olmaktan çok süreğendirler ve az-çok sürekli bir stres yanıtı üretirler. Post travmatik stres bozukluğu bölümünde göreceğimiz gibi, bazen tehditkâr durumlar o kadar şiddetlidirler ki aylar veya yıllar boyunca sürebilen yanıtları harekete geçirirler.

Stres Yanıtının Fizyolojisi

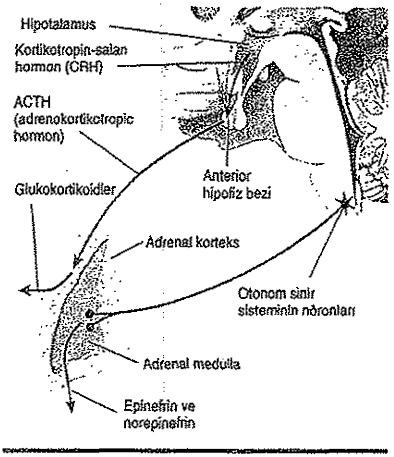
Bölüm 10'da gördüğümüz gibi, duygular davranışsal, irade dışı olan, içsalgı (endocrine) yanıtlarından oluşurlar. Son iki bileşen olan irade dışı ve içsalgı yanıtlarının, sağlık üzerinde ters etkileri olabilir (Tahmin ediyorum ki davranışsal bileşenler de olabilirler – örneğin, eğer bir kişi kendisinden daha güçlü ve büyük biriyle patır kütdür bir dövüşe giriyorsa,). Tehditkâr durumların genelde kuvvetli faaliyetleri gerekli kılması sebebiyle, onlara eşlik eden irade dışı ve içsalgı yanıtları katabolizmaya aitür. Yani, bedenin enerji kaynaklarını hareketlendirmeye yardım ederler. Otonom sinir sisteminin (autonomic nervous system) sempatik sinir kısmı etkindir ve adrenal salgı bezleri epinefrin, norepinefrin ve steroid stres

Stres: Hem stres yanıtına hem de stres etkenine gönderme yapabilen genel, belirsiz bir terim.

Savaş - ya da - kaç: Yanıtı bir tür dövüşmeye veya kaçmaya hazırlayan özgün yanıt; stresli durumların sağlık üzerindeki bazı zararlı etkilerden sorumlu olduğu düşünülmüştür.

ŞEKİL 16.4

Stres Hormonlarının Salgılanmasının Kontrolü: Diyagram, glukokortikoidlerin salgılanmasının adrenal korteks tarafından, katekolaminlerin adrenal medulla tarafından kontrolünü resmeder.



hormonları salgılarlar. Sempatik sinir faaliyetinin etkilerinin adrenal hormonlarınınkiyle benzer olması sebebiyle tartışmamı hormonal yanıtlarla sınırlayacağım.

Epinefrin, kaslarda depolanmış besinlerin yorucu faaliyetler için enerji sağlamaya müsait hale gelmelerine neden olarak glikoz metabolizmasını etkiler. Norepinefrinle birlikte, hormon aynı zamanda kalp çıkışını yükselterek kanın kaslardaki akışını artırır. Böylelikle, kan basıncı da artar ki bu durum uzun sürerse kalp ve damar hastalıklarının oluşmasına neden olur.

Bir stres hormonu olarak hizmet etmenin dışında norepinefrin (bildiğiniz gibi) beyinde sinir taşıyıcısı (neurotransmitter) olarak salgılanır. İtici uyaranlar tarafından üretilen davranışsal ve fizyolojik yanıtların bazıları, noradrenerjik nöronlarla aracılık eder görünmektedir. Örneğin, mikrodiyaliz çalışmaları, stresli durumların hipotalamusta, frontal kortekste ve yan bazal önbeyinde norepinefrin salınımını arttırdığını bulgulamıştır (Yokoo ve ark., 1990; Cenci ve ark., 1992). Tahminen, bu uyarılmış stres salınımı amigdala merkez çekirdeğinden NE-salgı nöronları içeren beyin sapı çekirdeği olan locus coeruleusa uzanan yol aracılığıyla kontrol edilir.

Diğer strese bağlı hormon, adrenal korteks tarafından salgılanan bir steroid olan *kortizoldür*. Kortizol glukokortikoid (glucocorticoid) olarak anılır çünkü glukoz metabolizmasında derin etkilere sahiptir. Buna ek olarak, glukokortikoidler proteini parçalama ve onu glukoza dönüştürmeye, yağların enerji için kullanılır hale gelmesine, kan basıncını arttırmaya, davranışsal olarak çabuk yanıt vermeye tahminen beyne etki ederek yardım ederler. Üreme bezlerinin luteinize edici hormona (LH) olan duyarlılıklarını azaltırlar, bu da cinsel steroid hormonlarının salgılanmasını durdurur. Aslında, Singer ve Zumoff (1992) erkek hastane sakinlerinin (doktorlar, hastalar değil) kandaki testosteron seviyesinin, takip etmek zorunda oldukları stresli çalışma vardiyası sebebiyle ciddi olarak durgun olduğunu bulgulamışlardır. Glukokortikoidler başka fizyolojik etkilere de sahiptirler. Bunlardan bazıları sadece yetersiz olarak anlaşılmıştır. Neredeyse bedendeki her hücre glukokortikoid reseptörleri içerir, bu da demektir ki bunlardan birkaçı bu hormonlardan etkilenmemiştir.

Glukokortikoidlerin salgılanması, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki (PVN) nöronlar tarafından kontrol edilir. PVN nöronları **kortikotropin salan hormon** (CRH) olarak adlandırılan bir peptit salgılarlar. Bu da ön hipofizi **adrenokortikotropik hormonu** (ACTH) salgılamak için uyarır. ACTH genel dolaşıma girer ve adrenal korteksi glukortikoidleri salgılaması için uyarır (Bkz. *Şekil 16.4.*).

CRH (daha önce CRF veya kortikotropin salan etmen olarak anılmış) aynı zamanda beyin içerisinde de salgılanır, burada bir nöromodülatör/sinir taşıyıcısı (neurotransmitter) olarak özellikle de periakduktal gri madde, locus coeruleus ve amigdala merkez çekirdeği gibi duygusal yanıtlarla ilişkili limbik sistem bölgelerinde hizmet verir. Beyine CRH enjekte edilmesiyle üretilen davranışsal etkiler itici durumlar tarafından üretilenlere benzerler; böylece stres yanıtının bazı ögeleri, beyindeki nöronların CRH salmasıyla üretilir gibi görünmektedir. Örneğin, CRH'ın intraserebroventriküler enjeksiyonu bir kobay faresinin geniş açık bir odanın merkezinde harcadığı zaman miktarını azaltır (Britton ve ark., 1982), klasik olarak koşullanmış korku yanıtının kazanımını fazlalaştırır (Cole ve ark., 1988) ve ani yüksek ses sayesinde ortaya çıkan irkilme yanıtını arttırır (Swerdlow ve ark., 1986). Diğer taraftan, CRH'ın antagonistinin intraserebroventriküler enjeksiyonu çeşitli stresli durumların neden olduğu anksiyeteyi *düşürür* (Kalin, Sherman ve Takahashi, 1988; Heinrichs ve ark. 1994; Skutella ve ark., 1994).

Glukokortikoid: Protein ve karbonhidrat metabolizmasında önemli olan adrenal korteksin grup hormonlarından biri, özellikle stres zamanlarında salgılanır.

Kortikotropin salan hormon (CRH): ACTH (adrenokortikotropik hormon) salgılamak için ön hipofizi uyaran hipotalamusa ait hormon

Adrenokortikotropik hormon (ACTH): CRH'a yanıt olarak ön hipofiz tarafından salınan bir hormon; adrenal korteksi glukokortikoidleri üretmek için uyarır.

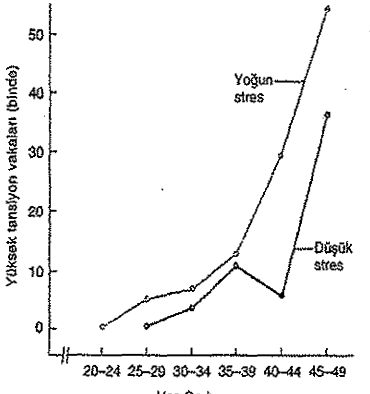
Glukokortikoidlerin salgılanması, stresli bir duruma bir hayvanın tepki vermesine yardım etmekten daha fazlasını yapar: Hayvanın hayatta kalmasına yardım eder. Eğer bir kobay faresinin adrenal salgı bezleri alındıysa, fare stresin etkilerine çok daha fazla duyarlı hale gelir. Aslında, normal bir farenin telaşa kapılmadan hallettiği stresli bir durum, adrenal salgı bezleri alınmış olanı öldürebilir –ve hekimler bilirler ki eğer ameliyatla adrenalin bezlerini aldırmış bir kişi stresli durumlara maruz bırakılırsa, ona glukokortikoidin ek miktarları verilmelidir (Tyrell ve Baxter, 1981).

Uzun Süreli Stresin Sağlık Üzerine Etkileri

Stresli durumlara maruz kalmış kişilerin üzerinde yapılan çalışmalarda bu kişilerin sağlık durumlarında bozulma bulgulanmıştır. Örneğin, uzun süreli strese açıkça maruz kalmış toplama kamplarından sağ kurtulanlar, yaşamın ilerleyen zamanlarında kendileriyle aynı yaştaki diğer kişilerden genellikle daha sağlıksızdırlar (Cohen, 1953). Kaza yaparak insanları yaralayan veya öldüren metro sürücülerinin birkaç ay sonra hastalıklara yakalanmaları ve acı çekmeleri daha olasıdır (Theorell ark., 1992). Hava trafiği denetmenleri, özellikle çarpışma tehlikesinin azami olduğu yoğun tesislerde çalışanları daha büyük oranda yüksek kan basıncı gösterirler, yaşlandıkça bu da daha kötüye gider (Cobb ve Rose, 1973) (Bkz. *Şekil 16.5.*). Ülser veya diyabetten zarar görmeleri daha olasıdır.

ŞEKİL 16.5

Stres ve Yüksek Tansiyon: Grafik, çeşitli yaş gruplarındaki hava trafiği denetimcilerinin yüksek stres ve düşük stres havaalanlarındaki yüksek tansiyon oranını gösteriyor.



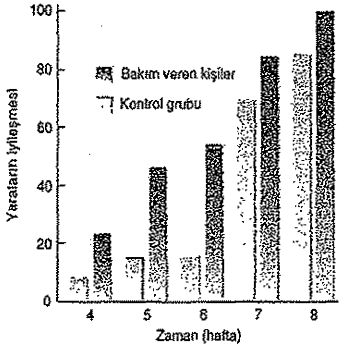
Kaynak: Cobb ve Rose, 1973.

Stres üzerine çalışmalarda bir öncü olan Hans Selye, stresin en zararlı etkilerinin glukokortikoidlerin uzayan salgılanmasıyla üretildiğini öne sürmüştür (Selye, 1976). Bununla birlikte glukokortikoidlerin kısa süreli etkileri gerekli ve yararlı iken, uzun süreli etkileri ise olumsuzdur. Bu etkiler artmış kan basıncı, kas dokusunda zedelenme, steroid diyabetler, kısırlık, büyümenin engellenmesi, iltihap yanıtlarının engellenmesi ve bağışıklık sisteminin durdurulmasını içerirler. Yüksek kan basıncı kalp krizlerine ve felce öncülük edebilir. Uzun süreli strese maruz kalan çocuklarda büyümenin yavaşlaması, onların tam boylarına ulaşmalarını önler. İltihap yanıtının engellenmesi, beden için bir yaradan sonra kendini iyileştirmesini daha güç hale getirir ve bağışıklık sisteminin durdurulması bir bireyi bulaşıcı hastalıklara karşı savunmasız kılar. Ateşli hastalıkları tedavi etmek için uzun süreli steroid denetimi sıklıkla bilişsel eksiklikler üretir ve hatta *steroid psikozuna* öncülük edebilir. Belirtileri; derin dikkat dağınıklığı, anksiyete, uykusuzluk, depresyon, sanrılar ve hezeyanları içerir (Lewis ve Smith, 1983; de Kloet, Joels ve Holsboer, 2005).

Stresin tedavi üzerindeki ters etkileri Kiecolt-Glaser ve ark. (1995) tarafından bir çalışmada ispatlanmıştır. Deneklerin ön kollarına punch biyopsi yaraları gerçekleştirmişlerdir. Bu tıbbi araştırmalarda sıklıkla kullanılan zararsız bir prosedürdür. Denekler, Alzheimer hastalığı olan yakınlarına uzun süreli bakım veren kişilerdir ve bu durumun yakınları üzerinde strese sebep olduğu bilinmektedir. Kontrol grubunda olanlar, deneklerle aşağı yukarı aynı yaş ve aile geliri olanlardan seçilmiştir. Araştırmacılar, bakım veren kişilerde yaraların iyileşmesinin anlamlı derecede daha uzun sürdüğünü (48.7 güne 39.3 gün) bulgulamışlardır (Bkz. *Şekil 16.6.*).

ŞEKİL 16.6

Stres ve Yaraların İyileşmesi: Grafik, biyopsinin gerçekleştirilmesinden sonra bir zaman fonksiyonu olarak, yaraların iyileştiği kontrol özneleri ve Alzheimer bakıcılarının yüzdesini gösteriyor.



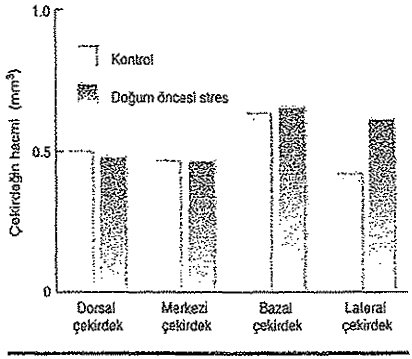
Uyarlanan kaynak: Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T. ve ark., *Lancet*, 1995, *346*, 1194-1196.

Stresin Beyin Üzerine Etkileri

Sapolsky ve meslektaşları, stresin epey ciddi uzun süreli etkilerinden biri olan beyin hasarını incelemişlerdir (Sapolsky, 1992,

ŞEKİL 16.7

Doğum öncesi Stres ve Amigdala: Grafik, kontrol fareleri ve doğum öncesi strese maruz kalan farelerde amigdala çekirdeklerinin hacimlerini gösteriyor.



Uyarlanan Kaynak: Salm, A. K., Pavelko, M., Krouse, E. M., Webster, W., Kraszpulski, M. ve Birkle, D. L. *Developmental Brain Research*, 2004, *148*, 159–167.

1995; McEwen ve Sapolsky, 1995). Bölüm 12'de öğrendiğiniz gibi, hipokampal oluşum öğrenme ve hafızada çok önemli bir rol oynar ve bulgular, yaşla birlikte meydana gelen hafıza yitimi nedenlerinden birinin, bu beyin yapısındaki, bozulma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hayvanlarla yapılan araştırmalar, glukokortikoidlere uzun süreli maruz kalmanın, hipokampal oluşumun CA1 alanında yerleşmiş olan nöronları yok ettiğini göstermiştir. Belki, yaşamları boyunca maruz kaldıkları stresli uyaranlar, sonraki yıllarda insanlar yaşlandıkça hafıza sorunları olasılığını arttırır. Aslında, Lupien ve ark. (1996), kandaki yüksek glukokortikoid seviyesi olan yaşlı insanların normal seviyelilere göre bir labirenti daha yavaş öğrendiklerini bulmuşlardır.

Brunson ve ark. (2005) erken yaşamdaki stresin ileride hipokampa ait normal işlevlerin bozulmasına yol açabildiğini onaylamışlardır. Doğumdan sonraki ilk hafta boyunca, araştırmacılar dişi kobay fareleri ve onların yeni doğmuş yavrularını sert zemin ve küçük miktarda yuvalama malzemesi olan bir kafese yerleştirmişlerdir. Hayvanlar 4 ila 5 aylıkken test edildiklerinde davranışları normaldir. Ancak 12 aylıkken test edildiklerinde, araştırmacılar Moris su labirentinde zayıflamış performans ile hipokampta uzun süreli kuvvetlendirme (potentiation) gelişiminde eksiklik gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda, hipokampta dendritik körelme bulmuşlardır. Bu da sinapsa ait esneklik ve uzamsal öğrenme zayıflamasından sorumlu olabilir.

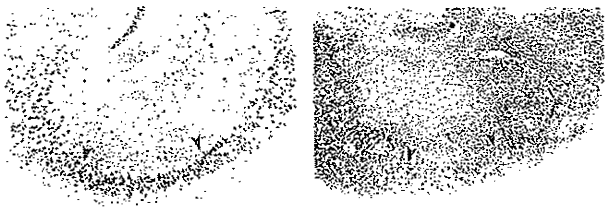
Salm ve ark. (2004), kısa dönem doğum öncesi stresinin beyin gelişimini etkileyebileceği ve hayvanların sonraki yaşam sürelerinde değişimlere yol açabileceğini bulgulamışlardır. Gebeliğin son haftası sırasında günde bir kez, gebe kobay farelerini kafeslerinden almışlar ve onlara küçük bir miktar arnık maden tuzu enjekte etmişlerdir –prosedür beş dakikadan daha kısa sürmüştür. Bu stres onların amigdala gelişimini başkalaştırmıştır. Araştırmacılar, *amigdala yan çekirdeğinin* yetişkin dönemde ölçülmüş hacminin doğum öncesi stresi sürmüş hayvanlarda yaklaşık olarak yüzde otuz büyüdüğünü bulmuşlardır (Bkz. *Şekil 16.7.*). Yakın zamandaki deneylerin gösterdiği gibi, doğum öncesi stres yeni bir çevrede endişeyi arttırmaktadır (Ward ark., 2000). Tahminen, amigdalanın artmış boyutu bu endişeye katkıda bulunmaktadır.

Fenoglio, Chen ve Baram'ın (2006) bir incelemesine göre yaşamın erken dönemi boyunca meydana gelen deneyimler, yetişkin dönemde stresli durumlara olan tepkiselliği azaltabilir. Fenoglio ve meslektaşları fare yavrularını kafeslerinden almış, onları 15 dakika ellerinde tutmuş ve onları kafeslerine geri koymuşlardır. Anneleri yavruları hemen yalamaya ve temizlemeye başlamıştır. Bu bakım davranışı, yavruların beyinlerindeki CRH salgılayan nöronların konumu olan amigdalanın merkez çekirdeği ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeğini içeren bir takım bölgeleri etkinleştirmiştir. Bu muamelenin sonucu stresli uyaranlara yanıt olan CRH salımında azalma olmuştur ki bu hormonal stres yanıtının ömür boyu azalışına yol açmıştır.

Uno ve ark. (1989), eğer uzun süreli stres yeterince yoğun olursa, genç primatlarda bile beyin hasarına yol açabileceğini bulmuşlardır. Araştırmacılar Kenya'daki bir primat merkezinde bulunan grimsi yeşil renkli ve siyah benekli Güney Afrika'da yaşayan bir maymun kolonisini incelemişlerdir. Bazı maymunların açıkça stresten öldüğünü bulgulamışlardır. Bu maymunlar hiyerarşik bir topluluğa sahipür ve hiyerarşinin tabanına yakın olan maymunlara, diğerleri tarafından sataşılır; böylece, neredeyse sürekli olarak strese maruz kalırlar (İnsanlar, bazı üyelerinde bir stres tepkisine neden olan sosyal yapılara sahip tek tür değildir). Ölmüş maymunlarda, kronik stresin belirtileri olan mide ülseri ve genişlemiş adrenal salgı bezleri vardır. Şekil 16.8'in gösterdiği gibi, hipokampal oluşumundaki CA1 alanındaki nöronlar tamamen yok olmuştur

ŞEKİL 16.8

Stresin Yol Açtığı Beyin Hasarı: Mikroskop görüntüsü fotoğrafları hipokampın bir uçtan bir uca kesillerini gösteriyor: (a) normal bir maymun ve (b) strese maruz kalan düşük sosyal statüdeki bir maymun. Genellikle büyük piramit biçimli hücrelerle dolu olan uçlar arasındaki bölgeleri karşılaştırın.



(a) (b)

Kaynak: Uno, H., Tarara, R., Else, J. G. ve ark. *Journal of Neuroscience*, 1989, 9, 1705–1711. *Journal of Neuroscience*'den izin alınarak basılmıştır.

(Bkz. *Şekil 16.8*). Şiddetli stres insanlarda da beyin hasarına yol açar görünmektedir. Jensen, Genefke ve Hyldebrandt (1982), işkenceye maruz kalmış insanların CT taramalarında beyin dejenerasyonunun kanıtlarını bulgulamışlardır.

Birkaç çalışma, kronik acının verdiği stresin, beyin ve bilişsel davranış üzerinde ters etkileri olduğunu doğrulamıştır. Akarian ve ark. (2004b), şiddetli kronik sırt ağrısının her yılının, beyin korteksindeki gri maddenin 1.3 cm^3'ünün kaybı ve arka ve yan prefrontal kortekste görülen azami düşüşler ile sonuçlandığını bulgulamışlardır. Buna ek olarak, Apkarian ve ark. (2004a) kronik sırt ağrısının bir görevdeki zayıf performansa öncülük ettiğini bulgulamışlardır ki bu da prefrontal korteksteki doku bozukluklarının etkilediğini göstermektedir.

Post-travmatik stres bozukluğu (PTSB): Aşırı tehlike ve stresli bir duruma maruz kalmanın neden olduğu psikolojik rahatsızlık. Belirtileri tekrarlayan rüyalar veya hatırlamaları içerir, sosyal faaliyetleri engelleyebilir ve umutsuzluk hissine yol açabilir.

Post-travmatik Stres Bozukluğu

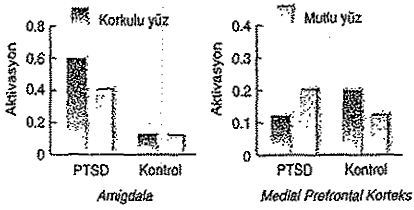
Trajik ve travmatik olayların sonrası, örneğin doğa felaketleri ve savaşlar gibi, genellikle stresli olaylar son bulduktan sonra, uzun süre devam eden psikolojik belirtileri içerir. *DSM-IV*'e göre, **post-travmatik stres bozukluğu**'na (PTSB) bir kişinin "güncel veya tehdit altında ölüm veya şiddetli yaralanma, kendi ya da başkalarının fiziksel bütünlüğünü tehdit eden olay veya olaylarla karşılaştığı, onlara tanıklık ettiği veya onları yaşadığı" bir durum yol açar. Bu olaylar "yoğun korku, savunmasızlık veya dehşet içeren" bir yanıtı tetiklerler. PTSB'nin gelişme olasılığı, eğer travmatik olay, saldırı, tecavüz veya savaş deneyimleri gibi diğer kişilerden gelen şiddet veya tehlike içeriyorsa artar (Yehuda ve LeDoux, 2007). Böylesi bir maruz kalmayla meydana gelen belirtiler tekrar eden rüyalar ya da olayın hatırlanması, travmatik olayın tekrarlandığı duyguları ("geriye dönüş"/flashback dönemleri) ve yoğun psikolojik acı içerirler. Bu rüyalar, hatırlamalar veya geriye dönüş dönemleri kişinin travmatik olay hakkında düşünmekten kaçınmasına öncülük edebilir. Bu da sıklıkla sosyal faaliyetlere ilginin azalması, başkalarından kopma hissi, duyguların bastırılması ve geleceğin kasvetli ve boş olduğu hissiyle sonuçlanır. Özgül psikolojik belirtiler uykuya dalma veya uykuda kalmada güçlük, sinirlilik, öfke patlamaları, konsantrasyon güçlüğü ile ani ses ve hareketlere abartı tepkileri içerir. Bu tanımın belirttiği gibi, PTSB olan kişiler zayıflamış akıl sağlığı



Amerikan savaş gazilerinin bir çoğu, arkadaşlarının kaybının yasını tutar ve çatışma sırasında deneyimlenen dehşetleri tekrar yaşarlar. Savaş deneyimleri ve diğer felaketler katılanların bazılarında post travmatik stres bozukluğu yaratabilir.

ŞEKİL 16.9

Amigdala ve Orta Prefrontal Korteksin PTSB'de Etkinleşmesi: Grafik, kontrol özneleri ve PTSB olan öznelerde mutlu veya korku dolu yüzlere bakmaya yanıt olarak amigdalanın ve orta prefrontal korteksin etkinleşmesini gösteriyor.



Uyarlanan kaynak: Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A. ve ark. *Archives of General Psychiatry*, 2005, *62*, 273–281.

işlevlerine sahiptirler. Aynı zamanda genel olarak fiziksel sağlıkları zayıf olmaya meyillidir. (Zayfert ve ark., 2002). Erkeklerin travmatik olaylara kadınlardan daha sık maruz kalmalarına karşın kadınların böylesi olaylara maruz kaldıktan sonra PTSB geliştirmeleri daha olasıdır (Fullerton ve ark., 2001).

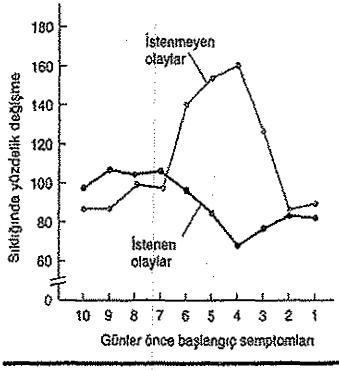
İkizler üzerine çalışmalardaki kanıtlar bir insanın PTSB geliştirmedeki yatkınlığında genetik etkenlerin rol oynadığını öne sürerler. Aslında, genetik etkenler yalnızca, travmatik olaylara maruz kaldıktan sonra PTSB geliştirme olasılığını etkilemezler. Aynı zamanda böyle bir olaya kişinin dahil olma olasılığını da etkilerler (Stein ve ark., 2002). Örneğin, sinirliliğe ve öfkeye karşı genetik yatkınlığı olan insanların saldırıya uğramaları ve riskli davranışa karşı bir yatkınlığı olanların ise kazalara karışmaları daha olasıdır.

Birkaç çalışma, bir takım belirli genleri PTSB geliştirmede olası risk etkenleri olarak tanımlamıştır. Bu genlerin birini zaten tanıyoruz. Bölüm 15'te gördüğümüz gibi, 5-HT taşıyıcı (5-HTT) geni için olan düzenleyicinin kısa alelinin varlığı strese olan duyarlılıkta artış ile depresyon ve anksiyete bozukluğu oluş sıklığında artış meydana getirir. Kilpatrick ve ark. (2007) 2004 kasırga mevsimi boyunca Florida'da yaşamış olan insanları incelemişlerdir. PTSB (kasırgaya yüksek oranda maruz kalma ve düşük sosyal destek) riski altında olan insanlarda, kısa alelin varlığının PTSB oluş sıklığının yüzde 450 artışıyla bağlantılı olduğunu bulgulamışlardır.

Birkaç çalışma, PTSB olan insanların duygusal tepkilerinden amigdalanın sorumlu olduğuna ve PTSB olmayan kişilerde ise bu tepkilerde amigdalanın faaliyetini engelleyerek prefrontal korteksin rol oynadığına dair kanıt bulgulanmıştır (Rauch, Shin ve Phelps, 2006). Örneğin, Shin ve ark. (2005) tarafından yapılan bir işlevsel görüntüleme çalışması, korku dolu ifadeleri olan yüz resimleri gösterildiğinde, PTSB olan kişilerin olmayanlara göre azami amigdala etkinleşmesi ve hafif prefrontal korteks etkinleşmesi gösterdiklerini bulgulamışlardır. Aslında, PTSB olan insanların belirtileri amigdala etkinleşmesiyle pozitif olarak, orta prefrontal korteksin etkinleşmesiyle negatif olarak bağdaşıktır (Bkz. *Şekil 16.9.*).

ŞEKİL 16.10

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Hassasiyette Arzu Edilen ve Edilmeyen Olayların Rolü: Grafik, üst solunum yolu enfeksiyonları belirtilerinin başlangıcından önceki 10 günlük dönem boyunca arzu edilen ve edilmeyen olayların sıklığındaki ortalama yüzde değişimini gösteriyor.



Kaynak: Stone, A. A., Reed, B. R., ve Neale, J. M. *Journal of Human Stress*, 1987, *13*, 70–74.

Stres ve Bulaşıcı Hastalıklar

Gördüğümüz gibi, uzun süreli stres birinin sağlığına zarar verebilir ve hatta beyin hasarıyla sonuçlanabilir. Bu etkilerin en önemli nedeni, glukokortikoidlerin yükselmiş seviyeleridir. Ancak epinefrin ve norepinefrinin yol açtığı yüksek kan basıncı da katkı sağlayıcı bir rol oynar. Buna ek olarak, stres yanıtı, bizi virüslerin, mikropların, mantar ve diğer parazit çeşitlerinin saldırısından koruyan bağışıklık sisteminin işlevlerini zayıflatır.

Bağışıklık sistemi, bedenin en karmaşık sistemlerinden biridir. İşlevi bizi mikrop kapmaktan korumaktır ve bulaşıcı organizmalar evrim süreci boyunca sinsi hileler geliştirmiş oldukları için bizim bağışıklık sistemimiz de kendi sinsi hilelerini geliştirmiştir. Bağışıklık sistemi kemik iliğinde ve timüs bezinde oluşan beyaz kan hücrelerinden ürer. Hücrelerin bazıları kan ve lenf bezi sistemi boyunca dolaşırlar; diğerleri tek bir yerde daimi olarak bulunurlar.

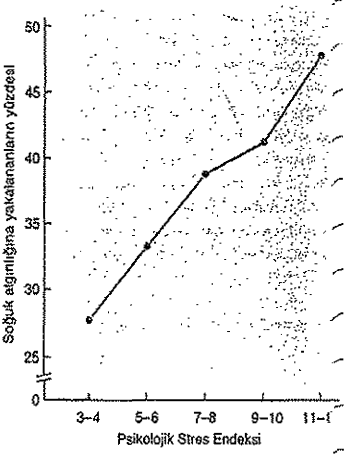
Bulaşıcı mikroorganizmaların yüzeylerinde antijen olarak adlandırılan tek protein vardır. Bu proteinler bağışıklık sistemine kendilerini tanımlayarak istilacının kartviziti olarak hizmet ederler. Mikroorganizmalara maruz kalma süresince, bağışıklık sistemi bu proteinleri tanımayı öğrenir. (Bu öğrenmenin yer almasını sağlayan mekanizmayı açıklamaya çalışmayacağım.) Bu öğrenmenin sonucu, özel antikorlar –antijenleri tanıyan ve istilacı mikroorganizmaları öldürmeye yardım eden proteinler– üreten belirli hücre hatlarının gelişmesidir.

Çoğunlukla evli bir kişi öldüğünde, eşi sıklıkla bir enfeksiyondan kısa süre sonra ölür. Aslında, bir kişinin hayatında stres yaratan olayların geniş bir çeşidi hastalığa olan hassasiyeti artırabilir. Örneğin, Glaser ve ark. (1987) üp öğrencilerinin akut enfeksiyonlara yakalanma ve final sınavları süresince bağışıklık sisteminin zayıfladığını saptamışlardır.

Stone, Reed ve Neale (1987) stresli olayların insanların günlük yaşamlarında onları üst solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlaşıp yatkınlaşmadığını deneysel olarak araştırmışlardır. Eğer bir kişi böylesi bir hastalığa neden olabilen bir mikroorganizmaya maruz kalıyorsa, belirtiler birkaç gün ortaya çıkmaz; bu, maruz kalma ve mevcut hastalık işaretleri arasında bir kuluçka dönemi var demektir. Bunun için yazarlar şöyle mantık yürütmüşlerdir: Eğer stresli olaylar bağışıklık sistemini durduruyorsa, strese maruz kalmış birinde stresten birkaç gün sonra solunum enfeksiyonların görülme olasılığı yüksektir. Hipotezlerini test etmek için, gönüllülerden yaşamlarındaki 12 haftalık dönemde arzu edilen ve edilmeyen olayların günlük kaydını tutmalarını istemişlerdir. Gönüllüler aynı zamanda en ufak bir rahatsızlık ya da hastalık belirtisinin de günlük kaydını tutmuşlardır.

ŞEKİL 16.11

Nezle ve Psikolojik Stres: Grafik psikolojik stresin göstergesinin bir fonksiyonu olarak, nezleli öznelerin yüzdelerini gösteriyor.



Uyarlanan kaynak: Cohen, S., Tyrrell, D. A. J. ve Smith, A. P. *New England Journal of Medicine*, 1991, 325, 606–612.

Sonuçlar öngörüldüğü gibi olmuştur: 3-5 günlük dönem boyunca üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerini göstermeden hemen önce, kişiler yaşamlarında artmış sayıda arzu edilmeyen olay ve azalmış sayıda arzu edilen olay deneyimlemişlerdir. (Bkz. *Şekil 16.10*) Stone ve ark. (1987) etkiye, burun, ağız, boğaz ve ciğerlerin de dahil olduğu mukoza zarları hücreleri tarafından üretilen özgül bir antikorun oluşturulmasındaki azalmanın neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu antikor, IgA (immunoglobulin A), ağza ya da buruna giren bulaşıcı mikroorganizmalara karşı ilk savunmacı olarak hizmet eder. IgA'nın ruh haliyle ilişkili olduğunu bulgulamışlardır; bir özne mutsuz veya morali bozuk olduğunda, IgA seviyeleri normalden düşüktür. Sonuçlar, arzu edilmeyen olaylardan kaynaklanan stresin, IgA'nın üretimini durdurarak, üst solunum yolu enfeksiyonları olasılığında bir yükselmeye öncülük ettiğini öne sürmektedirler.

Stone ve meslektaşlarının araştırmasının sonucu Cohen, Tyrrell ve Smith (1991) tarafından yapılmış bir deney tarafından doğrulanmıştır. Araştırmacılar, nezle virüsleri içeren burun damlalarının verildiği öznelerin, geçen yıl boyunca stresli deneyimler bildirmişlerse ve tehdit edilmişlerse, kontrol dışı veya bozguna uğramış hissettiklerini söylemişlerse, nezle olma olasılıkları çok daha fazla olmuştur (Bkz. *Şekil 16.11.*).

Antijen: Bir mikroorganizmada bir protein bulunur ve bu mikroorganizma, bağışıklık sistemi tarafından bir işgalci/saldırgan olarak tanınmaktadır

Antikor: Bir protein üreten immün sistemin bir hücresidir ve antikor işgalci olarak varolan mikro organizmları tanır.

Ara Özet

Stres Bozuklukları

İnsanların itici uyaranlara olan duygusal tepkileri sağlıklarına zarar verebilir. Cannon'un savaş-ya da-kaç yanıtı olarak adlandırdığı stres yanıtı tehdidkâr uyaranlara kısa süreli bir yanıt olarak yararlıdır ancak uzun sürede zararlıdır. Bu yanıt özerk sinir sisteminin sempatik sinir dalının etkinliğinde artma ve adrenal salgı bezi tarafından salgılanan hormonlarda artış içerir: Epinefrin, norepinefrin ve glukokortikoidler.

Ön hipofiz bezi tarafından ACTH salgılanmasını uyaran kortikotropin salan hormon aynı zamanda beyinde salgılaeır, orada stresli durumlara verilen duygusal yanıtların bazıları ortaya çıkarlar.

Artan *epinefrin* ve *norepinefrin* seviyelerinin kan basıncını yükseltmesine karşın, sağlığa gelen zararın çoğu glukokortikoidlerden gelir. Bu hormonların yüksek seviyelerine uzun süre maruz kalma kan basıncını arttırabilir, kas dokusuna hasar verebilir, kısırlığa öncülük edebilir, büyümeyi engelleyebilir, iltihap yanıtını engelleyebilir, bağışıklık sistemini durdurabilir. Aynı zamanda hipokampa zarar verebilir. Doğum öncesi ya da doğum sonrası erken dönem boyunca strese maruz kalma beyin gelişimi ve davranışını etkileyebildiği kadar hipokampın işlevlerini zayıflatabilir ve amigdalanın boyutunu arttırabilir. Bu değişimler hayvanları stresli durumlara daha fazla tepki vermeye yatkınlaştırır gibi görünmektedirler. İnsanlarda, kronik ağrının stresi özellikle prefrontal kortekste olmak üzere serebral gri madde kaybına yol açabilir. Bu, prefrontal kortekste ilişkili davranışlarda eksikliklere eşlik eder.

Aşırı strese maruz kalma aynı zamanda uzun ömürlü etkilere sahiptir: post travmatik stres bozukluğunun gelişimine öncülük edebilir. Bu bozukluk, hafıza eksiklikleri, kalitesiz sağlık ve hipokampın boyutunda azalmayla bağdaşıktır. İkiz çalışmalar PTSB'ye hassasiyette kalıtımsal bir bileşene işaret ederler. Şiddetli stresi takiben PTSB gelişimine dirençli insanların prefrontal korteksi amigdalayı engeller gibi görünmektedir. PTSB olan insanlarda prefrontal korteks düşük etkinlikte görünür.

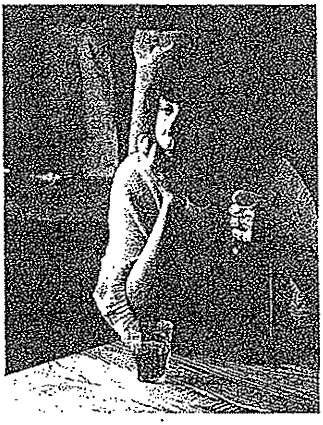
Bağışıklık sistemi, kemik iliği veya timüs bezinde gelişen beyaz kan hücrelerinden oluşur. Antijenleri –bulaşıcı mikroorganizmaların yüzeyinde mevcut olan tek proteinler– tanıyan antikorlar üretirler. Bu antijenlerin tanınması işgalcilere karşı bir saldırıyı tetikler. Stresli durumların geniş bir çeşidinin insanların bağışıklık sistemini durdurduğu ve bulaşıcı hastalıklara hassasiyetlerini arttırdığı gösterilmiştir.

Düşündüren Sorular

Araştırmacılar glukokortikoidlerin bağışıklık sistemini durdurması olayına şaşırmışlardır. Bağışıklık sistemimizin tehlike ve stres zamanlarında durdurulması durumunun herhangi bir olası faydası olduğunu düşünebilir misiniz?

Madde Kötüye Kullanım Bozuklukları

Madde bağımlılığı türümüze ciddi bir sorun yaratmaktadır. En eski maddelerimizden biri olan alkolün kötüye kullanımının neden olduğu feci etkileri göz önünde bulundurun: Araba kazaları, cenine ait alkol sendromu, karaciğer sirozu, Korsakof sendromu, kalp krizi oranında artış, beyin kanaması oranında artış. Sigara kullanma (nikotin bağımlılığı) akciğer kanseri, kalp krizi ve felçten ölme şansını azami ölçüde arttırır: Sigara kullanan kadınlar daha küçük, daha az sağlıklı bebekler dünyaya getirirler. Kokain bağımlılığı psikotik davranış, beyin hasarı ve aşırı dozdan ölüme neden olabilir; kârlı ve yasa dışı borsa çekişmesi çevreye korku verir, politik ve hukuk düzenlerini yıkar ve şiddet birçok insanın ölümüne yol açar. "Tasarım ilaçlarının" kullanımı, sentetik opiat aldıktan sonra Parkinson hastalığına yakalandıklarında bunun nörotoksinle lekelenmiş olduğunu keşfeden birkaç kişi gibi kullanıcıları test edilmemiş ve genellikle bulaşıcı maddelerin bilinmeyen tehlikelerine maruz bırakır. Maddelerini damardan alan bağımlılar, ciddi şekilde AIDS, hepatit veya diğer bulaşıcı hastalıklara yakalanma riski altındadırlar. Bu maddelerin kullanımı bu kadar fazla insana neden çekici gelmektedir?



Aşerme ve depreşme madde kötüye kullanımının önemli özellikleridir.

Cevap, Bölüm 12'de pekiştirme fizyolojisi hakkında öğrendiklerinizden tahmin edebileceğiniz gibi, bütün bu maddeler pozitif pekiştirmeden sorumlu olan beyin mekanizmalarını uyarır olacaktır. Buna ek olarak, çoğu aynı zamanda haz vermeyen hisleri azaltır ya da ortadan kaldırır ki bu hislerden bazıları maddelerin kendileri tarafından meydana getirilir. Uzun sürede gerçekleşenlere göre bu maddelerin ani sonuçları, daha güçlüdür, kötü şeyler olacaktır.

Bağımlılık Nedir?

Bağımlılık terimi Latince *addicere*, "mahkûm olmak" kelimesinden türemiştir. Bir maddeye bağımlı olan biri, bir bakıma, istek dışı bir esaret dönemine mahkûmdur, maddeye bağımlılığının taleplerini yerine getirmek zorundadır.

Küçük Bir Arka Plan

Uzun zaman önce, insanlar doğada bulunan çoğu maddenin –öncelikle bitkilerin yaprakları, tohumları ve kökleri ama aynı zamanda bazı hayvan ürünlerinin- tıbbi nitelikleri olduğunu keşfetmişlerdir. Enfeksiyonları önleyemeye yardımcı olan, şifa veren, mide fesadını yatıştıran, ağrıyı hafifleten veya gece uyumayı sağlayan otlar keşfetmişlerdir. Ayrıca "eğlence maddeleri" bulmuşlardır: yenildiğinde, içildiğinde ya da dumanı çekildiğinde zevk verici etkiler üreten maddeler. En evrensel ve belki de atalarımızın keşfettiği ilk eğlence maddesi etil alkoldür. Maya sporları her yerde mevcuttur. Bu mikroorganizmalar şeker çözeltileri ile beslenebilirler ve bir yan ürün olarak alkol üretebilirler. Şüphesiz, dünyanın çoğu farklı bölgesindeki insanlar, meyve kabının dibinde birikmiş meyve suyu gibi bir süredir kendi haline bırakılmış sıvıları içmenin keyifli etkilerini keşfetmişlerdir. Meyve suyu, bakteri faaliyeti nedeniyle ekşimiş ya da kötü bir tada sahip olmuş olabilir, fakat alkolün etkileri insanları denemeye cesaretlendirmiştir. Bu da geniş bir mayalanmış içki çeşidinin gelişimine öncülük etmiştir. *Tablo 16.1* en önemli bağımlılık yapan maddeleri ve etki alanlarını göstermektedir.

Pozitif Pekiştirme

Bağımlılığa öncülük eden maddeler önce kişilerin davranışlarını pekiştirir. Bölüm 12'de gördüğümüz gibi, pozitif pekiştirme bazı uyaranların, kendilerinden önce gelen davranışlar üzerindeki etkisine gönderme yapar. Eğer, belirli bir durumda, bir davranış düzenli olarak iştah açıcı bir uyaran (organizmanın yaklaşmaya meyil ettiği bir uyaran) tarafından izlenirse, davranış bu durumda daha sık yapılacaktır.

Madde Kötüye Kullanımındaki Rolü: Güçlendiren bir uyaranın etkisi, bir yanıtın meydana gelmesinin ardı sıra olursa azamidir. Eğer güçlendiren uyaran ertelenmişse, etkisi az olur. Bu olayın nedeni edimsel koşullama işlevini incelerken bulunmuştur: Kendi davranışımızın sonuçları hakkında bilgi edinme. Normal olarak, nedenler ve sonuçlar zaman içerisinde yakından ilişkilidirler; bir şey yaparız ve bir şey olur, iyi veya kötü. Eylemlerin sonuçları bize, bu eylemi tekrar edip etmeyeceğimizi ve bir yanıtı birkaç saniye sonra takip eden olayların tahminen ortaya çıkmadığını öğretir.

Logan (1965) tarafından yapılan bir deney, pekiştirmenin dolaysızlığının önemini örneklendirir. Logan, iki koridora götüren tek bir geçidin bulunduğu basit bir labirent içinden koşmak için aç fareleri eğitmiştir. Bir koridorun sonunda fareler küçük bir parça yiyecek bulacaklardır. Diğer koridorun sonunda, daha çok yiyecek

TABLO 16.1 Bağımlılık Yapan Maddeler

Madde	Etki Alanı
Etil alkol	NMDA reseptörü (dolaylı antagonist); $GABA_A$ Reseptörü (dolaylı agonist)
Uyku hapı (barbiturates)	$GABA_A$ reseptörü (dolaylı agonist)
Sakinleştiriciler (benzodiazepines)	$GABA_A$ reseptörü (dolaylı agonist)
Kanabis (marijuana)	CB_1 kanabinoid reseptörü (agonist)
Nikotin	Nikotin ACh reseptörü (agonist)
Opiatlar (eroin, morfin, etc.)	μ ve δ opiat reseptörü (agonist)
Fensiklidin (PCP) ve ketamin	NMDA reseptörü (dolaylı antagonist)
Kokain	Dopaminin (ve serotonin ve norepinefrinin) geri alımını bloke eder
Amfetamin	Dopamin salınmasına neden olur (dopamin taşıyıcılarını geri işleterek)

Uyarlanan Kaynak: Hyman, S. E., ve Malenka, R. C. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2001, 2, 695–703.

bir süre bekledikten sonra hayvanlara verilecektir. En akıllıca strateji ikinci koridora girmek ve daha çok miktarda alınacak yiyeceği beklemek olmasına karşın, fareler derhal teslim edilen küçük miktarlı yiyeceği almayı seçmişlerdir. Pekiştirmenin dolaysızlığı niceliğin üstünde öncelik almıştır.

Bu olgu, neden en çok bağımlılık yapan maddelerin hemen etki edenler olduğunu açıklamaktadır. Bölüm 4'te gördüğümüz gibi, madde kullanıcılarının eroini, morfine tercih etmelerinin sebebi eroinin *farklı* bir etkisi olmasından değil, daha *çabuk* etki etmesinden kaynaklanmaktadır. Aslında, eroin beyine ulaşır ulaşmaz morfine dönüşür. Fakat eroinin yağda daha hızlı çözünür olması sebebiyle, beyin bariyerini kan yoluyla daha hızlı geçer. Beyindeki etkileri morfininkilerden daha erken hissedilir. En kuvvetli pekiştirme, maddelerin pekiştirme mekanizmasının etkinliğinde ani değişimler meydana getirdiklerinde oluşur; yavaş değişimler çok daha az pekiştiricidir. Bağımlılık yapıcı madde alan bir kişi hızlı etki eden bir madde tarafından gerçekleşen ani bir "hücumun" peşinden koşar (Daha sonra göreceğimiz gibi, opiat bağımlılığı için metadon kullanımı ve tütün bağımlılığı için nikotin bantlarının kullanılmasında bu olgu esas alınır.).

Sinirsel Mekanizmalar

Bölüm 12'de gördüğümüz gibi, şimdiye kadar incelenmiş bütün doğal pekiştiriciler (aç bir hayvan için yiyecek, susamış olanı için su veya cinsel temas gibi) ortak tek bir fizyolojik etkiye sahiptirler: Nucleus accumbens bölgesinde dopamin salınmasına yol açarlar (White, 1996). Bu etki pekiştiren uyaranların *tek* etkisi değildir ve itici uyaranlar bile dopamin salgılanmasını tetikleyebilirler (Salamone, 1992). Fakat pekiştirmenin sinirsel temelini henüz anlamamış olsak bile, dopamin salınması pozitif pekiştirmenin yerleşmesi için *gerekli* (ama *yeterli* değil) bir koşul olarak görünür.

Bağımlılık yapan maddeler –amfetamin, kokain, opiatlar, nikotin, alkol, PCP ve kanabis- mikrodiyalizle ölçüldüğü kadarıyla nucleus accumbens içinde dopamin salınmasını tetiklerler (Di Chiara, 1995). Farklı maddeler dopamin salınmasını çeşitli yollarla uyarırlar. Belirli maddelerin mezolimbik dopaminerjik sistemle etkileştiği yolların detayları daha sonra anlatılacaktır.

Bağımlılık yapan maddelerin pekiştirici özelliklerinin doğal pekiştiriciler gibi beynin aynı mekanizmalarıyla alakalı olması durumu, bu maddelerin, normalde çevremize uyum sağlamamıza yardım eden beyin mekanizmalarını "gasp ettiğine" işaret eder. Öyle görünüyor ki bağımlılık süreci mezolimbik dopaminerjik sistemde başlıyor ve sonra bu nöronlardan giriş alan diğer beyin bölgelerinde uzun süreli değişikler yaratıyor (Kauer ve Malenka, 2007). İlk değişiklikler ventral tegmental alanda (VTA) (orta beyindeki ön tavan bölgesinde) yerleşiyor gibi görünür. Saal ve ark. (2003) çeşitli bağımlılık yapan maddelerin (kokain, amfetamin, morfin, alkol ve nikotini kapsar) yalnız uygulanmasının farelerde VTA içindeki dopaminerjik nöronlar üzerindeki uyarıcı sinapsların dayanıklılığını arttırdığını bulguladılar.

Bu değişikliklerin bir sonucu olarak, VTA'dan dopaminerjik giriş alan ventral striatum içinde yer alan nucleus accumbens dâhil çeşitli bölgelerde artan etkinlik görülür. Bağımlılığı niteleyen kompulsif davranışlardan sorumlu sonraki değişiklikler yalnızca bağımlılık yapan bir maddenin sürekli kullanımından sonra oluşurlar. Bu değişikliklerin en önemlisi dorsal striatum içerisinde meydana gelir gibi görünür: Kuyruklu nucleus ve putamende. Bölüm 12'de görüldü ki bazal ganglion (dorsal striatumu içeren) edimsel koşullamada kritik bir rol oynar –ve bağımlılık süreci tam da bununla alakalıdır. Aslında, Volkow ve ark. (2006) tarafından yapılan bir işlevsel görüntüleme çalışması, kokain bağımlısı kişilerin kokain içenleri bir videoda seyrettiklerinde dorsal striatum bölgesinde dopamin salınmasında bir artış görüldüğünü bulgulamıştır. Bu sonuçlar, Volkow ve arkadaşlarının (2002) iştah açan bir yiyeceği koklayan, ona bakan ve ondan küçücük bir tat alan aç insanların çalışmasında gördükleriyle benzerdirler.

Negatif Pekiştirme

Birinin kafasını duvara vurma sebebi olarak "durduğumda öyle iyi hissetmiyor ki." dediği eski şakayı muhtemelen duymuşsunuzdur. Tabi ki şaka komik (daha çok, hafifçe

gülümsetiyor) çünkü biliyoruz ki kimse böyle davranmayacak olsa da kafamızı duvara vurmayı kesmek kesinlikle devam etmekten daha iyidir. Eğer biri başımıza vurmaya başladıysa ve biz onu durdurmak için bir şey yapabildiysek, yapığımız her ne olursa olsun elbette pekiştirilecektir.

İtici bir uyaranı kesen (azaltan) bir davranış pekişecektir. Bu olgu negatif pekiştirme olarak bilinir ve faydası apaçıktır. Örneğin, sıradaki senaryoyu değerlendirin: Kiralık bir evde kalan bir kadın, kaloriferden çıkan hoş olmayan cırtlak gürültü yüzünden uyuyamıyor. Gürültünün kaynağını anlamak için bodrum katına iniyor ve sonuç olarak yakıt deposunun kenarına bir tekme atıyor. Gürültü kesiliyor. Bir sonraki kalorifer gürültüsünde, hemen bodruma iniyor ve yakıt deposunun kenarına tekme atıyor. Hoş olmayan ses (itici uyaran), kadın yakıt deposunun yanını tekmelediğinde (yanıt) duruyor, böylece yanıt pekişmiş oluyor.

Bazı maddeleri kullananlar fiziksel olarak maddeye bağımlı hale geliyorlar; yani, *tolerans* ve *yoksunluk belirtileri* gösteriyorlar. Bölüm 4'te gördüğümüz gibi, tolerans, bir maddenin devamlı kullanımından ileri gelen azalmış duyarlılıktır; bir kullanıcı maddenin etkili olması için hep daha fazla miktarlar almak zorundadır. Bir kez kişi tolerans geliştirmeye yetecek kadar süreğen opiat aldığında, bu kişi maddeyi almayı bıraktığında *yoksunluk belirtilerinden* acı çekecektir. Yoksunluk belirtileri öncelikle maddenin kendisinin etkilerinin tam karşıtıdır. Eroinin etkileri –aşırı neşe (euphoria), kabızlık ve gevşeme- aşırı huzursuzluk (dysphoria), kramp ve ishal ve ajitasyon olan yoksunluk belirtilerine öncülük eder.

Çoğu araştırmacı toleransın, bedenin eroin zehirlenmesinin olağandışı koşulunun bedelini ödeme teşebbüsüyle üretildiğine inanır. Uyuşturucu madde beyindeki normal homeostatik mekanizmayı aksatır ve tepki olarak bu mekanizmalar kısmen rahatsızlığı telafi etmek için maddeninkilere karşıt etkiler üretmeye başlarlar. Bu telafi mekanizmaları sebebiyle, kullanıcı maddeyi ilk almaya başladığı zamanki etkileri elde etmek için eroinin aldığı miktarını artırmak zorundadır. Bu mekanizmalar aynı zamanda, yoksunluk belirtilerinden sorumludurlar: Kişi uyuşturucu madde almayı bıraktığında, maddenin rakipsiz etkisi ve bu etkiye karşı dengeleyici mekanizmaları oluşturulur.

Pozitif pekiştirme madde almayı ilk kışkırtan etken gibi görünmesine karşın, yoksunluk etkilerinin azalması birinin madde bağımlılığını sürdürmesinde kesinlikle önemli bir rol oynar. Yoksunluk belirtileri hoş değildirler fakat kişi madde alır almaz, bu etkiler negatif pekiştirme üreterek giderilir.

Negatif pekiştirme de bazı koşullar altında madde bağımlılığı edinmeyi açıklayabilir. Eğer bir kişi bazı keyif vermeyen hislerden dolayı ıstırap duyuyorsa ve bu hisleri yok eden bir uyuşturucu madde alıyorsa, kişinin madde-alım davranışı muhtemelen pekişmiştir. Örneğin, alkol kaygı hislerini dindirir. Eğer bir adam kendini kaygı uyandıran bir durumda bulursa, bir ya da iki içki içmenin kendisini daha iyi hissettirdiğini keşfedebilir. Aslında, insanlar sıklıkla bu etkiyi önceden tahmin eder ve durum gerçekten oluşmadan önce içmeye başlarlar.

Aşerme ve Depreşme

Neden madde bağımlıları uyuşturuculara karşı aşererler? Neden bu aşerme uzun bir perhiz (abstinence) döneminden sonra bile oluşur? Aylar ya da yıllar boyunca bağımlılık yapan bir madde almamayı başardıktan sonra bile, eski madde bağımlısı bazen onu depreşmeye götüren yoğun bir aşerme deneyimleyebilir. Uzun süre madde almak, kişinin depreşme olasılığını artırmakta, beyinde uzun süreli değişiklikler üretmektedir. Bu süreci anlamak, ilk ve son kez madde bağımlılığını bırakmak isteyenlere yardımcı olacak tedavileri düzenlemek için klinisyenlere yardım edecektir.

Aşermenin laboratuvar hayvanlarında incelendiği yollardan biri, uyuşturucu madde arayışının *tekrar yineleme modeli* aracılığıyladır. Hayvanlar önce bir yanıt vermek üzere eğitilmiş (örn. Kola basma) ve bu, kokain gibi bir maddenin enjeksiyonlarıyla

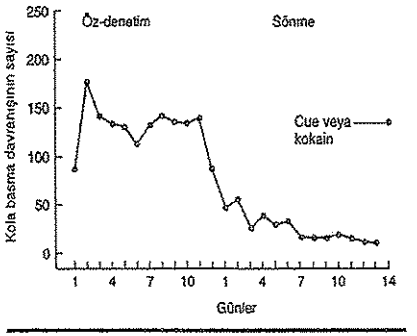
Negatif pekiştirme: İtici bir uyaranın giderilmesi ya da azalmasının belirli bir yanıta bağlı olması ile bu yanıtın sıklığının beklenen artışı.

Tolerans: Uyuşturucu maddelerin artan yüksek dozlarının belirli bir etkiyi elde etmek için alınması durumu: Beden alınan maddenin etkisine karşıt olarak telafi mekanizmaları üretir. Bu yüzden aynı etkiyi elde edebilmek için daha fazla madde alınır.

Yoksunluk belirtileri: Bir madde tarafından üretilmiş olanlara, madde artık alınmadığında, gözlenen karşıt belirtiler; telafi mekanizmalarının varlığı neden olur.

ŞEKİL 16.12

Yenileme Süreci, Aşermenin Bir Ölçümü: Grafik, kendine-uygulama dönemi boyunca bağımlılık yapan bir maddenin enjeksiyonlarıyla kola basma davranışının edinilmesini ve madde artık uygulanmadığında kola basma davranışının söndüğünü gösteriyor. "Serbest" bir madde vuruşu veya maddeyle ilişkili bir işaretin edinilme sırasında gösterilmesi yanıt vermenin yenilenmesine neden olacaktır.



Uyarlanan kaynak: Kalivas, P. W., Peters, J. ve Knackstedt, L. *Molecular Interventions*, 2006, 6, 339–344.

pekiştirilmiştir. Sonra, maddeye karşı oluşan tepki, maddenin tersine etki eden tuzlu çözelti enjeksiyonlarıyla söndürülmüştür. Bir kere hayvan yanıt vermeyi bırakmış, araştırıcı "serbest" madde ya da maddeyle bağdaştırılan bir uyaran içeren enjeksiyon yapmıştır. Bu uyaranlara yanıt olarak, hayvanlar kola yeniden basmaya başlamışlardır (Kalivas, Peters ve Knackstedt, 2006). Büyük olasılıkla, bu tür depreşme (önceden söndürülmüş bir yanıtın yeniden ortaya çıkması) eski bir bağımlılıda madde arama davranışını harekete geçiren aşerme için iyi bir modeldir (Bkz. *Şekil 16.12.*).

Şaşırtıcı olmayan, depreşmelerin dopaminerjik nöronların mezolimbik sistemindeki etkinleşmeyle ilişkili olmasıdır. Eğer nucleus accumbens, maddenin direk enjeksiyonuyla engellendiyse bu sinirsel faaliyeti bloke eder, "serbest" bir kokain vuruşu sonucunda fareler, yanıtın yenilenmesinde başarısız olur (Grimm ve See, 2000; McFarland ve Kalivas, 2001).

İnsanlardaki işlevsel görüntüleme çalışmaları, madde (kokain, eroin ve nikotin dâhil) kötüye kullanımlarının veya onlarla ilintili işaretlerin beynin bir takım bölgelerini etkinleştirdiğini göstermiştir. En sık etkinleşen ACC ve orbitofrontal korteksin (OFC) dahil olduğu kortekse ait bölgeler, en az sıklıkta etkinleşen insula ve dorsolateral prefrontal kortekstir (Goldstein ve Volkow, 2002; Daglish ark., 2003; Brody ve ark. 2004; Myrick ark., 2004; Wang ark., 2007). Örneğin, Myrick ve ark. (2004) alkolden bir yudumun ve alkolle ilişkili resimler görmenin alkolik öznelerde aşermeyi arttırdığını fakat kontrol öznelerinde (sosyal içiciler) arttırmadığını bulmuşlardır. NAC, ACC, VTA ve insula alkolik öznelerde etkinleşmiş, ancak sadece ACC kontrol öznelerinde etkinleşmiştir (Bkz. *Şekil 16.13.*).

Önceki bölümlerde gördüğümüz gibi, prefrontal korteks plan yapma, eylemlerin sonuçlarını değerlendirme, koşulların uygunsuz olduğuna işaret ettiğinde yanıtların engellenmesini içeren idare işlevlerinde önemli bir rol oynar. Örneğin, bölüm 10'da, orta prefrontal kortekste lezyonları olan kişilerin yanıtları engellemede ve duygularını kontrol etmede güçlük yaşadıklarını gördük. Aynı zamanda riskli davranışlara girme olasılıkları daha fazlaydı. Bu davranışlarla, madde bağımlısı insanlarınki arasında benzerlikleri görebildiğinizi umuyorum.

ŞEKİL 16.13

Alkolik Kişilerde Aşerme: Bu figür, nucleus accumbens (NAC), ön singulat korteks (ACC) ve ventral tegmental alanının (VTA) bir yudum alkol ya da alkolle ilişkili resimlerin gösterildiği alkolik öznelerde etkinleştiğini gösteriyor.



Alkolikler Kontrol Öznesi

Macmillan Publishers Ltd'den izin alınarak basılmıştır. *Neuropsychopharmacology*, Myrick, H., Anton, R. F., Li, X., ve ark., Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: Relationship to craving, 29, 393–402. Copyright 2004.

İnsanların iki grubunun davranışları da belirli eylemlerin uzun süreli etkileriyle engellenmemiştir, ancak bu gruba da bir maddenin temin ettiği gibi ani hazla hükmedilmiştir.

Volkow ve ark. (2002) kokain kullanıcılarının orta prefrontal korteksinin etkinliğinin, perhiz süresince normal öznelerinkinden daha az etkin olduğunu bulmuşlardır. Buna ek olarak, bağımlılar normalde prefrontal korteksi etkinleştiren işler yapuklarında, orta prefrontal korteksleri sağlıklı kontrol öznelerinden daha az etkinleşmiş ve bu görevlerde daha zayıf performans göstermişlerdir (Bolla ve ark., 2004; Caravan ve Stout, 2005). Aslında, Bolla ve meslektaşları orta prefrontal korteksin etkinleşme miktarının kokain kullanıcılarının normalde her hafta aldıkları kokain miktarıyla ters orantılı olduğunu bulmuşlardır: Beyin faaliyeti ne kadar düşükse, kişi o kadar fazla kokain almıştır (Bkz. *Şekil 16.14.*).

Madde kötüye kullanım öyküsü uzun olan kişiler, yalnızca bu bölgede lezyonları olan kişiler gibi prefrontal korteksle ilişkili görevlerde aynı eksiklikleri göstermezler. Aynı zamanda, bu bölgede yapısal anormallikler gösterirler. Örneğin, Franklin ve ark. (2002) kronik kokain kullanıcılarında, prefrontal korteksin çeşitli bölgelerinde ve üst temporal korteksin gri madde hacminde ortalama olarak yüzde 5 ila 11 eksilme bildirmişlerdir.

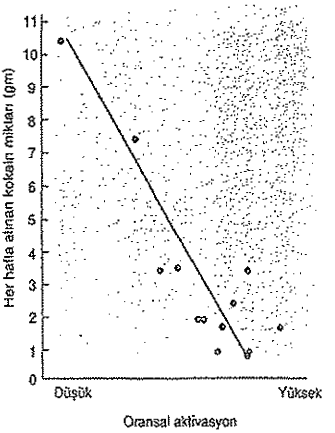
Bölüm 15'te gördüğümüz gibi, şizofreninin negatif ve bilişsel belirtileri prefrontal korteksin etkinliğinde eksilmenin (hypofrontality) bir sonucu gibi görünür. Bu belirtiler, uzun süreli madde kullanımının etkilerine çok benzer. Aslında çalışmalar, madde kullanımı ve şizofreninin yüksek seviyeli komorbiditesini göstermişlerdir. (*Comorbidity* aynı kişide iki ya da daha fazla hastalığın eşzamanlı varlığına gönderme yapar.) Örneğin, tüm şizofreni hastalarının neredeyse yarısı madde kötüye kullanım bozukluğuna sahiptir (alkol veya yasadışı uyuşturucu maddeler) ve yüzde 70 ila 90'ı nikotin bağımlısıdır (Brady ve Sinha, 2005). Aslında Amerika'da, nüfusun yüzde 7'sini oluşturan psikiyatrik rahatsızlığı olan sigara kullanıcıları bütün sigaraların yüzde 34'ünü tüketirler (Dani ve Harris, 2005). Mathalon ve ark. (2003), prefrontal gri madde hacimleri alkolik hastalarda yüzde 10.1, şizofreni hastalarında yüzde 9.0, iki hastalığı da olanlarda yüzde 15.6 daha düşüktür (*Bkz. Şekil 16.15.*). Bu sonuçlar, prefrontal kortekstaki anormalliklerin, şizofreni ve madde kötüye kullanım bozukluklarında ortak bir etken olabileceğini öne sürmektedir. Önceden var olan anormalliklerin bu hastalıkların riskini artırıp artırmadığı veya hastalıkların anormalliklere neden olup olmadığı henüz belirlenmemiştir.

Weiser ve ark. (2004) her yıl alınan ergen askerlerin rastgele bir numunesine sigara kullanımı anketi uygulamışlardır. 4 ila 16 yıl takip döneminden sonra, sigara kullanmayanlara kıyasla şizofreniden hastaneye yatma yaygınlığı her gün en az on sigara içmiş askere alınanlarda 2.3 kere daha yüksektir. (Bkz. *Şekil 16.16*) Bu sonuçlar, prefrontal kortekstaki anormalliklerin şizofreni ve madde kullanım bozukluklarında ortak bir etken olabileceğini öne sürerler.

Prefrontal korteksin, yargılama, risk alma ve uygunsuz davranışları kontrol etmedeki rolü ergenlerin neden yetişkinlere göre madde bağımlılığına daha hassas olduklarını açıklayabilir. Ergenlik, beyinin –özellikle prefrontal kortekste hızla ve derin olgunlaşma değişim dönemidir. Bu devrelerin erişkin biçimlerine erişmeden önce, ergenler, impulsif, dürtüsel, riskli davranış seviyelerinde artış sergilerler. Buna alkol, nikotin ve yasa dışı maddeler dâhildir. Erişkinlerde bağımlılık, ergenlik ya da genç yetişkinlik döneminde en sık başlar. Bağımlılık vakalarının yaklaşık yüzde 50'si 15 ila 18 yaş arasında başlar, 20 yaş sonrası çok azdır. Buna ek olarak, madde alımına erken başlangıç daha şiddetli bir bağımlılık ve çoğul madde kullanımı ihtimalinin azami olmasıyla ilintilidir (Chambers, Taylor ve Potenza,

ŞEKİL 16.14

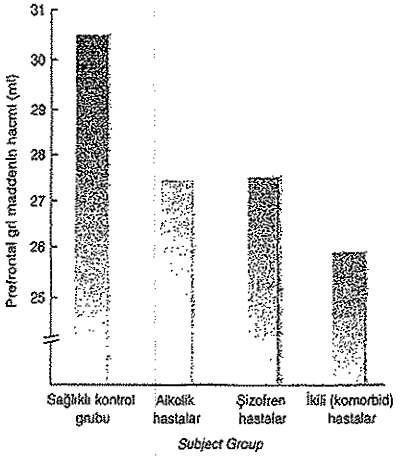
Kokain Alımı ve Orta Prefrontal Korteks: Grafik, kokain kullanıcıları tarafından normalde her hafta alınan kokain miktarının bir fonksiyonu olarak orta prefrontal korteksin göreceli etkinleşmesini gösteriyor.



Uyarlanan kaynak: Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K. ve ark. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004, 16, 456–464.

ŞEKİL 16-15

Alkolizm, Şizofreni ve Prefrontal Gri Madde: Grafik, sağlıklı kontrol hastaları, alkolik hastalar, şizofreni hastaları ve iki hastalığı da eşzamanlı bulunan kişilerde prefrontal korteksteki gri madde hacmini gösteriyor.



Uyarlanan kaynak: Matochon, D. H., Pfefferbaum, A., Lim, K. O. ve ark. *Archives of General Psychiatry*, 2003, 60, 245–252.

2008). Büyük olasılıkla, davranışsal kontrol ve yargılama ile ilgili sinirsel devrelerin son gelişimi, artan deneyimle gelen olgunlukla beraber, ergenlikten çıkan kişilere madde kullanma cezb ediciliğine direnç göstermekte yardımcı oluyor. Aslında, Tarter ve ark. (2003) davranışsal engelleme testinden düşük skorlar alan 10 ila 12 yaşındaki erkek çocuklarının 19 yaşlarında madde kullanım bozukluğu geliştirmelerinin daha olası olduğunu bulgulamışlardır.

Az önce gördüğümüz gibi, maddeyle ilişkili uyaranların varlığı aşerme ve madde arama davranışını tetikleyebilir. Buna ek olarak, klinisyenler stresli durumların eski madde bağımlılarında depreşmeye yol açabileceğini uzun zaman gözlemlemişlerdir. Bu etkiler aynı zamanda önceden kendine kokain veya eroin uygulamayı öğrenmiş farelerde de gözlenmiştir (Covington ve Miczek, 2001). Depreşmeyi tetikleyen mekanizma, beyindeki kortikotropin salan hormonun (CRH) salgılanmasını uyaran stresle ilişkili görünmektedir. Hahn, Hopf ve Bonci (2009) tarafından yapılmış bir çalışma CRH'ın aşılanmasının, kokaine maruz kalmış farelerde, ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların etkinleşmesinde artışa neden olduğunu bulmuşlardır.

Yaygın Olarak Kötüye Kullanılan Maddeler

İnsanların, çok çeşitli madde kullandıkları bilinir. Alkol, uyku hapları (barbiturates), opiatlar, tütün, amfetamin, kokain, kanabis, LCD, PCP gibi halüsinasyon yapan ilaçlar, tutkal ve hatta benzin, eter ve azot oksit (kahkaha gazı) gibi uçucu çözücüler. Çocukların sıklıkla sersemleşene kadar kendileri etrafında dönmekten aldıkları zevk bile bu maddelerin bazılarının etkileriyle ilişkili olabilir. Açıkçası bütün bu maddeleri derinlemesine tartışmayacağım, bu yüzden tartışmamı popülerlik ve bağımlılık için potansiyeli açısından en önemli olanlarla sınırlayacağım. Bazı maddeler, kafein gibi, hem popüler hem de bağımlılık yapıcıdır, ancak zehirlenmeye, sağlığın zayıflamasına yol açmadıkları ya da üretkenliği engellemedikleri için, onları burada tartışmayacağım. (Bölüm 4'te kafeinin davranışsal etkilerini ve etkinlik alanını ele aldık.) Aynı zamanda, LSD veya PCP gibi halüsinasyon yapan geniş madde çeşitlerini de ele almayacağım. LSD'nin zihin değiştiren etkilerinden bazı kişilerin zevk almasına karşın, çoğu insan onları sadece ürkütücü buluyor; her halükarda LSD kullanımı normalde bağımlılığa götürmez. PCP (phencyclidine) NMDA reseptöründen dolaylı bir antagonist olarak hareket eder, bu da etkilerinin alkolünkilerle örtüştüğü anlamına gelir. Bu maddeye yer ayırmaktansa, alkolden daha çok bahsetmeyi seçtim. Alkol, halüsinasyona yol açan herhangi bir maddeden çok daha fazla kötüye kullanılmaktadır. Eğer burada ele aldıklarım dışında daha fazla bilgi almak isterseniz, bölüm sonunda önerilen kaynaklara başvurmanızı tavsiye ederim.

Opiatlar

Opium, afyon çiçeğinden üretilen yapışkan bir reçineden türetilmiştir. Yüzyıllardan beri yenilmiş ve içilmiştir. Opiat bağımlılığının, sosyal ve kişisel açıdan yıkıcı bedelleri vardır. Birincil olarak, en yaygın kullanılan opiat olan eroinin çoğu ülkede yasa dışı olması sebebiyle, bir bağımlı, tanım olarak, suçluya dönüşür. İkincisi, tolerans nedeniyle, "zirveye" çıkmak için bir kişi maddeden giderek artan miktarlarda almak zorundadır. Böylece alışkanlık her geçen gün daha pahalı hale gelir ve kişi genellikle alışkanlığını sürdürebilmek için yeterli paraya ulaşmak adına suç işlemeye başlar. Üçüncüsü, bir opiat bağımlısı genellikle sağlıksız enjektörler kullanır; şu anda, yasadışı maddeleri iğne yoluyla vuran insanların önemli bir yüzdesi bu yolla hepatit veya AIDS virüsüne maruz kalmışlardır.

Dördüncüsü, eğer bağımlı gebe bir kadınsa, çocuğu da maddeye bağımlı hale gelecektir, madde plasenta duvarından kolaylıkla geçer. Çocuğa doğduktan hemen sonra opiat verilmeli ve sonra azalan dozlarla kademeli olarak maddeden kesilmelidir. Beşincisi, verilen belirli bir eroin miktarının kuvveti hakkındaki belirsizlik, bir kullanıcı için maddeden alışılmadık büyük bir doz almayı, ölümcül sonuçlarıyla birlikte mümkün kılar.

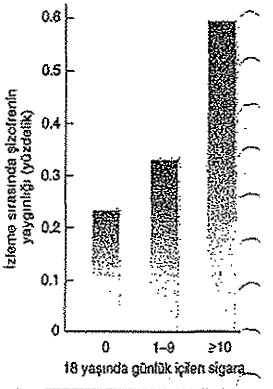
Daha önce gördüğümüz gibi, laboratuvar hayvanları kendilerine opiat uygulayacaklardır. Bir opiat sistemli olarak uygulandığında, bu beynin çeşitli bölmelerindeki nöronlarda bulunan opiat reseptörlerini uyarır ve ağrı kesici, vücut ısısının düşmesi (hypothermia), yatışma ve pekişmeyi içeren çeşitli etkiler üretir:

- Periakuaduktal gri maddedeki opiat reseptörleri, öncelikli olarak ağrı yitiminden,
- Optik lopların önünde olan alandakiler, vücut ısısının düşmesinden,
- Mezensefal retiküler oluşumdakiler, yatışmadan,
- Nucleus accumbens ve ventral tegmental alandakiler de opiatların pekiştirme etkilerinden sorumludurlar.

Önceden gördüğümüz gibi, pekiştirici uyaranlar, nucleus accumbens içinde dopamin salınmasına yol açar. Opiat enjeksiyonları bu genel kurala istisna oluşturmaz; Wise ve ark. (1995), bir farenin eroin damar enjeksiyonu yapan bir kola basarken nucleus accumbens'teki dopamin seviyesinin yüzde 150 ila 300 artttığını bulguladılar. Fareler aynı zamanda direkt olarak ventral tegmental alan (Devine ve Wise, 1994 veya nucleus accumbens (Goeders, Lane ve Smith, 1984) içine opiat enjeksiyonu veren bir kola basacaklardır. Başka bir deyişle, mezolimbik dopaminerjik sistemin çift taraflı bitiminde opiat enjeksiyonları pekiştirici etki yapar. Bu bulgular, opiatların pekiştirici etkilerinin mezolimbik sistem nöronlarının etkinleşmesi ve nucleus accumbenste dopamin salınması tarafından üretildiğini öne sürmekteler.

ŞEKİL 16.16

Sigara Kullanımı ve Şizofreni: Grafik 12 yaşında her gün içilen sigara sayısının i fonksiyonu olarak 4 ila 16 yıl takip dönemi boyunca şizofreni yaygınlığını gösteriyor



Uyarlanan kaynak: Weiser, M., Reichenberg, A., Grotto, I. ve ark., *American Journal of Psychiat* 2004, *161*, 1219–1223.

Uyarıcı Maddeler: Kokain ve Amfetamin

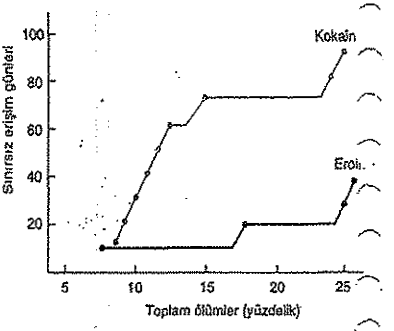
Kokain ve amfetamin benzer davranışsal etkilere sahiptirler çünkü ikisi de etkili dopamin agonistleri olarak hareket ederler. Ancak etkin oldukları alanlar farklıdır. Kokain dopamin taşıyıcı proteinleri tutar ve etkisizleştirir, böylece uç tomurcuklar tarafından salındıktan sonra dopamin geri alımını bloke eder. Amfetamin de dopaminin geri alımını ketler fakat en önemli etkisi, uç tomurcuklardan dopamin salınmasını direk olarak uyarmasıdır. *Metamfetamin* kimyasal olarak amfetamine bağlıdır, fakat daha kuvvetlidir. Çünkü kokain ve metamfetaminin etkileri öylesine kuvvetli ve hızlıdır ki, muhtemelen mevcut bütün maddeler arasındaki en pekiştirici etkiye sahiptirler. Aslında, eğer fareler ya da maymunlara, kendilerine kokain uygulamalarını sağlayan bir kola devamlı erişim izni verilirse, sıklıkla kendilerine o kadar çok kokain enjekte ediyorlar ki sonunda ölüyorlar. Bozarth ve Wise (1985) kendilerine kokain uygulayan farelerin kendilerine eroin uygulayan farelere göre ölmelerinin üç kat daha olası olduğunu bulgulamışlardır (Bkz. *Şekil 16.17.*).

Gördüğümüz gibi, bütün pekiştirme biçimlerinde mezolimbik dopamin sistem, temel bir rol oynar. Eğer nucleus accumbens içine dopamin reseptörlerini bloke eden maddeler enjekte edilirse, kokain pekiştirici etkisinin çoğunu kaybeder (McGregor and Roberts, 1995; Caine arkadaşları, 1995). Buna ek olarak, nucleus accumbens'teki dopaminerjik uçların lokal bir 6-HD enjeksiyonuyla yok edilmesi kokain ve amfetaminin her ikisinin de pekiştirici etkilerini engeller (Caine ve Koob, 1994).

Bazı kanıtlar, uyarıcı maddeler kullanımının beyinde uzun süreli itici etkileri olabileceğini öne sürmüşlerdir. Örneğin,

ŞEKİL 16.17

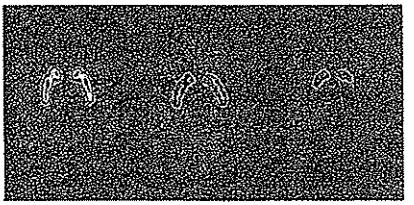
Kendine Kokain veya Eroin Uygulayan Farelerin Eklenen Artan Ölümleri



Uyarlanan kaynak: Bozarth, M. A. ve Wise, R. A. *Journal of the American Medical Association*, 1985, *254*, 81–83.

ŞEKİL 16.18

Dopamin Taşıyıcıları, Metamfetamin Kullanımı ve Parkinson Hastalığı: Tarama kontrol öznesi, önceden metamfetamin kullanmış bir özne ve Parkinson hastalığı olan bir öznenin dopamin taşıyıcılarının yoğunluğunu gösteriyor. Dopamin taşıyıcılarının yoğunluğundaki azalma dopaminerjik uçların kaybını belirtiyor.



Kontrol | Methamfetamin | Parkinson hastalığı

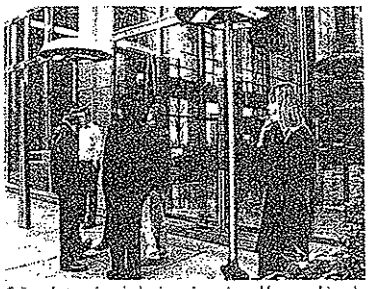
Kaynak: McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F. ve ark. *Journal of Neuroscience*, 1998, *18*, 8417–8422. İzin alınarak basılmıştır.

McCann ve ark. (1998) tarafından yapılmış bir PET çalışması önceki metamfetamin kullanıcılarının, maddeden yaklaşık 3 yıl uzak kalmış olmalarına karşın kuyruklu nucleus ve putamendeki dopamin taşıyıcıları sayısında azalma gösterdiğini keşfetmiştir. Azalmış dopamin taşıyıcıları sayısı, bu bölgelerdeki dopaminerjik uçlarının sayısının eksildiğini varsayar. Yazarların notuna göre, bu kişilerin yaşlandıklarında Parkinson hastalığına yakalanma riski artmıştır (Bkz. *Şekil 16.18.*). Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda metamfetaminin aynı zamanda serotonerjik aksonların uçlarına zarar verebileceği ve serebral korteks, striatum ve hipokamptaki apoptozis vasıtasıyla ölümü tetikleyebileceği bulgulanmıştır (Cadet, Jayanthi ve Deng, (2003).

Nikotin

Nikotin opiat, kokain ve amfetamine kıyasla oldukça yumuşak görünebilir. Yine de, nikotin bağımlılık yapan bir maddedir ve "sert" denen maddelerden daha fazla ölümlerden sorumludur. Nikotin ve tütün dumanındaki diğer maddelerin kombinasyonu kanserojendir ve akciğer, ağız, gırtlak ve yemek borusu kanserlerine sebep olur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1997) dünyadaki erişkin nüfusunun üçte birinin sigara içtiğini ve gelişmekte olan ülkelerde sigara içmenin yükselişe geçen birkaç ölüm nedenlerinden biri olduğunu rapor etmiştir. WHO ergenlikte sigara içmeye başlayan ve yaşamları boyunca içmeye devam eden kişilerin yüzde ellisinin sigara içmeye bağlı hastalıklardan öleceğini tahmin eder. Araştırmacılar 2015'te tütünün, her yıl 6.4 milyon ölümle dünya çapında en geniş tek sağlık problemi olacağını tahmin etmekteler (Mathers ve Loncar, 2006). Aslında, tütün kullanımı gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir (Dani ve Harris, 2005). Yalnız Amerika'da, tütün bağımlılığı her yıl 430.000 insandan fazlasını öldürmektedir (Chou ve Narasimhan, 2005). Gebe kadınların sigara içmesi de fetüslerinin sağlığı üzerinde negatif etkilere sahiptir –belirgin olarak kokaininkilerden daha kötüdür (Slotkin, 1998). Maalesef, Amerika'daki gebe kadınların yaklaşık yüzde yirmi beşi fetüslerini nikotine maruz bırakmaktadır.

Tütün şirketleri yöneticileri ve ekonomik refahları tütün ürünlerinin üretimi ve satışına bağlı olan diğerleri geçmişte sigara içmenin "bağımlılıktan" ziyade bir "alışkanlık" olduğunu savunmuş olsalar da kanıtlar düzenli tütün kullanan kişilerin davranışlarının, kompulsif madde kullanıcılarınınkilerle aynı olduğunu öne sürerler. Bir literatür derlemesinde, Stolerman ve Jarvis (1995) sigara içenlerin ya düzenli içmeye meyilli olduklarını ya da hiç olmadıklarını not etmişlerdir; çok azı sadece biraz içer. Erkekler bir günde ortalama 17 sigara içerken, kadınlar ortalama on dört sigara içerler. Yirmi sigara içicisinden on dokuzu her gün sigara içer ve anket yapılan 3500 içiciden yalnız 60'ı günlük beş sigaradan az içer. Gırtlak ameliyatı (genelde gırtlak kanserini tedavi etmek için uygulanır) olan kişilerin operasyon sonrası yüzde 40'ı sigara içmeye devam etmektedir. Doğrusu, hekimler, nefes alabilmeleri için nefes borusu içine tüp yerleştirilmiş hastaların, bu tüplerin girişine bazen bir sigara basturdıklarını ve içmeye çalıştıklarını rapor etmişlerdir (Hyman ve Malenka, 2001). Kalp krizi sonrası yaşamaya devam eden kişilerin yüzde 50'si ve akciğer kanseri ameliyatından sonra kişilerin yüzde 50'si sigara içmeye devam etmişlerdir. Özel bir programa kaydolarak sigarayı bırakmaya teşebbüs edenlerin



Çoğu çalışanın işyerinde sigara içmesi yasaklanınca, bina dışında nikotin bağımlılıklarını tatmin eden insanlar görmeye alışır hale geldik.

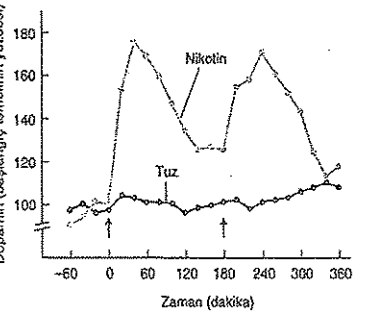
yüzde yirmisi bir yıl boyunca içmemeyi başarabiliyor. Kendileri bırakmaya çalışanların kaydı daha zayıf: üçte biri bir gün, dörtte biri bir hafta, ancak sadece yüzde 4'ü altı ay boyunca bırakmayı başarabiliyor. Bu rakamları, sigara içmenin verdiği "haz" için sürdürülen sadece bir "alışkanlık" olduğu savıyla uzlaştırmak güç.

Bizim türümüz kendine nikotin uygulamaya istekli tek tür değil; yani laboratuvar hayvanları da böyle yapacaklar (Donny ark., 1995). Nikotin, tabii ki nikotinle bağlantılı asetilkolin reseptörlerini uyarıyor. Aynı zamanda, mezolimbik sistemin dopaminerjik nöronlarının etkinliğini arttırıyor (Mereu ark. 1987) ve nucleus accumbens'te dopamin salınmasına yol açıyor (Damsma, Day ve Fibiger, 1989). Şekil 16.19, mikrodiyaliz yöntemiyle ölçülen, nucleus accumbens'teki hücre dışı dopamin seviyesinde nikotin ve tuzlu içerik olmak üzere iki enjeksiyonun etkilerini gösteriyor (Bkz. *Şekil 16.19.*).

Çalışmalar iç kaynaklı kanabinoidlerin nikotin etkilerini pekiştiren bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır. *Rimonabant,* kanabinoid CB1 reseptörlerini bloke eden bir madde, farelerde nikotinin pekiştirici etkilerinin pekişmesini görünen o ki NAC'ta (De Vries ve Schoffelmeer, 2005) dopamin salınmasını azaltarak bloke ediyor (Cohen, Kodas ve Griebel, 2005). Bu bölümde daha ileride göreceğimiz gibi, rimonabant, sigarayı bırakmayı deneyen kişilerde depreşmeyi önlemeye yardım etmek için kullanılmıştır.

ŞEKİL 16.19

Çekirdek Accumbens'te Nikotin ve Dopamin Salınması: Grafik nucleus accumbenste mikrodiyalizle ölçülmüş, nikotin ve maden tuzu enjeksiyonlarına yanıt olarak dopamin yoğunluğu değişimlerini gösteriyor. Ok işaretleri zaman ve enjeksiyonları belirtiyorlar.



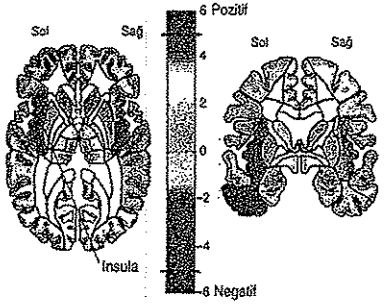
Uyarlanan kaynak; Damsma, G., Day, J. ve Fibiger, H. C. *European Journal of Pharmacology,* 1989, 168, 363–368.

N. isimli hasta (38 yaş, erkek) sigara içmeye 14 yaşında başlamıştır. Felç geçirdiği zamanlarda, günlük filtresiz 40 sigara içiyordu ve sigara içmekten çok zevk alıyordu. Sigara içmek için sık görülen teşvikleri deneyimlemeye alışmıştı, özellikle sabah kalktığında, yemekten sonra, kahve ve alkol aldığında ve etrafında sigara içen başkalarıyla olduğunda. Uygunsuz durumlarda sigara içmekten sakınmayı hep güç buluyordu, örn, işte veya hasta olup yatağa düştüğünde. Felçten önce sigara içmenin sağlığa zararlarının farkındaydı ama bu risklerden özel olarak bir endişe duymuyordu. Felçten önce, sigara bırakmayı hiç denememişti ve böyle bir niyeti olmamıştı. N. son sigarasını felçten önceki gece içmişti. Sigarayı bırakma sebebi sorulduğunda, basitçe açıkladı, "Sigara içen biri olduğumu unuttum". Açıklaması istendiğinde, sigara içen biri olduğu gerçeğini unutmadığını fakat buna karşın "bedenim sigaraya teşvik etmeyi unuttu" dedi. Hastane yatışı süresince sigaraya teşvik hissetmedi, dışarı çıkıp sigara içme olanağı olmuş olmasına karşın. Karısı, eski bağımlılığı göz önünde tutulursa hastanede sigara içmek istememiş olması durumuna şaşırmıştı. N. hastanedeki sigara içmek için oda arkadaşının sıklıkla dışarı çıktığını anımsıyordu ve oda arkadaşının dönüşünde kokudan öyle iğrenmişti ki odasının değişmesini istedi. Rüyalarında sigara içmek, felçten önce zevk verirken, şimdi iğrenç geldiğini içtenlikle söyledi. N. felcinin bir şekilde sigaradan kaynaklandığına inanmasına karşın, felçten acı çekmesi bırakmanın nedeni değildi. Hatta, sigarayı bırakmak için bir çaba bile sarf ettiğini anımsamıyordu. Bunun yerine, ona öyle geliyordu ki sigaraya olan tüm ilgisini spontane biçimde kaybetmişti. Felcinin onun sigara istemesine yol açan beyninin bazı bölümlerini yok edip etmediği sorulduğunda, durumun bu olma olasılığının bulunduğunu onayladı (Naqvi ark., 2007, s.534).

Naqvi ve meslektaşlarının rapor ettiği gibi (Naqvi ark., 2007; Naqvi ve Bechara, 2009), Bay N. insulasına hasar veren bir felce maruz kalmıştı. Aslında, insula hasarlı diğer hastaların birkaçı da böyle yapmıştır. Naqvi ve meslektaşları, insula hasarı olan 19 sigara içici hasta ve bu bölgeyi ayıran beyin hasarlı elli sigara içici hasta tanımlamışlardır. Hastaların on dokuzu, insula hasarı yaşamış ve onlardan

ŞEKİL 16.20

İnsula Hasarı ve Sigarayı Bırakma: Diyagram, hasarın sigara bırakmayla en fazla bağıntılı olduğu beyin bölgelerini (kırmızıyla belirtilmiş) gösteriyor.



Sigarayı bırakma ile ilişkisi (Korelasyonu)

Kaynak: Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H. ve Bechara, A. *Science*, 2007, 315, 531–534. Copyright © 2007. AAAS'den izin alınarak basılmıştır.

onikisi "sigarayı kolayca, çabucak, depreşme olmadan ve bırakmaya teşvik olmadan bırakmışlardır" (s. 531). İnsula hasarı olan bir hasta sigarayı bırakır ancak hâlâ sigara içmeye bir teşvik hissi rapor eder. Şekil 16.20, bilgisayar tarafından oluşturulan beyin hasarı görüntülerinin sigara içmeye bağlı bozulmayla, istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu gösterir. Görebildiğiniz gibi, kırmızıyla renklendirilmiş insula, sigara bırakmayla en yüksek bağlantıyı gösteriyor (Bkz. *Şekil 16.20.*). Bu kayda değer bulgu, kesinlikle bu bulguların izlenmesini gerektirmektedir.

Sigara bırakmayı caydırıcı kılan etkenlerden biri, insanlar sigarayı bıraktıklarında sıklıkla meydana gelen aşırı yeme ve kilo alma durumudur. Jo, Wiedl ve Role (2005) bu olgunun görünürdeki nedenini keşfettiler. Bölüm 11'de gördüğümüz gibi, yemek yeme ve metabolizma hızında düşüş, beden hücreleri lateral hipokampta bulunan iki farklı nöron çeşidinin faaliyetiyle uyarılır. Bu nöron setlerinden biri, melanocyte yoğunlaştırıcı hormon (MCH) adlı bir peptit salgılar. Jo ve meslektaşları nikotin reseptörlerinin, MCH nöronlu sinapslar biçimlendiren lateral hipotalamusun GABAerjik Nöron uçlarında bulunduğunu fark etmişlerdir. Nikotin bu uçları etkinleştirdiğinde, GABA salınması artar bu da MCH nöronlarını ketler, böylece iştah kesilir. İnsanlar sigarayı bırakmaya çalıştıklarında, nikotin eksikliğinin beyinlerinde MCH nöronlarının bu engellemeden kurtulması yüzünden, iştahlarını arturmasından dolayı sıklıkla cesaretlerini yitirirler.

Alkol

Alkol topluma çok pahalıya mal olur. Ölümlerin geniş bir yüzdesi ve motorlu taşıt kazalarının neden olduğu hasarlar alkol kullanımına bağlıdır ve alkol şiddet ve saldırıya katkıda bulunur. Kronik alkolikler genelde işlerini, evlerini ve ailelerini kaybederler; çoğu karaciğer sirozundan, açıkta kalmaktan veya kötü yaşam koşulları yüzünden olan hastalıklardan ve bedenlerinin kötüye kullanımından ölür. Bölüm 14'te gördüğümüz gibi, gebelik sırasında içen kadınlar fetal alkol sendromu olan bebekler dünyaya getirme riski altındadırlar, bu da zekâ geriliğinin eşlik etiği kafada ve beyinde şekil bozukluğunu içerir. Gerçekte, gebe kadınlar tarafından alkol tüketimi, bugünün Batı dünyasında zekâ geriliğinin önde giden nedenlerinden biridir. Bundan dolayı, bu maddenin fizyolojik ve davranışsal etkilerini anlamak önemli bir meseledir.

Düşük dozlarda, alkol hafif bir öfori yaratır ve *anksiyolitik* bir etkiye sahiptir; bu da kaygının verdiği rahatsızlığı azaltır. Yüksek dozlarda, hareket düzensizliği ve yatışma üretir. Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, anksiyolitik etkiler, itici uyaranların cezalandırıcı etkilerinden serbest kalma olarak kendilerini gösterirler. Örneğin, eğer bir hayvana belirli bir eylemi yaparken (yiyeceği yerken veya suyu içerken) elektrik şoku uygulanırsa, yemekten ve su içmekten kaçınacaktır. Biraz alkol verdikten sonra, tekrar yemeye ya da içmeye başlayacaktır (Koob ark., 1984). Bu olgu, insanların aşırı alkol aldıklarında normalde yapmayacakları şeyleri genelde neden yaptıklarını açıklıyor; alkol, sosyal kontrollerin davranış üzerindeki ketleyici etkilerini kaldırır.

Alkol hem pozitif hem negatif pekiştirme üretir. Pozitif pekiştirme kendini hafif öfori olarak gösterir. Önceden gördüğümüz gibi, *negatif* pekiştirme, itici bir uyaranın sonlanmasından kaynaklanır. Eğer bir kişi kaygılı ve rahatsız hissediyorsa, sonrasında bu rahatsızlığı ortadan kaldıran anksiyolitik bir madde, keyif vermeyen durumdan en azından geçici bir kaçış temin eder.

Alkol, diğer bağımlılık yapan maddeler gibi, mezolimbik sistemdeki dopaminerjik nöronların etkinliğini ve mikrodiyalizin ölçtüğü gibi nucleus accumbenste

dopamin salımını arttırır (Gessa ark., 1985; Imperato ve Di Chiara, 1986). Dopamin salınması, alkolün üretebildiği pozitif pekiştirmeyle ilişkili görünür. Nucleus accumbens içine direk bir dopamin antagonisti enjeksiyonu alkolün vücuda alımını düşürür (Samson ve ark., 1993), ventral tegmental alan içine bir madde enjeksiyonunun, oradaki dopaminerjik nöronların etkinliğini azaltması gibi (Hodge ve ark., 1993).

ŞEKİL 16.21

Ro15-4513, Bir Alkol Antagonisti: Her iki fare de bir alkol enjeksiyonu almış ancak ayakta olan bir alkol antagonisti enjeksiyon da almıştır.



Fotoğraf için Steven M. Paul'den izin alınmıştır. National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland.

Alkolün sinir sisteminde iki büyük eylem alanı vardır: NMDA reseptörlerinde dolaylı bir antagonist olarak ve $GABA_A$ reseptörlerinde dolaylı bir agonist olarak hareket etme (Chandler, Harris ve Crews, 1998). Yani, alkol $GABA_A$ reseptörlerindeki GABA eylemini fazlalaştırıyor ve NMDA reseptörlerinde glutamat iletimini engelliyor. Bir $GABA_A$ agonistinin anksiyolitik etkileri açıkça alkolün negatif pekiştirme etkilerinden sorumludur. Alkolün yatıştırıcı etkileri aynı zamanda $GABA_A$ reseptöründe kullanılmış görünür. Suzdak ve ark. (1986) bu reseptör üzerindeki alkolün tutma alanını bloke ederek alkol zehirlenmesini tersine çeviren bir madde (Ro15-4513) keşfetmişlerdir. Şekil 16.21, kendilerinden geçmeye yetecek kadar alkol enjeksiyonu almış iki fareyi gösteriyor. Ayakta olan aynı zamanda, alkol antagonisti enjeksiyonu aldı ve tamamen ayılmış görünüyor (Bkz. *Şekil 16.21.*).

Bu merak uyandıran madde ne piyasaya konulmuş ne de konulma olasılığı vardır. Alkolün davranışsal etkilerinin, $GABA_A$ ve NMDA reseptörleri üzerindeki eylemleriyle dolaylı yoldan ilgili olmalarına karşın, alkolün yüksek dozları vücut hücreleri üzerinde hücre zarlarının dengeyi bozmasının yanı sıra potansiyel olarak da ölümcül etkilere sahiptirler. Dolayısıyla, alkol antagonistlerinden bazılarını alan kişiler, süreç içinde sarhoş olmadan ölene kadar içmeye devam edebilirler. İlaç şirketleri doğal olarak, böylesi sonuçlara yol açabilecek davalarda olası sorumluluklardan korkarlar.

Eroin yoksunluğu etkileri abartılmış olsa da, alkol yoksunluğu tarafından üretilenler ciddidir ve ölümcül bile olabilir. NMDA reseptörlerinin artan duyarlılığı, alkolün durdurucu etkisinden kurtulur, bu kasılma nöbetleri geri gelir ve konvülsiyonları tetikleyebilir. Alkol yoksunluğundan kaynaklanan konvülsiyonlar tıbbi acil bir durum olarak değerlendirilir ve çoğunlukla bir benzodiazepin damar enjeksiyonuyla tedavi edilir. Liljequist (1991) alkol yoksunluğundan kaynaklanan kasılma nöbetlerinin, NMDA reseptörlerini bloke eden bir maddenin farelere verilerek önlenebildiğini bulgulamıştır.

Daha önce belirttiğim gibi, dopaminerjik nöronlar, direk olarak gerektirmeyen bir pekiştirme mekanizmasında opiat reseptörleri ile ilgili gibi görünmektedirler. Alkolün pekiştirici etkisi en azından kısmen, iç kaynaklı opioidlerin salınmasını tetikleme yetisinden kaynaklanır. Bir takım çalışmalar, opiat reseptörlerini bloke eden maddelerin aynı zamanda fareler, maymunlar ve insanlar gibi çeşitli türlerde alkolün pekiştirici etkilerini bloke ettiğini göstermişlerdir (Altschuler, Phillips ve Feinhandler, 1980; Davidson, Swift ve Fitz, 1996; Reid, 1996). Buna ek olarak, iç kaynaklı opioidler perhizdeki alkoliklerin aşermesinde önemli bir rol oynayabilir. Heinz ve ark. (2005) 1 ila 3 haftalık perhizin, nucleus accumbenste μ opiat reseptörü sayısını arttırdığını bulmuşlardır. Reseptör sayısı azamiyse, aşerme de o kadar daha yoğundur. Muhtemelen, μ reseptörlerinin artmış olan sayısı beyindeki iç kaynaklı opioidlerin etkilerini yükseltir ve alkole aşermeye katkıda bulunan bir etken olarak hizmet eder (Bkz. *Şekil 16.22.*).

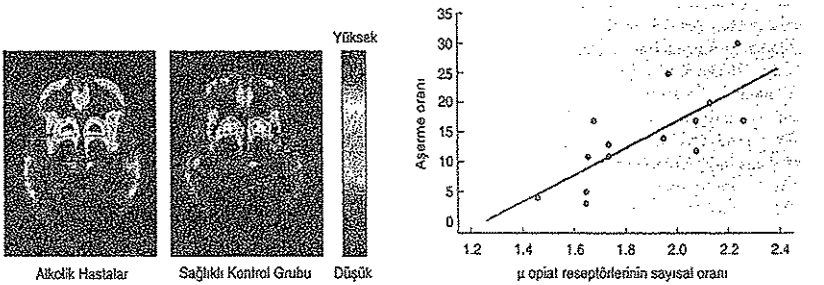
Opiat reseptörlerini bloke eden bir madde olan naltreksonun alkolizm tedavisinde kullanışlı bir tamamlayıcı haline gelmesi nedeniyle, bu başlığı bu bölümün daha ilerisinde tartışacağım.

Kanabis

İnsanların kendilerine düzenli olarak uyguladıkları bir diğer madde –neredeyse sadece duman yoluyla– THC'dir: marihuana içindeki etken madde. Bölüm 4'te öğrendiğiniz

ŞEKİL 16.22

Alkole Aşerme ve μ-Opiat Reseptörleri: PET taramaları, sağlıklı kontrol özneleri ve zehrin etkisi giderilmiş alkolik hastaların dorsal striatum'daki μ opiat reseptörlerinin varlığını gösteriyor. Grafik, μ opiat reseptörlerinin göreceli sayılarının bir fonksiyonu olarak göreceli alkol aşerme skorunu gösteriyor.



Taranan veri noktaları Heinz, A., Reimold, M., Wrase, J. ve ark. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62, 57–64 izin alınarak basılmıştır.

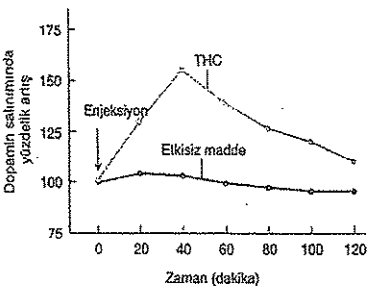
gibi, iç kaynaklı kanabinoidlerin beyindeki eylem alanı CB1 reseptörüdür. CB1 reseptörlerini bloke eden bir maddenin uygulanması, marihuana içimiyle meydana gelen "uçmayı" iptal eder (Huestis ve ark., 2001).

Bu arada, di Tomaso, Beltramo ve Piomelli (1996) çikolatanın kimyasallar gibi üç anandamide içerdiğini keşfetmişlerdir. Bu kimyasalların varlığının çikolatanın çoğu insan için olan ünlü cazibesiyle ilişkili olup olmadığı henüz bilinmiyor (Tahmin ediyorum ki burası bir çikolatakolik şakası yapmanın yeri).

THC, kötüye kullanım potansiyeli olan diğer maddeler gibi, dopaminerjik nöronlar üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir. Chen ve ark. (1990) tarafından yapılan bir mikrodiyaliz çalışmasında, THC'nin düşük dozlarının nucleus accumbens'te dopamin salınmasını arttırdığını bulmuşlardır (Bkz. *Şekil 16.23.*).

ŞEKİL 16.23

THC ve Çekirdek Accumbens'te Dopamin Salınması: Grafik, mikrodiyaliz tarafından ölçülmüş, çekirdek accumbens'te THC veya tesirsiz bir plasebo enjeksiyonlarına yanıt olarak dopamin yoğunlaşmasındaki değişiklikleri gösteriyor.



Uyarlanan kaynak: Chen, J., Paredes, W., Li, J. ve ark. *Psychopharmacology*, 1990, 102, 156–162.

Farelerde CB1 reseptörlerinin üretimini bloke eden hedefe yönelik bir başkalaşım yalnızca kanabinoidlerin değil morfin ve eroinin de pekiştirici etkisini iptal eder (Cossu ve ark., 2001). Bu başkalaşım aynı zamanda alkolün pekiştirici etkilerini ve kendine kokain uygulama edinimini de azaltır (Houchi ve ark., 2005; Soria ve ark., 2005). Buna ek olarak, önceki bir alt bölümde gördüğümüz gibi, rimonabant, CB1 reseptörlerini bloke eden bir madde, nikotinin pekiştirici etkilerini düşürür.

Bölüm 4'te gördüğümüz gibi, hipokamp geniş bir yoğunlukta THC reseptörlerini içerir. Marihuananın, insanların hafızasını etkilediği bilinir. Özellikle, belirli bir konunun rotasını takip etme yetilerini zayıflatır; eğer bir an için dikkatleri dağılırsa sıklıkla konuşma zincirini kaybederler. Kanıtlar, hafıza konusunda öylesi önemli bir rol oynayan hipokampın normal işlevlerini bozarak bunu yapanın, madde olduğuna işaret ederler (Kunos ve Batkai, 2001).

İki makale (Moore ve ark., 2007; Murray ve ark., 2007), bozucu bir bulgu rapor etmiştir. Şizofreni gibi psikotik bozuklukların oluş sıklığı kanabis kullanıcılarında artmıştır –özellikle de bunu belirli sıklıkta kullananlarda. Tabii ki, bir

korelasyon çalışması bir sebep-sonuç ilişkisinin varlığını kanıtlayamaz. Psikotik belirtiler geliştirmeleri daha olası olan kişilerin kanabis kullanmaları daha muhtemeldir. Bu çalışmalarla ilgili yapılmış istatiksel değerler, kanabis kullanımı ve psikoz arasındaki sebep-sonuç ilişkisinin göz ardı edilemeyeceğini göstermektedir. Yazarlar, Moore ve ark. (2007), "kanabis kullanmanın ileriki yaşamda psikotik bir hastalık geliştirme risklerini arttırabileceğine dair genç insanları uyarmak için artık yeterince kanıt olduğu" (s. 319) sonucuna varmışlardır. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gereklidir.

Kalıtım ve Madde Kötüye Kullanımı

Bir maddeye bağımlı hale gelmede her kişi eşit olasılığa sahip değildir. Çoğu insan, alkolü ölçülü olarak içer ve kokain, eroin gibi kuvvetli maddelerin bazı kullanıcıları onlara bağımlı hale gelmeden "eğlence" için kullanır. Kanıtlar, hem genetik hem çevresel etkenlerin bir kişinin madde tüketme ve ona bağımlı hale gelme olasılığını belirlemede rol oynadığını belirtirler. Buna ek olarak, hem herhangi bir maddeyi alma ve ona bağımlı hale gelmenin olasılığı hem de özel etkenleri (belirli bir maddeyi alma ve ona bağımlı olma olasılığı) vardır.

Erkek ikiz çiftler üzerine bir araştırma (Kendler ve ark., 2003) bütün madde kategorilerinin kullanımı için güçlü ortak bir genetik etken bulmuş ve ek olarak, paylaşılan çevresel etkenlerin kötüye kullanımdan çok kullanımda güçlü etkileri olduğunu bulgulamışlardır. Başka bir deyişle, çevre, madde deneme ve belki bunu eğlence için kullanmaya devam etme konusunda güçlü bir rol oynar. Ancak genetik bir kişinin bağımlıya dönüşüp dönüşmeyeceğini belirlemede daha güçlü bir rol oynar.

Goldman, Oroszi ve Ducci (2005), bağımlılık bozukluklarının çeşitli sınıflarında kalıtımı ölçmeyi deneyen ikiz çalışmaları yayımlamışlardır. Kalıtım (h^2) belirli bir nüfusta, genetik değişkenliğe atfedilebilen bir özelliğin değişkenlik yüzdesidir. Bağımlılık için h^2'nin ortalama değer aralığı yaklaşık olarak halüsinasyon yapanlar için 0.4'ün kokain için 0.7'nin biraz üzeridir. Şekil 16.24'te göreceğiniz gibi, yazarlar kumar bağımlılığını da dahil etmişlerdir ki bu bir madde değildir (Bkz. *Şekil 16.24*).

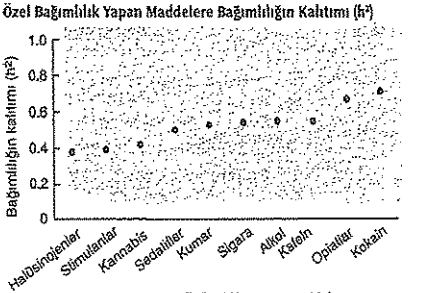
Alkol bağımlılığının genetik temeli diğer maddelere olan bağımlılıktan daha fazla dikkate alınmıştır. İnsanlar farklı oranlarda alkol tüketirler; Amerika'da, insanların yüzde 10'u tüketilen alkolün yüzde 50'sini içerler (Heckler, 1983). Çoğu kendi ebeveynleri ile yaşayan ikizler ve evlatlık edinilen ikizler üzerinde yapılan çalışmalar bu farklılığın birincil sebebinin genetik olduğunu kanıtlar.

Alkolizme yatkınlık ihtimal olarak, alkolü sindirme veya metabolize etme yetisindeki farklılıklardan ya da beynin biyo-kimyası veya yapısındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Alkol metabolizmasına karışan bir enzim olan alkol dehidrojenaz üretiminden sorumlu gendeki değişkenliğin, alkolizme yatkınlıkta rol oynadığı kanıtı mevcuttur. Bu genin belirli bir değişkeni ki bu Doğu Asya'da özellikle çok rastlanır, alkolün alınması çoğu insana itici gelir ve onları ileride içmekten vazgeçirdiği bir tepkiden sorumludur (Goldman, Oroszi ve Ducci, 2005). Hâlbuki çoğu araştırmacının inandığı şudur ki "beyin fizyolojisindeki" farklılıkların –örneğin, maddelerin pekiştirici etkilerine veya çeşitli çevresel stres etkenlerine duyarlılığı kontrol edenler- bir rol oynaması daha olasıdır.

Araştırmacılar aynı zamanda, bağımlılığa yatkınlığın özel nöron taşıyıcısı (neurotransmitters) sistemlerinin işlevlerindeki farklılıklarla ilişkili olabileceği ihtimaline odaklanmışlardır. Örneğin, μ opiat reseptörleriyle alakalı genlerdeki değişkenlikler, $GABA_A$ reseptörü ve M_2

ŞEKİL 16.24

Özel Bağımlılık Yapan Maddelere Bağımlılığın Kalıtımı (h^2)



Uyarlanan kaynak: Goldman, D., Oroszi, G. ve Ducci, F. *Nature Reviews Genetics*, 2005, 6, 521–532.

muskarinik Asetilkolin reseptörünün, alkol bağımlılığı ihtimaliyle bağlantılı olduğunu rapor etmişlerdir (Edenberg ve ark., 2004; Wang ve ark., 2004; Bart ve ark., 2005).

Madde Kötüye Kullanımında Tedavi

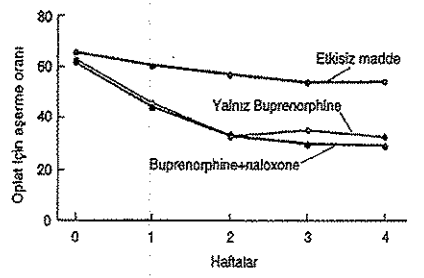
Madde kötüye kullanımının fizyolojisi üzerine araştırmaya girişmek için birçok neden vardır. Pekiştirmenin doğasına duyulan akademik ilgi ve psikoaktif maddelerin farmakolojisi buna dahildir. Halbuki çoğu araştırmacı araştırma sonuçlarının, türümüzün üyelerinin madde kötüye kullanımını önleme ve tedavi yollarını geliştirmeye katkıda bulunması umudundadır. Bildiğiniz gibi, madde kötüye kullanımının oluş sıklığı epeyce yüksektir, o yüzden belli ki araştırma henüz sorunu çözmemiştir. Ancak gerçek bir gelişme yakalanmıştır.

Opiat bağımlılığı tedavisi için en yaygın tedavi, metadon onarımıdır. Metadon potent bir opiattır, morfin ve eroin gibi. Eğer enjeksiyon için elverişli bir biçimde mevcut olsaydı, kötüye kullanılırdı (Aslında, metadon klinikleri, çalınma ve opiat kötü kullanıcılarına satılmasını önlemek için metadon stoklarını dikkatle korumalıdırlar.). Metadon onarım programları, maddeyi hastalarına sıvı halde uyguluyorlar, hastaların bu prosedürü denetleyen personelin varlığında sıvıyı içmeleri gerekmektedir. Uygulamanın oral yolunun beyindeki opiat seviyesini yavaşça arttırması nedeniyle, madde "uçma" yaratmaz, eroinin enjeksiyon yolu yaratacaktır. Buna ek olarak, metadonun uzun ömürlü olması nedeniyle, hastanın opiat reseptörleri uzun bir süre bağlı kalıyor, bu da bir eroin enjeksiyonunun küçük bir etkisi olduğu anlamına gelir. Tabii ki, eroinin gerçekten büyük bir miktarı metadon opiat reseptörlerini yerinden edecek ve bir "uçma" yaşatacaktır. Bu yüzden, metot güvenli değildir.

Yeni bir madde, *buprenorfin*, opiat bağımlılığı için metadondan bile daha iyi bir tedavi edici madde olmaya adaydır (Vocci, Acri ve Elkashef, 2005). Buprenorfin μ opiat reseptörü için kısmi bir agonisttir (Bölüm 15'ten hatırlayacaksınız ki kısmi bir agonist belirli bir reseptörle yüksek benzerlik gösteren bir maddedir ama reseptörü normal bir ligandın yaptığından daha az etkinleştirir. Bu eylem yüksek yoğunluktaki bölgelerde bir ligand reseptörünün etkilerini azaltır ve düşük yoğunluktaki bölgelerde arttırır, Şekil 15.11'de görüldüğü gibi). Buprenorfin, opiatların etkilerini bloke eder, kendi sadece bir hafta opiat etkisi yaratır. Metadonun aksine, yasadışı madde piyasasında düşük değeri vardır. Naloksonun, -opiat reseptörlerini bloke eden bir madde- küçük bir dozuna bağımlılık, uyuşturucu maddeyle karışımının kötüye kullanım potansiyeli olmadığını garantiye alır –ve aslında, sürekli opiat alan bir bağımlı tarafından alınırsa yoksunluk belirtisine yol açacaktır. Buprenorfinin büyük bir avantajı, faydasının yanında, muayenehane tabanlı bir tedavide kullanılabilme durumudur (Bkz. *Şekil 16.25.*).

ŞEKİL 16.25

Opiat Bağımlılığı için Bir Tedavi olarak Buprenorfin: Grafik, opiat bağımlılarının iyileşmesinde opiat aşermesinde buprenorfin, buprenorfin + naloksonu içeren tedavinin ve bir plasebonun etkileri.



Uyarlanan kaynak: Fudala, P. J., Bridge, T. P., Herbert, S. ve ark. *New England Journal of Medicine*, 2003, *349*, 949–958.

Kokain bağımlılığına ilginç bir yaklaşım Carrera ve ark. (1995) yaptığı bir çalışma tarafından önerilmiştir. Onlar kokaini yabancı bir proteinle eşleştirmişler ve farelerin bağışıklık sistemini kokaine antikor üretmesi için uyarmayı başarmışlardır. Kokain moleküllerine bağlı antikorlar, moleküllerin kan-beyin duvarını geçmelerini önlerler. Sonuç olarak, bu "kokain aşılanmış" fareler kokainin etkinleştirici etkilerine daha az duyarlıdır ve bu hayvanlarda beyindeki kokain seviyeleri kokain enjeksiyonundan sonra daha düşüktür. Bu çalışmanın gerçekleşmesinden itibaren kokain, eroin, metamfetamin ve nikotin karşıtı aşı içeren hayvan çalışmaları gerçekleştirilmiş ve bir takım klinik insan deneylerinde kokain ve nikotinin aşıları

yapılmış ve sonuçları izlenmiştir (Kosten ve Owens, 2005; Cornuz ark., 2008). Hayvan ve insan deneylerinin sonuçları umut vaat etmekte ve daha kapsamlı insan deneyleri geliştirilmektedir.

Metadon onarımına benzer bir tedavi, nikotin bağımlılığı tedavisi için bir tamamlayıcı olarak kullanılmıştır. Birkaç yıldır, nikotin sakızı reçeteyle elde edilebilir ve daha yakın zamanda deri yoluyla nikotin salan yapışkan bantlar piyasaya sürülmüştür. Her iki metot da, bir kişinin nikotin aşermesini azaltmak için beyinde yeterince yüksek seviyede nikotin tutar. Bir kere sigara içme alışkanlığı yatıştığında, nikotin dozu kişiyi maddeden kesmek için azaltılır. Dikkatle kontrol edilen çalışmalar, nikotin onarım tedavilerinin, plasebo uygulaması olmadan, nikotin bağımlılığı tedavisinde yararlı olduğunu göstermiştir (Stolerman ve Jarvis, 1995). Bununla birlikte, nikotin onarım tedavisi bir danışmanlık programının bir parçası olduğunda daha etkilidir.

Sigara bağımlılığının nikotin onarımı tedavisinin limitlerinden biri, bu prosedürün nikotin olmayan önemli bir sigara içme bileşenini sağlamamasıdır: Solunum yollarındaki sigara dumanı etkeni tarafından üretilen duyumlar. Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, bağımlılık yapıcı maddelerle ilişkili uyaranlar, bağımlılık yapan bir alışkanlığı beslemede önemli bir rol oynar. Sigara içenler, püttürülen normal ve nikotini alınmış sigaraları 7 saniye içinde oyladıklarında ki bu zaman nikotinin ciğerlere salınıp kana girmesi ve beyne ulaşmasından daha kısadır, şunu rapor etmişlerdir: Nikotini alınmış sigaraları püttürmek eşit güçte öfori ve tatmin duyguları ve sigara içmeye teşvikte azalmalar yaratmıştır. Ayrıca, solunum yollarında lokal bir anestezik soluyarak sigara dumanı duyumlarını bloke edilir, nikotin beyine ulaşmasına rağmen sigara içme tatminini azaltır.

Nikotini alınmış sigaralar, normal sigaraların yerini alamaz, çünkü nikotinin kendisi, sadece dumandaki diğer bileşenler değil, solunum yollarında hissedilen duyumlara önemli bir iştirak sağlar. Aslında, solunum yollarındaki nikotin reseptörlerini, fakat "beyindekini değil", bloke eden bir madde olan trimetafan, sigara içmenin duyusal etkilerini azaltır ve tatmini zayıflatır. Çünkü trimetafan beyindeki nikotin etkilerini engellemez, bu bulgu, nikotinin merkezi etkilerinin, nikotin bağımlılığını tutmada yeterli olmadığına işaret ederler. Bunun yerine, solunum yollarında sigara dumanının duyumsal etkilerinden ani bir işaret alan kombinasyonu; solunum yollarının ertelenmesi ve bu ertelemenin devamı, beyindeki nikotin etkisi sigara içmenin böyle bağımlık yapıcı olmasına hizmet eder (Naqvi ve Bechara, 2005; Rose, 2006).

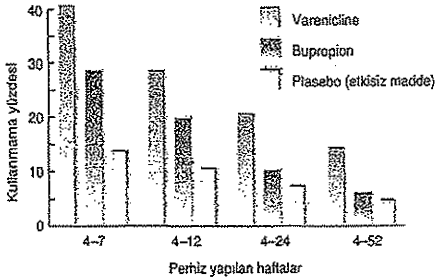
Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, laboratuvar hayvanlarıyla olan çalışmalar iç kaynaklı kanabinoidler nikotinin marihuananınkiler kadar pekiştirici etkileriyle alakalı olduğunu bulmuşlardır. Yakın zamandaki bir klinik deney, CB1 reseptörlerini bloke eden bir ilaç olan *rimonabantın*, sigara içenlere alışkanlıklarını bırakmakta yardımcı olmada etkili olduğunu rapor etmiştir (Henningfield ve ark., 2005). İlacın anlamlı yararlarından biri, sigara bırakmaya tipik olarak eşlik eden ve bırakmaktan vazgeçiren kilo alımında azalmadır. Bölüm 11'de gördüğümüz gibi, endokanabinoidler yemeyi, görünürde MCH ve oreksin salınmasını arttırarak uyarır. CB1 reseptörlerini bloke etme, bu etkiyi iptal eder ve bu nöronlarda nikotin yoksunluğu belirtilerinin etkilerini yok etmeye yardımcı olur.

Diğer bir ilaç, *bupropion*, katekolamin geri alım reseptörü olarak hizmet eden antidepresan bir ilaçtır. Bupropionin, nikotin bağımlılığı tedavisinde birçok ülkede kullanımı onaylanmıştır. Brody ve ark. (2004) bupropionla tedavi edilen sigara içenlerin medial prefrontal kortekste az etkinlik gösterdiklerini bulmuşlar ve sigarayla ilişkili işaretler gösterildiğinde daha az yoğun aşerme rapor etmişlerdir.

Yine başka bir ilaç, *vareniklin*'in, nikotin bağımlılığını tedavi etmede kullanılması onaylanmıştır. Vareniklin nikotin reseptörünün kısmi bir agonisti olarak hizmet eder, tıpkı buprenorfinin μ-opioid reseptörü için kısmi bir agonist olarak hizmet etmesi gibi. Kısmi bir nikotin agonisti olarak, vareniklin nikotin reseptörlerinin ölçülü bir etkinlik seviyesini korur ama yüksek nikotin seviyelerinin aşırı yüksek

ŞEKİL 16.26

Sigara Kullanımı Tedavisi Olarak Vareniklin: Grafik, vareniklin, bupropion ile tedavi edilen sigara içenlerin veya sigara perhizi yapanlarda plasebo yüzdelerini gösteriyor.



Uyarlanan kaynak: Nides, M., Oncken, C., Gonzales, D., arkadaşları, *Archives of Internal Medicine*, 2006, *166*, 1561–1568.

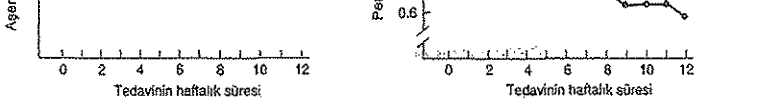
uyarılım seviyesi sağlamasını önler. Şekil 16.26 rastgele kaydedilmiş, çift kör sigara içenlerin sürekli perhiz oranları üzerinde bupropion ve vareniklinle tedavi etkilerini ve plasebo kontrol çalışmasını gösteriyor. 52 haftalık tedavi programı sonunda, vareniklin ile tedavi edilmiş sigara içenlerin yüzde 14.4'ü, bupropion ve plasebo almış içicilerin yüzde 6.3'ü ve yüzde 4.9'una kıyasla hâlâ içmiyordu (Bkz. *Şekil 16.26.*).

Daha önce belirtildiği gibi, birçok çalışma göstermiştir ki opiat antagonistleri insanları da içeren çeşitli türlerde alkolün pekiştirici değerindeki etkilerini azaltıyor. Bu bulgular, alkolün pekiştirici etkilerinin –en azından kısmen- iç kaynaklı opioidlerin salınması ve beyindeki opiat reseptörlerinin etkinliği tarafından üretildiğini öne sürerler. O'Brien, Volpicelli ve Volpicelli (1996) tarafından bir çalışma, naltrekson ile birlikte geleneksel davranışsal tedaviler kullanan iki uzun süreli programın sonuçlarını rapor etmişlerdir. Her iki program, naltrekson uygulanmasının başarı olasılığını anlamlı ölçüde arturdığını bulgulamıştır. Şekil 16.27'nin gösterdiği gibi, naltrekson alarak, alkolden uzak durmayı başaran katılımcıların sayısını arturmıştır (Bkz. *Şekil 16.27.*). Güncel olarak, çoğu tedavi programı, alkolizmi tedavi etmek için naltreksonun devamlı-salınan biçimini kullanır ve bu madde kullanımı ile elde edilen sonuçlar cesaretlendiricidir (Kranzler, Modesto-Lowe ve Nuwayser, 1998). Naltrekson, sigaraya aşermeyi bile düşürebilir (Vewers, Dhatt ve Tejwani, 1998).

Akamprozat adlı bir madde daha alkolizm tedavisi için umut vaat etmiştir. Bu bölümde daha önce gördüğümüz gibi, alkol $GABA_A$ reseptöründe dolaylı bir agonist ve NMDA reseptöründe dolaylı bir antagonist olarak görev yapar. *Akamprozat*, Avrupa'da kaşılma nöbetleri hastalığını tedavi etmek için kullanılan bir NMDA antagonist reseptörü, alkol yoksunluğunun indüklediği, kasılmaları durdurma yetisi için test edilmiştir. Araşırmacılar maddenin beklenmedik bir yararını keşfetmişlerdir: Maddeyi alan alkolik hastaların tekrar içmeye başlaması daha az muhtemeldir (Wickelgren, 1998; Buonopane ve Petrakis, 2005). Akamprozat, Amerika'da alkol kötüye kullanımı tedavisi için onaylanmıştır (Kranzler ve Gage, 2008).

ŞEKİL 16.27

Glomerul ile Olfaktör Reseptör Hücrelerinin Bağlantıları: Her bir glomerulus, reseptör hücresinin sadece bir tipinden bilgi alır. Farklı renklerin olfaktör reseptör hücreleri, reseptör moleküllerinin farklı tiplerini içerir.



Uyarlanan kaynak: O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A. ve Volpicelli, J. R. *Alcohol*, 1996, *13*, 35–39.

Ara Özet

Madde Kötüye Kullanım Bozuklukları

Bağımlılık yapıcı maddelerin pekiştirme etkileri o denli güçlüdür ki, bunları kullanan ve hayatları bunlar etrafında organize olmuş kişiler uzun bir süre burakamazlar. Pozitif pekiştirme, bir davranış için tahrik edici bir uyaran tarafından takip edildiğinde meydana gelir. Bağımlılık yapıcı maddeler, madde kullanma davranışını pekiştirerek, pozitif pekiştirme yaratırlar. Laboratuvar hayvanları bu maddelerin verilmesi sonucunda, buna uygun tepki oluşturmayı öğrenmişlerdir. Bir madde bu etkileri ne kadar kısa zamanda ortaya çıkarabilirse, bağımlılık da o kadar çabuk gelişmektedir. Nucleus accumbens içinde dopamin salınması sonucunda pozitif pekiştirme uyaranı meydana getiren maddeler, pekiştirmede önemli bir yapı teşkil ederler. Özellikle dorsal striatumdaki VTA ve NAC ile başlayan nörolojik değişimler, edimsel koşullamada önemli rol oynamaktadır.

Negatif pekiştirme, itici bir uyaranın başlaması ve bitmesiyle meydana gelir. Kişi, sosyal durumu veya kişilik özellikleri nedeniyle mutsuz veya kaygılı hissettiğinde kullandığı maddenin bu hisleri azaltması durumunda, negatif pekiştirme olarak madde kullanma davranışı pekişebilir. Ayrıca, kullanılan maddenin dozunun arttırılmasının yoksunluk belirtilerinin neden olduğu rahatsızlığı azaltması da kuşkusuz bağımlılığı sağlamlaştırıcı bir etkendir, ancak aşermenin tek nedeni değildir.

Bağımlı olunmuş olan bir maddeyi almaya teşvik edilme, aşermenin oluşması sadece yoksunluk belirtileriyle açıklanamaz, çünkü uzun süredir madde kullanmayan bağımlılarda da ortaya çıkabilmektedir. İşlevsel görüntüleme çalışmaları, bağımlılık yapıcı maddelere aşermenin; ACC, OFC, insula ve dorsolateral prefrontal korteksin etkinliğini arttırdığını ortaya koymuşlardır. Uzun dönemli madde kullanımı; prefrontal korteks etkinliğinin ve hatta prefrontal gri maddenin azalmasında etkili olmaktadır. Bu durum da, kişinin yargılama işlevlerini ve uygunsuz davranışları engelleme ile ilgili yapısal işlevlerinde bozulmalarla ilişkilidir (madde kullanımını giderek arttırmak gibi). Madde bağımlılarında, genel nüfusa göre daha çok şizofreni olgusu görülmektedir. Ergenlerdeki potansiyel madde kullanımına karşı hassasiyet durumu, prefrontal korteksin olgunlaşmasının tamamlayamamış olmasıyla ilişkilidir. Stres etkenleri de madde kullanma isteğini ve madde arama tutumunu tetikleyebilmektedir.

Opiatlar ağrıya duyarsızlık, halsizlik, yatışma (sedation; genel fonksiyon azalması) ve pekiştirme meydana getirirler. Periakueduktal gri maddedeki reseptörler ağrıya duyarsızlıktan, preoptik bölgelerdeki halsizlikten, mezansefalik retiküler oluşumdakiler yatışmadan, ventral tegmental bölgedekiler ve nucleus accumbenstekiler pekiştirmenin en az miktarından sorumludurlar. İç kaynaklı (endogen) opiatların salınması, alkol gibi başka bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımını pekiştirebilirler.

Kokain, uç tomurcuklardan dopamin geri alımını engeller. Amfetamin, tersine, uç tomurcuklardaki dopamin salınmasını arttırarak, dopamin taşıyıcılarını hızlandırır. Kokain ve amfetaminin pekiştirici etkileri, nucleus accumbens'te artan dopamin salınmasında etkilidir. Kronik metamfetamin kötüye kullanımı, striatomdaki dopaminerjik akson ve uçlardaki azalmayla ilişkilidir (Burada bulunan dopamin taşıyıcılarının azalan sayılarıyla kendini belli eder).

Kuvvetli bir bağımlılık yapıcı madde olan nikotin (hem insanlar hem de laboratuvar hayvanları için), uzun zaman görmezden gelinmiştir. Bunun önde giden nedenleri, zehirlenmeye (intoxication) neden olmaması ve gerek sigara, gerekse diğer tütün ürünlerine ulaşmanın, bağımlılar için yasa dışı bir uğraş gerektirmemesidir. Oysa, nikotine aşerme fazlasıyla motive edicidir. Nikotin, mezolimbik dopaminerjik nöronların salınmasını tetikler. Ventral tegmental alana nikotin enjeksiyonu pekiştiricidir. Kanabinoid CB1 reseptörleri de nikotinin pekiştirici özelliklerine dâhildir. Nikotin bağımlılığının sürmesinde önemli bir rolü olan insulanın gördüğü zarar, nikotinin kesilmesinde etken bir durumdur. Nikotin uyaranına bağlı olan lateral hipotalamusta GABA salınması, MCH nöronlarının etkinliğini azaltır ve kişi beslenme miktarını düşürür. Bu durum, nikotin bırakıldığında sıklıkla meydana gelen kilo alımını açıklar.

Alkol, pozitif pekiştirme etkilerine sahiptir, aynı zamanda, anksiyolitik etkisi nedeniyle negatif pekiştirme özellikleri de taşır. NMDA ve $GABA_A$ reseptörleri için dolaylı antagonistler. Nucleus accumbens'te dopamin salınmasını uyarır. Uzun süreli alkol kötüye kullanımının kesilmesiyle ortaya çıkan yoksunluk, yoksunluğun indüklediği NMDA reseptörlerinin etkileşmesiyle görülen bir hastalık nöbetine neden olur. İç kaynaklı opioidlerin salınması da alkolün pekiştirme etkilerinde önemli bir rol oynar.

Kanabisin etken maddesi olan THC, doğal ligandı (merkezi atoma bağlı atom, molekül veya iyon) anandamin olan reseptörleri uyarır. Diğer bağımlılık yapıcı maddeler gibi THC de, nucleus accumbens'te dopamin salınmasını uyarır. CB1 reseptörü THC'nin ve iç kaynaklı kanabinoidlerin fizyolojik ve davranışsal etkilerinden sorumludur. CB1 reseptörünü hedefleyen başkalaşım; alkolün, kokainin, opiatların ve kanabinoidlerin pekiştirme etkisini azaltır. CB1 reseptörlerinin bloke edilmesi nikotinin de pekiştirme etkilerini azaltır. Kanabinoidler, hipokamptaki nöronların etkileyerek hafıza bozukluklarına yol açarlar. Kanabis kullanımının şizofreninin yaygınlığıyla ilişkisini ortaya koyan iki rahatsız edici rapor bulunmaktadır.

Bağımlılık yapıcı maddeleri kullanan birçok insan, maddeleri yüksek oranda kötüye kullanım potansiyeli taşısa da, bağımlı olmamaktadır. Bulgular, özellikle nikotin ve alkol bağımlılığı olasılığının soyaçekimle güçlü bir ilişkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Madde kullanımı ve bağımlılığı kalıtımdan, tüm maddeleri içeren çevresel etkenlerden ve bazı belirli maddelerin yarattığı özel nedenlerden etkilenmektedir.

Madde kötüye kullanımının tedavisi zor olsa da, araştırmacılar birkaç faydalı tedavi yöntemi geliştirmişlerdir. Oral yoldan uygulanan metadon tedavisi, eroin bağımlılığını, ölümcül etkiler meydana getirmeyen opiat bağımlılığına dönüştürmektedir. μ opioid reseptörleri için kısmi agonist olan buprenorfin, opiatlara aşermeyi azaltmaktadır.

Opiat bağımlılarının ilgisi olmaması nedeniyle (özellikle de naltrekson-la birleştirildiğinde), bir hekim tarafından muayenehane ziyaretinde uygulanabilir. İnsanlarda kokain ve nikotine karşı, farelerde birçok diğer maddeye olan antikor gelişimi, insanların bir gün bağımlılık yapan maddelere karşı bağışıklık kazanması olasılığını, maddelerin beyin içine girmesini önleyerek uzatır. Nikotin içeren sakız ve deri bantları, bağımlılıklarıyla mücadelede içicilere yardım eder. Yine de, sigara dumanının varlığıyla üretilen solunum yolu duyumları bağımlılıkta önemli bir rol oynar ve oral ile transdermal uygulama bu duyumları engellemez. Rimonabant, bir CB1 reseptörü antagonisti, sigara bırakmaya yardım eder ve kilo alım olasılığını düşürür. Bupropoinin, antidepresan bir madde, aynı zamanda sigara içenlerin alışkanlıklarını bırakmada yardımcı olduğu gösterilmiştir. Vareniklin, nikotin reseptörü için kısmi bir agonist, daha bile etkili olabilir. Alkolizm tedavisi için en etkili farmakolojik tamamlayıcının naltrekson olduğu görünmektedir. Naltrekson, maddenin pekiştirici etkilerini azaltan bir opiat reseptörü engelleyicisidir. Akamprozat, bir NMDA reseptörü antagonisti, aynı zamanda alkolizm tedavisinde umut vaat eder.

Kişisel bir not: Şu an kitabın sonuna geldiniz (iyi bildiğiniz gibi) ve yazdıklarımı okumak için kayda değer bir zaman harcadınız. Bu kitap üzerine çalışırken, kendimi davranış fizyolojisi hakkında bir şey öğrenmeye meraklı birine konuşuyor gibi hayal etmeye çalışıyordum. Önsözde belirttiğim gibi, yazmak genellikle yalnız yapılan bir faaliyettir ve hayali bir dinleyici kitlesi bana eşlik etmede yardımcı oldu. Eğer bu iletişimi ikili bir sohbete dönüştürmek isterseniz, bana yazın. Adresim, önsözün sonunda yazılıdır.

Düşündüren Sorular

1. Tütün şirketi yöneticilerinin sigaraların bağımlılık yapıcı olmadığında ısrarcı olmaya alışmış olmaları ve insanların yalnızca hareketin onlara verdiği keyif nedeniyle sigara içtiklerini iddia etmelerine karşın, araştırmalar nikotinin gerçekte güçlü (potent) bir bağımlılık yapıcı madde olduğuna işaret ediyorlar. Bu gerçeğin kabul edilmesinin neden bu kadar uzun sürdüğünü düşünüyorsunuz?
2. Çoğu ülkede alkol yasal, marihuana değildir. Sizce neden? Yeni keşfedilen bir maddenin yasal olup olmamasına hangi kritere göre karar verirdiniz? Sağlığı tehdit etmesi mi? Fetal gelişimdeki etkileri mi? Davranış üzerine etkileri mi? Bağımlılık yapma potansiyeli mi? Güncel kullanımdaki çeşitli maddeler için bu kriterlere başvuruyorsanız, herhangi birinin yasal statüsünü değiştirir miydiniz?

SON SÖZ Klasik Koşullanmış Aşerme

Bir kişi eroin aldığında, maddenin birincil etkisi homeostatik telafi mekanizmalarını etkinleştirmek. Bu telafi mekanizmaları maddenin etkilerine karşı olan nöral devreler tarafından temin ediliyorlar. Siegel'in (1978) parmak bastığı gibi, bu telafi mekanizmalarının etkinleşmesi, maddenin alındığı aynı zaman diliminde mevcut bulunan çevredeki uyaranların klasik koşullama haline geldiği bir yanıttır. Madde alımı ile bağdaştırılan uyaranlar –madde solüsyonunu hazırlamayla ilgili teçhizat dâhil, iğne, şırınga, şırınganın damar içindeki hissi ve hatta madde alındığında genellikle mevcut olan kişilerin ve alındığında bulunan odanın görülmesi- koşullayan uyaranlar olarak görev yaparlar. Maddenin etkileriyle üretilen homeostatik telafi yanıtları koşulsuz yanıt olarak hizmet eder, bu da çevresel uyaranlarla koşullanmıştır. Böylece, bir kez klasik koşullanma yerini almıştır, koşullama uyaranlarının görülmesi telafi mekanizmalarını etkinleştirecektir.

John'un, bölüm önsözündeki eski bağımlı, madde teçhizatını görmesi koşullama uyaranı olarak etki etmiş ve koşullama yanıtı ortaya çıkarmıştır –telafi mekanizması. Madde almadığı için, yalnızca telafi mekanizmasının etkisini hissetmiştir; disfori, ajitasyon ve bu belirtileri rahatlatmak için kuvvetli bir teşvik ile onları öfori hisleriyle değiştirmek. Teşvike karşı konulmaz bulmuştur.

Laboratuvar hayvanlarıyla olan deneyler bu açıklamanın doğru olduğunu onaylamışlardır. Örneğin, Siegel ve ark. (1982) farelere tolerans geliştirmeleri için yeterli süre günlük eroin dozları verdiler –hep aynı odada- Sonra, test gününde araştırmacılar farelere büyük bir doz eroin verdiler. Hayvanlardan bazıları maddeyi tanıdık olan odada alırken diğerleri yeni bir çevrede aldı. Araştırmacılar tanıdık odada madde alan hayvanların aşırı dozdan korunabildiklerini, çünkü bu çevredeki uyaranların klasik koşullanmış telafi yanıtı ürettiğini tahmin etmişlerdir. Öngörüleri doğruydu; yeni bir çevrede aşırı doz alan farelerin neredeyse hepsi ölmüştü. Siegel ve meslektaşları, eroin bağımlısı insanların bilinmedik bir ortamda maddelerini aldıkları zaman, aşırı dozdan ölme risklerinin çok daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir.

Yeri gelmişken, bölümün önsözünde anlattığım John'un hikâyesinin bu günlerde vuku bulması mümkün değil. Alışkanlıklarını bırakmaya çalışan o kadar çok eroin bağımlısı var ki madde alma gereçlerini görmenin perhiz yapmayı güç hale getirdiği rapor edilmiştir. Madde bağımlılığıyla mücadele eden örgütlerin, alışkanlıklarının depreşmesine neden olan bu ögeleri sunan posterler hazırlamaları sakıncalıdır.

Anahtar Kavramlar

OTİSTİK BOZUKLUK

1. Otistik bozukluk zayıf ya da var olmayan sosyal ilişkiler, iletişim becerileri ve düşleme yetileri ile amaçsız, tekrarlanan hareketlerle nitelendirilir.
2. Otizm eskiden anne babanın eksik tutumlarına mal edilse de, günümüzde hastalığın genetik etkenler veya doğum öncesi gelişimi engelleyen olaylardan kaynaklandığı anlaşılmıştır.

DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

3. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında kendini gösterir ve konsantrasyon güçlüğü, bir görevi yaparken geride kalmak ile nitelendirilir. DEHB olan çocuklar aynı zamanda yanıtlarını, gereksinimlerini erteleyemezler; eylemlerinin sonuçlarını hesaplamadan hareket ederler, sıklıkla düşünmeden, aldırışsız ve aceleci davranışlar sergilerler. Süre giden işlere davetsiz girerek etkinliklerin engellenmesine neden olurlar.
4. DEHB metilfenidat (Ritalin) gibi dopamin agonistleri tarafından tedavi edilir. Hastalık beyinin pekiştirme mekanizmalarındaki olağan dışılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu da pekiştirme aşamalı değişiminin ertelenmesiyle sonuçlanır. Kanıtlar, prefrontal kortekste ve kuyruklu nucleusta olağan dışılıkların var olduğunu öne sürerler.

STRES BOZUKLUKLARI

5. Stres yanıtı, uyaranların muamelesine verilen duygusal bir yanıtın fizyolojik bileşenlerinden oluşur. Bu yanıtların uzun süreli etkileri –özellikle glukokortikoidlerin salınmasınınkiler- bir kişinin sağlığına zarar verebilir. Katekolaminlerin sürese bağlı salınması, kalp ve kan damarları hastalıklarının gelişiminde bir etken olabilir.
6. Stres bağışıklık sistemini, ilk olarak glukokortikoidlerin salınması yoluyla durdurabilir ve böylece bir kişiyi enfeksiyonlara daha duyarlı kılabilir.

MADDE KÖTÜYE KULLANIM BOZUKLUKLARI

7. Şimdiye kadar incelenmiş bütün bağımlılık yapan maddelerin –opiatlar, kokain, amfetamin, nikotin, marihuana ve alkol- nucleus accumbens'te dopamin salınmasına yol açtıkları gözlenmiştir.
8. Opiatların kronik olarak vücuda alımı toleransa yol açması ve yoksunluk belirtilerine öncülük etmesine karşın, bu olgular bağımlılıktan sorumlu değillerdir. Bağımlılığa, bu maddelerin dopaminerjik pekiştirme mekanizmalarını etkinleştirme vasıfları yol açar.
9. Aşerme ve depreşme, nucleus accumbens'te ve prefrontal kortekste olağan dışılıklara neden olan uzun zamana yayılmış bağımlılık yapan madde alımı yüzünden meydana gelir. Bu, yargılama ve uygunsuz tutumları sakınma yetisini zayıflatır.
10. Alkolün iki eylem alanı vardır: $GABA_A$ reseptöründe dolaylı bir agonist ve NMDA reseptöründe dolaylı bir antagonist olarak görev yapar.
11. Araştırmalar madde kötüye kullanımına hassasiyette kalıtımın fazlasıyla etkili olduğunu belirtmişlerdir. İçki alemi ve sürekli alkol kullanımı farklı mekanizmalardan kaynaklanıyor görünmektedir.
12. Madde bağımlılığına yönelik fizyolojik tedavi, opiat bağımlılığı için metadon ve buprenorfin (μ opiat reseptörü için kısmi bir agonist), nikotin bağımlılığı için nikotin onarım tedavisi (nikotin sakızı ve deri bantları) veya bupropion (antidepresan bir madde) ve alkolizm için naltrekson (opiat reseptörünü bloke edici) veya akamprozat (Bir NMDA reseptörü antagonisti) içerir.

Önerilen Kaynaklar

Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*, 2007, *39*, 319–328.

Bush, G., Valera, E. M., and Seidman, L. J. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biological Psychiatry*, 2005, *57*, 1273–1284.

Chambers, R. A., Taylor, J. R., and Potenza, M. N. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 2003, *160*, 1041–1052.

Chao, J., and Nestler, E. J. Molecular neurobiology of drug addiction. *Annual Review of Medicine*, 2004, *55*, 113–132.

Charmandari, E., Tsigos, C., and Chrousos, G. Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, 2005, *67*, 259–284.

Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P., and Morgan, J. Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 2007, *56*, 399–413.

Ducci, F., and Goldman, D. Genetic approaches to addiction: Genes and alcohol. *Addiction*, 2008, *103*, 1414–1428.

Hyman, S. E., Malenka, R. C., and Nestler, E. J. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 2006, *29*, 565–598.

Kalivas, P. W., and O'Brien, C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 2008, *33*, 166–180.

Kauer, J. A., and Malenka, R. C. Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, *8*, 844–858.

Muhle, R., Trentacoste, S. V., and Rapin, I. The genetics of autism. *Pediatrics*, 2004, *113*, e472–e486.

Vocci, F. J., Acri, J., and Elkashef, A. Medication development for addictive disorders: The state of the science. *American Journal of Psychiatry*, 2005, *162*, 1432–1440.

Yehuda, R., and LeDoux, J. Response variation following trauma: A translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 2007, *56*, 19–32.

Ek Kaynaklar

Bu bölümün içerdiği malzemenin uygulaması ve ek makale için www.mypsychkit.com ziyaret edilebilir. MyPsychKit içerisinde, test egzersizlerini yapabilir, tekrar etmenize yardımcı olabilecek isteğe uyarlanmış çalışma planı alabilirsiniz. Bir düzine animasyon, özel ders ve internet bağlantılarına da ulaşılabilinir. Bu ders kitabının etkileşimli elektronik sürümünü kullanarak bile tekrar yapabilirsiniz. Bunun için MyPsychKit'e üye olmanız gerekmektedir. Detayları internet sitesinden bulabilirsiniz.

Kaynaklar

Abelson, J. L., Curtis, G. C., Sagher, O., et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 2005, *57*, 510–516.

Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Larson, C. L., et al. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*, 1998, *9*, 3301–3307.

Adams, D. B., Gold, A. R., and Burt, A. D. Rise in female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives. *New England Journal of Medicine*, 1978, *299*, 1145–1150.

Adey, W. R., Bors, E., and Porter, R. W. EEG sleep patterns after high cervical lesions in man. *Archives of Neurology*, 1968, *19*, 377–383.

Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman, I., et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1999, *156*, 1646–1649.

Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., et al. A Role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 2683–2690.

Adolphs, R., and Tranel, D. Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage. *Neuropsychologia*, 1999, *37*, 1285–1292.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. Fear and the human amygdala. *Journal of Neuroscience*, 1995, *15*, 5879–5891.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 1994, *372*, 669–672.

Advokat, C., and Kudesic, V. Pharmacotherapy of the eating disorders: A commentary. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1995, *19*, 59–66.

Agarwal, N., Pacher, P., Tegeder, I., et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 870–879.

Aharon, I., Etcoff, N., Ariely, D., et al. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*, 2001, *32*, 537–551.

Alain, C., He, Y., and Grady, C. The contribution of the inferior parietal lobe to auditory spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, *20*, 285–295.

Alexander, G. M. An evolutionary perspective of sex-typed toy preferences: Pink, blue, and the brain. *Archives of Sexual Behavior*, 2003, *32*, 7–14.

Alexander, G. M., and Hines, M. Sex differences in response to children's toys in nonhuman primates (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Evolution and Human Behavior*, 2002, *23*, 467–479.

Alexander, M. P., Fischer, R. S., and Friedman, R. Lesion localization in apractic agraphia. *Archives of Neurology*, 1992, *49*, 246–251.

Alirezaei, M., Watry, D. D., Flynn, C. F., et al. Human immunodeficiency virus-1/surface glycoprotein 120 induces apoptosis through RNA-activated protein kinase signaling in neurons. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 11047–11055.

Alkire, M. T., Haier, R. J., Fallon, J. H., and Cahill, L. Hippocampal, but not amygdala, activity at encoding correlates with long-term, free recall of nonemotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1998, *95*, 14506–14510.

Allen, L. S., and Gorski, R. A. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1992, *89*, 7199–7202.

Allison, T., Puce, A., and McCarthy, G. Social perception from visual cues: Role of the STS region. *Trends in Cognitive Science*, 2000, *4*, 267–278.

Altschuler, H. L., Phillips, P. E., and Feinhandler, D. A. Alterations of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences*, 1980, *26*, 679–688.

Amaral, D. G. The amygdala, social behavior, and danger detection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, *1000*, 337–347.

Amaral, D. G., Price, J. L., Pitkänen, A., and Carmichael, S. T. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*, edited by J. P. Aggleton. New York: Wiley-Liss, 1992.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

Anand, B. K., and Brobeck, J. R. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 1951, *24*, 123–140.

Ancoli-Israel, S., and Roth, T. Characteristics of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation survey. *Sleep*, 1999, *22*, S347–S353.

Anderson, A. K., and Phelps, E. A. Expression without recognition: Contributions of the human amygdala to emotional communication. *Psychological Science*, 2000, *11*, 106–111.

Anderson, A. K., and Phelps, E. A. Intact recognition of vocal expressions of fear following bilateral lesions of the human amygdala. *Neuroreport*, 1998, *9*, 3607–3613.

Anderson, S., Barrash, J., Bechara, A., and Tranel, D. Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood- or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006, *12*, 224–235.

Annese, J., Gazzaniga, M. S., and Toga, A. W. Localization of the human cortical visual area MT based on computer aided histological analysis. *Cerebral Cortex*, 2005, *15*, 1044–1053.

Anonymous. Effects of sexual activity on beard growth in man. *Nature*, 1970, *226*, 867–870.

Apkarian, A. V., Sosa, Y., Krauss, B. R., et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain*, 2004a, *108*, 129–136.

Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience*, 2004b, *24*, 10410–10415.

Arancio, O., Kandel, E. R., and Hawkins, R. D. Activity-dependent long-term enhancement of transmitter release by presynaptic 3′,5′-cyclic GMP in cultured hippocampal neurons. *Nature*, 1995, *376*, 74–80.

Arendt, J., Deacon, S., English, J., et al. Melatonin and adjustment to phase-shift. *Journal of Sleep Research*, 1995, *4*, 74–79.

Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, *86*, 4753–4758.

Arnason, B. G. Immunologic therapy of multiple sclerosis. *Annual Review of Medicine*, 1999, *50*, 291–302.

Arnott, S. T., Binns, M. A., Grady, C. L., and Alain, C. Assessing the auditory dual-pathway model in humans. *Neuroimage*, 2004, *22*, 401–408.

Arnsten, A. F. T. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: Circuits and pathways. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, *67* (Suppl. 8), 7–12.

Aron, A. R., Robbins, T. W., and Poldrack, R. A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Science*, 2004, *8*, 170–177.

Aronson, B. D., Bell-Pedersen, D., Block, G. D., et al. Circadian rhythms. *Brain Research Reviews*, 1993, *18*, 315–333.

Arora, S., and Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity—A review. *Neuropeptides*, 2006, *40*, 375–401.

Aschoff, J. Circadian rhythms: General features and endocrinological aspects. In *Endocrine Rhythms*, edited by D. T. Krieger. New York: Raven Press, 1979.

Asnis, G. M., Hameedi, F. A., Goddard, A. W., et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: A multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Research*, 2001, *103*, 1–14.

Astafiev, S. V., Shulman, G. L., Stanley, C. M., et al. Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing. *Journal of Neuroscience*, 2003, *23*, 4689–4699.

Aston-Jones, G., and Bloom, F. E. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*, 1981, *1*, 876–886.

Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P., and Alexinsky, T. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *Journal of Neuroscience*, 1994, *14*, 4467–4480.

Attia, E., Haiman, C., Walsh, T., and Flater, S. T. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *American Journal of Psychiatry*, 1998, *155*, 548–551.

Auerbach, J., Geller, V., Lezer, S., et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants. *Molecular Psychiatry*, 1999, *4*, 369–373.

Autism Genome Project Consortium. The Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*, 2007, *39*, 319–328.

Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., et al. Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology*, 2009, *100*, 1–22.

Avenet, P., and Lindemann, B. Perspectives of taste reception. *Journal of Membrane Biology*, 1988, *112*, 1–8.

Avila, M. T., Weiler, M. A., Lahti, A. C., et al. Effects of ketamine on leading saccades during smooth-pursuit eye movements may implicate cerebellar dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 1490–1496.

Ayala, R., Shu, T., and Tsai, L.-H. Trekking across the brain: The journal of neuronal migration. *Cell*, 2007, *128*, 29–43.

Aziz-Zadeh, L., Cattaneo, L., Rochat, M., and Rizzolatti, G. Covert speech arrest induced by rTMS over both motor and nonmotor left hemisphere frontal sites. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2005, *17*, 928–938.

Baddeley, A. D. Memory: Verbal and visual subsystems of working memory. *Current Biology*, 1993, *3*, 563–565.

Bagatell, C. J., Heiman, J. R., Rivier, J. E., and Bremner, W. J. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994, *7*, 211–216.

Bagnasco, M., Tulipano, G., Melis, M. R., et al. Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regulatory Peptides*, 2003, *28*, 161–167.

Bai, F. L., Yamano, M., Shiotani, Y., et al. An arcuato-paraventricular and-dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Research*, 1985, *331*, 172–175.

Bailey, C. H., and Kandel, E. R. Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in *Aplysia*. *Progress in Brain Research*, 2008, *169*, 179–198.

Bailey, J. M., and Pillard, R. C. A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry*, 1991, *48*, 1089–1096.

Bailey, J. M., Pillard, R. C., Neale, M. C., and Agyei, Y. Heritable factors influence sexual orientation in women. *Archives of General Psychiatry*, 1993, *50*, 217–223.

Baird, G., Pickles, A., Simonoff, E., et al. Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 2008, *93*, 832–837.

Bak, T. H., O'Donovan, D. G., Xuereb, J. H., et al. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodman areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain*, 2001, *124*, 103–120.

Ballantine, H. T., Bouckoms, A. J., Thomas, E. K., and Giriunas, I. E. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biological Psychiatry*, 1987, *22*, 807–819.

Ballas, N., Lioy, D. T., Grunseich, C., and Mandel, G. Non-cell autonomous influence of MeCP2-deficient glia on neuronal dendritic morphology. *Nature Neuroscience*, 2009, *12*, 311–317.

Bandell, M., Macpherson, L. J., and Patapoutian, A. From chills to chilis: Mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, *17*, 490–497.

Barber, T. X. Responding to "hypnotic" suggestions: An introspective report. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 1975, *18*, 6–22.

Barclay, C. D., Cutting, J. E., and Kozlowski, L. T. Temporal and spatial factors in gait perception that influence gender recognition. *Perception and Psychophysics*, 1978, *23*, 145–152.

Bard, E., Cannon, C., Barbour, R., et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nature Medicine*, 2000, *6*, 916–919.

Baron-Cohen, S. The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 2002, *6*, 248–254.

Barr, C., Kreek, M. J., Ott, J., et al. Increased attributable risk related to a functional μ-opioid receptor gene polymorphism in association with alcohol dependence in central Sweden. *Neuropsychopharmacology*, 2005, *30*, 417–422.

Bartels, A., and Zeki, S. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*, 2004, *21*, 1155–1166.

Bartels, A., and Zeki, S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport*, 2000, *27*, 3829–3834.

Bartness, T. J., Powers, J. B., Hastings, M. H., et al. The timed infusion paradigm for melatonin delivery: What has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses? *Journal of Pineal Research*, 1993, *15*, 161–190.

Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., and McCarley, R. W. Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology*, 2004, *73*, 379–396.

Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., et al. Gut hormone PYY_{3-36} physiologically inhibits food intake. *Nature*, 2002, *418*, 650–654.

Batterham, R. L., Ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*, 2007, *450*, 106–109.

Bautista, D. M., Jordt, S.-E., Nikai, T., et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*, 2006, *124*, 1269–1282.

Bayley, P. J., Frascino, J. C., and Squire, L. R. Robust habit learning in the absence of awareness and independent of the medial temporal lobe. *Nature*, 2005, *436*, 550–553.

Beamer, W., Bermant, G., and Clegg, M. T. Copulatory behaviour of the ram, Ovis aries. II. Factors affecting copulatory satiation. *Animal Behavior*, 1969, *17*, 706–711.

Bear, O., and Fedio, P. Qualitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 1977, *34*, 454–467.

Beauvois, M. F., and Dérousné, J. Lexical or orthographic dysgraphia. *Brain*, 1981, *104*, 21–45.

Beauvois, M. F., and Dérousné, J. Phonological alexia: Three dissociations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1979, *42*, 1115–1124.

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., et al. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 1995, *269*, 1115–1118.

Beckstead, R. M., Morse, J. R., and Norgren, R. The nucleus of the solitary tract in the monkey: Projections to the thalamus and brainstem nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 1980, *190*, 259–282.

Beidler, L. M. Physiological properties of mammalian taste receptors. In *Taste and Smell in Vertebrates*, edited by G. E. W. Wolstenholme. London: J. &A. Churchill, 1970.

Bell, A. P., Weinberg, M. S., and Hammersmith, S. K. *Sexual Preference: Its Development in Men and Women*. Bloomington: Indiana University Press, 1981.

Bell, A. P., and Weinberg, M. S. *Homosexualities: A Study of Diversity Among Men and Women*, New York: Simon and Schuster, 1978.

Benchenane, K., López-Atalaya, J. P., Fernández-Monreal, M., et al. Equivocal roles of tissue-type plasminogen activator in stroke-induced injury. *Trends in Neuroscience*, 2004, *27*, 155–160.

Benedetti, F., Arduino, C., and Amanzio, M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *Journal of Neuroscience*, 1999, *19*, 3639–3648.

Benington, J. H., Kodali, S. K., and Heller, H. C. Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats. *Brain Research*, 1995, *681*, 141–146.

Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*, 2003, *60*, 1909–1915.

Bensimon, G., Lacomblez, L., and Meininger, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1994, *330*, 585–591.

Benson, D. F., Djenderedjian, A., Miller, B. L., et al. Neural basis of confabulation. *Neurology*, 1996, *46*, 1239–1243.

Ben-Tovim, D. I. Eating disorders: Outcome, prevention, and treatment of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 2003, *16*, 65–69.

Berkovic, S. F., Mulley, J. C., Scheffer, I. E., and Petrou, S. Human epilepsies: Interaction of genetic and acquired factors. *Trends in Neurosciences*, 2006, *29*, 391–397.

Bermant, G., and Davidson, J. M. *Biological Bases of Sexual Behavior.* New York: Harper & Row, 1974.

Berson, D. M., Dunn, F. A., and Takao, M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002, *295*, 1070–1073.

Berthier, M., Kulisevsky, J., Gironell, A., and Heras, J. A. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: Clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology*, 1996, *47*, 353–361.

Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., et al. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Review*, 2006, *12*, 250–275.

Best, P. J., White, A. M., and Minai, A. Spatial processing in the brain: The activity of hippocampal place cells. *Annual Review of Neuroscience*, 2001, *24*, 459–486.

Bettelheim, B. *The Empty Fortress.* New York: Free Press, 1967.

Billings, L. M., Green, K. N., McGaugh, J. L., and LaFerla, F. M. Learning decreases Aβ*56 and tau pathology and ameliorates behavioral decline in 3xTgAD mice. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 751–761.

Bisiach, E., and Luzzatti, C. Unilateral neglect of representational space. *Cortex*, 1978, *14*, 129–133.

Bittel, D. C., and Butler, M. G. Prader-Willi syndrome: Clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2005, *7*, 1–20.

Blanchard, R. Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Hormones and Behavior*, 2001, *40*, 105–114.

Blaustein, J. D., and Olster, D. H. Gonadal steroid hormone receptors and social behaviors. In *Advances in Comparative and Environmental Physiology, Vol. 3*, edited by J. Balthazart. Berlin: Springer-Verlag, 1989.

Blest, A. D. The function of eyespot patterns in insects. *Behaviour*, 1957, *11*, 209–256.

Bleuler, E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia*, 1911. Translated by J. Zinkin. New York: International Universities Press, 1911/1950.

Bliss, T. V., and Lømo, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 1973, *232*, 331–356.

Blundell, J. E., and Halford, J. C. G. Serotonin and appetite regulation: Implications for the pharmacological treatment of obesity. *CNS Drugs*, 1998, *9*, 473–495.

Bodner, S. M., Morshed, S. A., and Peterson, B. S. The question of PANDAS in adults. *Biological Psychiatry*, 2001, *49*, 807–810.

Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 2007, *130*, 2770–2788.

Bogaert, A. F. Biological versus nonbiological older brothers and men's sexual orientation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, *103*, 10771–10774.

Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndycraft, B., et al. Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 10078–10083.

Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004, *16*, 456–464.

Bolwig, T. G., Woldbye, D. P., and Mikkelsen, J. D. Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant: A possible role of neuropeptide Y (NPY). *Journal of ECT*, 1999, *15*, 93–101.

Bonnin, A., Torii, M., Wang, L., et al. Serotonin modulates the response of embryonic thalamocortical axons to netrin-1. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 588–597.

Boodman, S. G. Hungry in the dark: Some sleepeaters don't wake up for their strange nighttime binges. *Washington Post*, Sept. 7, 2004, HE01.

Born, R. T., and Tootell, R. B. H. Spatial frequency tuning of single units in macaque supragranular striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1991, *88*, 7066–7070.

Borod, J. C., Koff, E., Yecker, S., et al. Facial asymmetry during emotional expression: Gender, valence, and measurement technique. *Neuropsychologia*, 1998, *36*, 1209–1215.

Bossy-Wetzel, E., Schwarzenbacher, R., and Lipton, S. A. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nature Medicine*, 2004, *10*, S2–S9.

Bouchard, C., Tremblay, A., Despres, J. P., et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *New England Journal of Medicine*, 1990, *322*, 1477–1482.

Boulos, Z., Campbell, S. S., Lewy, A. J., et al. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. 7: Jet-lag. *Journal of Biological Rhythms*, 1995, *10*, 167–176.

Bourne, J., and Harris, K. M. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, *17*, 381–386.

Bouton, M. E., and King, D. A. Contextual control of the extinction of conditioned fear: Tests for the associative value of the context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1983, *9*, 248–265.

Bouvier, S. E., and Engel, S. A. Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cerebral Cortex*, 2006, *16*, 183–191.

Boynton, R. M. *Human Color Vision.* New York: Holt, Rinehart and Winston, 1979.

Bozarth, M. A., and Wise, R. A. Toxicity associated with long-term intravenous heroin and cocaine self-administration in the rat. *Journal of the American Medical Association*, 1985, *254*, 81–83.

Bradbury, M. W. B. *The Concept of a Blood-Brain Barrier.* New York: John Wiley & Sons, 1979.

Brady, K. T., and Sinha, R. Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. *American Journal of Psychiatry*, 2005, *162*, 1483–1493.

Bray, G. A. Drug treatment of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1992, *55*, 538S–544S.

Bray, G. A., Nielsen, S. J., and Popkin, B. M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, *79*, 537–543.

Breedlove, S. M. Sexual differentiation of the human nervous system. *Annual Review of Psychology*, 1994, *45*, 389–418.

Breedlove, S. M. Sexual differentiation of the brain and behavior. In *Behavioral Endocrinology*, edited by J. B. Becker, S. M. Breedlove, and D. Crews. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Brennan, P. A., and Keverne, E. B. Something in the air? New insights into mammalian pheromones. *Current Biology*, 2004, *14*, R81–R89.

Brewer, J. B., Zhao, Z., Desmond, J. E., et al. Making memories: Brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 1998, *281*, 1185–1187.

Brickner, R. M. *The Intellectual Functions of the Frontal Lobe: A Study Based Upon Observations of a Man After Partial Frontal Lobotomy.* New York: Macmillan, 1936.

Bridges, R. S., DiBiase, R., Loundes, D. D., and Doherty, P. C. Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science*, 1985, *227*, 782–784.

Britten, K. H., and van Wezel, R. J. Electrical microstimulation of cortical area MST biases heading perception in monkeys. *Nature Neuroscience*, 1998, *1*, 59–63.

Britton, D. R., Koob, G. F., Rivier, J., and Vale, W. Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sciences*, 1982, *31*, 363–367.

Broberger, C., de Lecea, L., Sutcliffe, J. G., and Hökfelt, T. Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: Relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *Journal of Comparative Neurology*, 1998, *402*, 460–474.

Broca, P. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). *Bulletin de la Société Anatomique (Paris)*, 1861, *36*, 330–357.

Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Lee, G., et al. Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: A preliminary study. *Psychiatry Research*, 2004, *130*, 269–281.

Brolin, R. E. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *Journal of the American Medical Association*, 2002, *288*, 2793–2796.

Brown, A. M., Tekkök, S. B., and Ransom, B. R. Energy transfer from astrocytes to axons: The role of CNS glycogen. *Neurochemistry International*, 2004, *45*, 529–536.

Brown, A. S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 2006, *32*, 200–202.

Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and

risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161, 889–895.

Brown, R. E., Stevens, D. R., and Haas, H. L. The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology*, 2001, *63*, 637–672.

Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., et al. Stuttered and fluent speech production: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 2005, *25*, 105–117.

Brown, T. H., Ganong, A. H., Kairiss, E. W., et al. Long-term potentiation in two synaptic systems of the hippocampal brain slice. In *Neural Models of Plasticity: Experimental and Theoretical Approaches*, edited by J. H. Byrne and W. O. Berry. San Diego: Academic Press, 1989.

Brownell, H. H., Michel, D., Powelson, J., and Gardner, H. Surprise but not coherence: Sensitivity to verbal humor in right-hemisphere patients. *Brain and Language*, 1983, *18*, 20–27.

Brownell, H. H., Simpson, T. L., Bihrle, A. M., et al. Appreciation of metaphoric alternative word meanings by left and right brain-damaged patients. *Neuropsychologia*, 1990, *28*, 375–384.

Brownell, W. E., Bader, C. R., Bertrand, D., and de Ribaupierre, Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science*, 1985, *227*, 194–196.

Brozowski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E., and Goldman, P. S. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 1979, *205*, 929–932.

Bruce, H. M. A block to pregnancy in the mouse caused by proximity of strange males. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1960a, *1*, 96–103.

Bruce, H. M. Further observations of pregnancy block in mice caused by proximity of strange males. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1960b, *2*, 311–312.

Bruijn, L. I., Miller, T. M., and Cleveland, D. W. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annual Review of Neuroscience*, 2004, *27*, 723–749.

Brüning, J. C., Gautam, D., Burks, D. J., et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 2000, *289*, 2122–2125.

Brunson, K. L., Kramár, E., Lin, B., et al. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 9328–9338.

Buccino, G., Riggio, L., Melli, G., et al. Listening to action-related sentences modulates the activity of the motor system: A combined TMS and behavioral study. *Cognitive Brain Research*, 2005, *24*, 355–363.

Buchsbaum, M. S., Gillin, J. C., Wu, J., et al. Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sciences*, 1989, *45*, 1349–1356.

Buck, L. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annual Review of Neuroscience*, 1996, *19*, 517–544.

Buck, L., and Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991, *65*, 175–187.

Buffalo, E. A., Bellgowan, P. S. F., and Martin, A. The hippocampus and the surrounding cortex play different roles in memory. Poster presented at the meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Budapest, 2004. (www.meetingassistant.com/ohbm/FORMATTED/CategoryAbstracts/cat6.html)

Buggy, J., Hoffman, W. E., Phillips, M. I., et al. Osmosensitivity of rat third ventricle and interactions with angiotensin. *American Journal of Physiology*, 1979, *236*, R75–R82.

Bullivant, S. B., Sellergren, S. A., Stern, K., et al. Women's sexual experience during the menstrual cycle: Identification of the sexual phase by noninvasive measurement of luteinizing hormone. *Journal of Sex Research*, 2004, *41*, 82–93.

Bunyard, L. B., Katzel, L. I., Busby-Whitehead, M. J., et al. Energy requirements of middle-aged men are modifiable by physical activity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, *68*, 1136–1142.

Buonopane, A., and Petrakis, I. L. Pharmacotherapy of alcohol use disorders. *Substance Use and Misuse*, 2005, *40*, 2001–2020.

Buxbaum, L. J., Glosser, G., and Coslett, H. B. Impaired face and word recognition without object agnosia. *Neuropsychologia*, 1999, *37*, 41–50.

Byne, W., Tobet, S., Mattiace, L. A., et al. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: An investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Hormones and Behavior*, 2001, *40*, 85–92.

Cabanac, M., and Lafrance, L. Facial consummatory responses in rats support the pondderostat hypothesis. *Physiology and Behavior*, 1991, *50*, 179–183.

Cadet, J. L., Jayanthi, S., and Deng, X. Speed kills: Cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. *FASEB Journal*, 2003, *17*, 1775–1788.

Caine, S. B., Heinrichs, S. C., Coffin, V. L., and Koob, G. F. Effects of the dopamine D-1 antagonist SCH 23390 microinjected into the accumbens, amygdala or striatum on cocaine self-administration in the rat. *Brain Research*, 1995, *692*, 47–56.

Caine, S. B., and Koob, G. F. Effects of mesolimbic dopamine depletion on responding maintained by cocaine and food. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1994, *61*, 213–221.

Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., et al. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*, 1996, *13*, 699–745.

Campeau, S., Hayward, M. D., Hope, B. T., et al. Induction of the c-fos proto-oncogene in rat amygdala during unconditioned and conditioned fear. *Brain Research*, 1991, *565*, 349–352.

Camperio-Ciani, A., Corna, F., and Capiluppi, C. Evidence for maternally inherited factors favouring male homosexuality and promoting female fecundity. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 2004, *271*, 2217–2221.

Campfield, L. A., Smith, F. J., Guisez, Y., Devos, R., and Burn, P. Recombinant mouse ob protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995, *269*, 546–549.

Cannon, M., Jones, P. B., and Murray, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 1080–1092.

Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: Similarities and differences. *American Journal of Psychiatry*, 1997, *154*, 1544–1550.

Carr, D. B., and Sesack, S. R. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: Target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 3864–3873.

Carrera, M. R., Ashley, J. A., Parsons, L. H., et al. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature*, 1995, *378*, 727–730.

Carroll, R. C., Lissin, D. V., von Zastrow, M., et al. Rapid redistribution of glutamate receptors contributes to long-term depression in hippocampal cultures. *Nature Neuroscience*, 1999, *2*, 454–460.

Carter, C. S. Hormonal influences on human sexual behavior. In *Behavioral Endocrinology*, edited by J. B. Becker, S. M. Breedlove, and D. Crews. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Casanova, M. F., Buxhoeveden, D., and Gomez, J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: Implications for autism. *Neuroscientist*, 2003, *9*, 496–507.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003, *301*, 386–389.

Castelli, F., Frith, C., Happé, F., and Frith, U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 2002, *125*, 1839–1849.

Catani, M., Jones, D. K., and ffytche, D. H. Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 2005, *57*, 8–16.

Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B., et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 2000, *288*, 306–313.

Cavaco, S., Anderson, S. W., Allen, J. S., et al. The scope of preserved procedural memory in amnesia. *Brain*, 2004, *127*, 1853–1867.

Cenci, M. A., Kalen, P., Mandel, R. J., and Björklund, A. Regional differences in the regulation of dopamine and noradrenaline release in medial frontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen: A microdialysis study in the rat. *Brain Research*, 1992, *581*, 217–228.

Cerletti, U., and Bini, L. Electric shock treatment. *Bollettino ed Atti della Accademia Medica di Roma*, 1938, *64*, 36.

Chambers, R. A., Taylor, J. R., and Potenza, M. N. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 2003, *160*, 1041–1052.

Chan, J. L., Mun, E. C., Stoyneva, V., et al. Peptide YY levels are elevated after gastric bypass surgery. *Obesity*, 2006, *14*, 194–198.

Chandler, L. J., Harris, R. A., and Crews, F. T. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. *Trends in Pharmacological Science*, 1998, *19*, 491–495.

Chatterjee, S., and Callaway, E. M. Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. *Nature*, 2003, *426*, 668–671.

Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999, *98*, 437–451.

Chen, J., Paredes, W., Li, J., et al. Delta^9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology*, 1990, *102*, 156–162.

Chen, Y. W., and Dilsaver, S. C. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biological Psychiatry*, 1996, *39*, 896–899.

Chenn, A., and Walsh, C. A. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science*, 2002, *297*, 365–369.

Cho, M. M., DeVries, A. C., Williams, J. R., and Carter, C. S. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behavioral Neuroscience*, 1999, *113*, 1071–1079.

Chou, I.-H., and Narasimhan, K. Neurobiology of addiction. *Nature Neuroscience*, 2005, *8*, 1427.

Chou, T. C., Bjorkum, A. A., Gaus, S. E., et al. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 2002, *22*, 977–990.

Chubb, J. E., Bradshaw, N. J., Soares, D. C., et al. The DISC locus in psychiatric illness. *Molecular Psychiatry*, 2008, *13*, 36–64.

Clark, J. T., Kalra, P. S., Crowley, W. R., and Kalra, S. P. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulates feeding behavior in rats. *Endocrinology*, 1984, *115*, 427–429.

Crantingius, S., Hultman, C. M., Dahl, M., and Sparen, P. Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. *Archives of General Psychiatry*, 1999, *56*, 634–638.

Cobb, S., and Rose, R. M. Hypertension, peptic ulcer, and diabetes in air traffic controllers. *Journal of the American Medical Association*, 1973, *224*, 489–492.

Coccaro, E. F., and Kavoussi, R. J. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Archives of General Psychiatry*, 1997, *54*, 1081–1088.

Cohen, C., Kodas, E., and Griebel, G. CB$_1$ receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2005, *81*, 387–395.

Cohen, E. A. *Human Behavior in the Concentration Camp*. New York: W. W. Norton, 1953.

Cohen, S., Tyrrell, D. A. J., and Smith, A. P. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine*, 1991, *325*, 606–612.

Cohen-Bendehan, C. C., van de Beek, C., and Berenbaum, S. A. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005, *47*, 230–237.

Colapinto, J. *As Nature Made Him: The Boy Who Was Raised as a Girl*. New York: Harper-Collins, 2000.

Cole, B. J., and Koob, G. F. Propranalol antagonizes the enhanced conditioned fear produced by corticotropin releasing factor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1988, *247*, 901–910.

Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 1993, *72*, 971–983.

Connellan, J., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., et al. Sex differences in human neonatal social perception. *Infant Behavior and Development*, 2000, *23*, 113–118.

Conway, B. R., Moeller, S., and Tsao, D. Y. Specialized color modules in macaque extrastriate cortex. *Neuron*, 2007, *56*, 560–573.

Cooken, L. M., Allard, J., Truitt, W. A., and McKenna, K. E. Central regulation of ejaculation. *Physiology and Behavior*, 2004, *83*, 203–215.

Cooken, L. M., and Wood, R. I. Testosterone stimulation of the medial preoptic area and medial amygdala in the control of male hamster sexual behavior: Redundancy without amplification. *Behavioural Brain Research*, 1999, *98*, 143–155.

Cooper, J. A. A mechanism for inside-out lamination in the neocortex. *Trends in Neurosciences*, 2008, *31*, 113–119.

Coover, G. D., Murison, R., and Jellestad, F. K. Subtotal lesions of the amygdala: The rostral central nucleus in passive avoidance and ulceration. *Physiology and Behavior*, 1992, *51*, 795–803.

Copeland, B. J., and Pillsbury, H. C. Cochlear implantation for the treatment of deafness. *Annual Review of Medicine*, 2004, *55*, 157–167.

Corey, D. P., Garcia-Añoveros, J., Holt, J. R., et al. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. *Nature*, 2004, *432*, 723–730.

Corkin, S., Amaral, D. G., González, R. G., et al. H. M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 1997, *17*, 3964–3979.

Corkin, S., Sullivan, E. V., Twitchell, T. E., and Grove, E. The amnesic patient H. M.: Clinical observations and test performance 28 years after operation. *Society for Neuroscience Abstracts*, 1981, *7*, 235.

Cornuz, J., Zwahlen, S., Jungi, W. G., et al. A vaccine against nicotine for smoking cessation: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 2008, *3*, e2547.

Cossu, G., Ledent, C., Fattore, L., et al. Cannabinoid CB$_1$ receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural Brain Research*, 2001, *118*, 61–65.

Cotman, C. W., Berchtold, N. C., and Christie, L.-A. Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neuroscience*, 2007, *30*, 464–472.

Cottingham, S. L., and Pfaff, D. Interconnectedness of steroid hormone-binding neuron: Existence and implications. *Current Topics in Neuroendocrinology*, 1986, *7*, 223–249.

Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 2007, *56*, 399–413.

Courchesne, E., Redcay, E., Morgan, J. T., and Kennedy, D. P. Autism at the beginning: Microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. *Development and Psychopathology*, 2005, *17*, 577–597.

Court, J., Bergh, C., and Södersten, P. Mandometer treatment of Australian patients with eating disorders. *Medical Journal of Australia*, 2008, *188*, 120–121.

Covington, H. E., and Miczek, K. A. Repeated social-defeat stress, cocaine or morphine: Effects on behavioral sensitization and intravenous cocain self-administration "binges." *Psychopharmacology*, 2001, *158*, 388–398.

Cox, A., Rutter, M., Newman, S. and Bartak, L. A comparative study of infantile autism and specific developmental language disorders. I. Parental characteristics. *British Journal of Psychiatry*, 1975, *126*, 146–159.

Cox, J. J., Reimann, F., Nicholas, A. K., et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*, 2006, *444*, 894–898.

Crane, G. E. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiatry Research Reports*, 1957, *8*, 142–152.

Creese, I., Burt, D. R., and Snyder, S. H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 1976, *192*, 481–483.

Crow, J. J. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 2007, *164*, 13–21.

Cubelli, R. A selective deficit for writing vowels in acquired dysgraphia. *Nature*, 1991, *353*, 258–260.

Culham, J. C., and Kanwisher, N. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, *11*, 157–163.

Culotta, E., and Koshland, D. E. NO news is good news. *Science*, 1992, *258*, 1862–1865.

Czerniczyniec, A., Bustamante, J., and Arnaiz-Lores, S. Improvement of mouse brain mitochondrial function after depreoyl treatment. *Neuroscience*, 2007, *144*, 685–693.

Czisch, M., Wehrle, R., Kaufmann, C., et al. Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. *European Journal of Neuroscience*, 2004, *20*, 566–574.

Daban, C., Martínez-Aran, A., Cruz, N., and Vieta, E. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 2008, *110*, 1–15.

Daglish, M. R., Weinstein, A., Malizia, A. L., et al. Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: "More" rather than "different"? *NeuroImage*, 2003, *20*, 1964–1970.

Damasio, A. R., and Damasio, H. Hemianopia, hemiachromatopsia, and the mechanisms of alexia. *Cortex*, 1986, *22*, 161–169.

Damasio, A. R., and Damasio, H. The anatomic basis of pure alexia. *Neurology*, 1983, *33*, 1573–1583.

Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 2000, *3*, 1049–1056.

Damasio, A. R., and Tranel, D. Nouns and verbs are retrieved with differentially distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1993, *90*, 4957–4960.

Damasio, A. R., Yamada, T., Damasio, H., et al. Central achromatopsia: Behavioral, anatomic, and physiologic aspects. *Neurology*, 1980, *30*, 1064–1071.

Damasio, H. Neuroimaging contributions to the understanding of aphasia. In *Handbook of Neuropsychology, Vol. 2*, edited by F. Boller and J. Grafman. Amsterdam: Elsevier, 1989.

Damasio, H., and Damasio, A. R. The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain*, 1980, *103*, 337–350.

Damasio, H., Eslinger, P., and Adams, H. P. Aphasia following basal ganglia lesions: New evidence. *Seminars in Neurology*, 1984, *4*, 151–161.

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., et al. The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 1994, *264*, 1102–1105.

Damsma, G., Day, J., and Fibiger, H. C. Lack of tolerance to nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology*, 1989, *168*, 353–358.

Dani, J. A., and Harris, R. A. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. Nature *Neuroscience*, 2005, *8*, 1465–1470.

Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M. C., et al. Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia*, 1994, *32*, 1325–1341.

Daniels, D., Miselis, R. R., and Flanagan-Cato, L. M. Central neuronal circuit innervating the lordosis-producing muscles defined by transneuronal transport of pseudorabies virus. *Journal of Neuroscience*, 1999, *19*, 2823–2833.

Darwin, C. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Chicago: University of Chicago Press, 1872/1965.

Davidson, D., Swift, R., and Fitz, E. Naltrexone increases the latency to drink alcohol in social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1996, *20*, 732–739.

Davis, J. O., Phelps, J. A., and Bracha, H. S. Prenatal development of monozygotic twins and concordance for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1995, *21*, 357–366.

Davis, M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: Implications for animal models of anxiety. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1992, *13*, 35–41.

Daw, N. W. Colour-coded ganglion cells in the goldfish retina: Extension of their receptive fields by means of new stimuli. *Journal of Physiology (London)*, 1968, *197*, 567–592.

Dawson, T. M., and Dawson, V. L. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*, 2003, *302*, 819–822.

Deacon, S., and Arendt, J. Adapting to phase shifts. I. An experimental model for jet lag and shift work. *Physiology and Behavior*, 1996, *59*, 665–673.

Dealberto, M. J. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? *Medical Hypotheses*, 2007, *68*, 259–267.

Dean, P. Effects of inferotemporal lesions on the behavior of monkeys. *Psychological Bulletin*, 1976, *83*, 41–71.

Debanne, D., Gähwiler, B. H., and Thompson, S. M. Asynchronous pre- and postsynaptic activity induces associative long-term depression in area CA_1 of the rat hippocampus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*. 1994, *91*, 1148–1152.

Debiec, J., LeDoux, J. E., and Nader, K. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron*, 2002, *36*, 527–538.

Deffenbacher, K. E., Kenyon, J. B., Hoover, D. M., et al. Refinement of the 6p21.3 quantitative trait locus influencing dyslexia: Linkage and association analysis. *Human Genetics*, 2004, *115*, 128–138.

de Gelder, B. Towards the neurobiology of emotional body language. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, *7*, 242–249.

Dejerine, J. Contribution à l'étude anatomo-pathologique et clinique des différentes variétés de cécité verbale. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de Ses Filiales*, 1892, *4*, 61–90.

De Jonge, F. H., Louwerse, A. L., Ooms, M. P., et al. Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male Wistar rats. *Brain Research Bulletin*, 1989, *23*, 483–492.

de Kloet, E. R., Joëls, M., and Holsboer, F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, *6*, 463–475.

Del Cerro, M. C. R., Izquierdo, M. A. P., Rosenblatt, J. S., et al. Brain 2-deoxyglucose levels related to maternal behavior-inducing stimuli in the rat. *Brain Research*, 1995, *696*, 213–220.

Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, 1990, *47*, 411–418.

DeLoache, J. S., Uttal, D. H., and Rosengren, K. S. Scale errors offer evidence for a perception-action dissociation early in life. *Science*, 2004, *304*, 1027–1029.

DeLong, G. R. Autism: New data suggest a new hypothesis. *Neurology*, 1999, *52*, 911–916.

Dement, W. C. The effect of dream deprivation. *Science*, 1960, *131*, 1705–1707.

Démonet, J.-F., Taylor, M. J., and Chaix, Y. Developmental dyslexia. *Lancet*, 2004, *363*, 1451–1460.

De Ocampo, J., Foldvary, N., Dinner, D. S., and Golish, J. *Sleep Medicine*, 2002, *3*, 525–526.

Deol, M. S., and Gluecksohn-Waelsch, S. The role of inner hair cells in hearing. *Nature*, 1979, *278*, 250–252.

Dérouesné, J., and Beauvois, M. F. Phonological processing in reading: Data from alexia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1979, *42*, 1125–1132.

De Strooper, B. Aph-1, Pen-2, and nicastrin with presenilin generate an active γ-secretase complex. *Neuron*, 2003, *38*, 9–12.

Deutsch, J. A., and Gonzalez, M. F. Gastric nutrient content signals satiety. *Behavioral and Neural Biology*, 1980, *30*, 113–116.

De Valois, R. L., Albrecht, D. G., and Thorell, L. Cortical cells: Bar detectors or spatial frequency filters? In *Frontiers in Visual Science*, edited by S. J. Cool and E. L. Smith. Berlin: Springer-Verlag, 1978.

De Valois, R. L., and De Valois, K. K. *Spatial Vision*. New York: Oxford University Press, 1988.

Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992, *258*, 1946–1949.

Devilbiss, D. M., and Berridge, C. W. Cognition-enhancing doses of methylphenidate preferentially increase prefrontal cortex neuronal responsiveness. *Biological Psychiatry*, 2008, *64*, 626–635.

Devine, D. P., and Wise, R. A. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *Journal of Neuroscience*, 1994, *14*, 1978–1984.

De Vries, T. J., and Schoffelmeer, A. N. M. Cannabinoid CB_1 receptors control conditioned drug seeking. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2005, *26*, 420–426.

Diamond, M., and Sigmundson, H. K. Sex reassignment at birth: Long-term review and clinical implications. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 1997, *151*, 298–304.

Di Chiara, G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependency*, 1995, *38*, 95–137.

DiFiglia, M., Sena-Esteves, M., Chase, K., et al. Therapeutic silencing of mutant huntingtin with siRNA attenuates striatal and cortical neuropathology and behavioral deficits. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 17204–17209.

Dijk, D. J., Boutin, Z., Eastman, C. I., et al. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. 2. Basic properties of circadian physiology and sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms*, 1995, *10*, 113–125.

Di Marzo, V., and Matias, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience*, 2005, *8*, 585–589.

di Tomaso, E., Beltramo, M., and Piomelli, D. Brain cannabinoids in chocolate. *Nature*, 1996, *382*, 677–678.

Doetsch, E., and Hen, R. Young and excitable: The function of new neurons in the adult mammalian brain. *Current Opinion in Neuroscience*, 2005, *15*, 121–128.

Domschke, K., Stevens, S., Beck, B., et al. Blushing propensity in social anxiety disorder: Influence of serotonin transporter gene variation. *Journal of Neural Transmission*, 2009, *116*, 663–666.

Donny, E. C., Caggiula, A. R., Knopf, S., and Brown, C. Nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 1995, *122*, 390–394.

Dorries, K. M., Adkins, R. E., and Halpern, B. P. Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. *Brain, Behavior, and Evolution*, 1997, *49*, 53–62.

Doty, R. L. Olfaction. *Annual Review of Psychology*, 2001, *52*, 423–452.

Dougherty, D. D., Baer, L., Cosgrove, G. R., et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 269–275.

Douglass, J., McKinzie, A. A., and Couceyro, P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. *Journal of Neuroscience*, 1995, *15*, 2471–2481.

Downing, P. E., Chan, A. W.-Y., Peelen, M. V., et al. Domain specificity in visual cortex. *Cerebral Cortex*, 2006, *16*, 1453–1461.

Drake, C. L., Roehrs, T., Richardson, G., et al. Shift work sleep disorder: Prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 2004, *27*, 1453–1462.

Drevets, W. C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinions in Neurobiology*, 2001, *11*, 240–249.

Drevets, W. C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 2000, *126*, 413–431.

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997, *386*, 824–827.

Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., et al. A functional anatomical study of unipolar depression. *Journal of Neuroscience*, 1992, *12*, 3628–3641.

Dube, M. G., Kalra, S. P., and Kalra, P. S. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: Identification of hypothalamic sites of action. *Brain Research*, 1999, *842*, 473–477.

Duchenne, G.-B. *The Mechanism of Human Facial Expression* (translated by R. A. Cuthberson). Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 1990. (Original work published 1862.)

Dukelow, S. P., DeSouza, J. F., Culham, J. C., et al. Distinguishing subregions of the human MT+ complex using visual fields and pursuit eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 2001, *86*, 1991–2000.

Dunn, A. L., Trivedi, M. H., Kampert, J. B., et al. Exercise treatment for depression: Efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine*, 2005, *28*, 1–8.

Durie, D. J. Sleep in animals. In *Psychopharmacology of Sleep*, edited by D. Wheatley. New York: Raven Press, 1981.

Eastman, C. I., Boulos, Z., Terman, M., et al. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. VI. Shift work. *Journal of Biological Rhythms*, 1995, *10*, 157–164.

Eaton, W. W., Kessler, R. C., Wittchen, H. U., and Magee, W. J. Panic and panic disorder in the United States. *American Journal of Psychiatry*, 1994, *151*, 413–420.

Eaton, W. W., Mortensen, P. B., and Frydenberg, M. Obstetric factors, urbanization and psychosis. *Schizophrenia Research*, 2000, *43*, 117–123.

Ebisawa, T., Uchiyama, M., Kajimura, N., et al. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBRO Reports*, 2001, *2*, 342–346.

Eden, G. F., and Zeffiro, T. A. Neural systems affected in developmental dyslexia revealed by functional neuroimaging. *Neuron*, 1998, *21*, 279–282.

Edenberg, H. J., Dick, D. M., Xuei, X., et al. Variations in *GABRA2*, encoding the α2 subunit of the $GABA_A$ receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *American Journal of Human Genetics*, 2004, *74*, 705–714.

Edwards, D. P., Purpura, K. P., and Kaplan, E. Contrast sensitivity and spatial-frequency response of primate cortical neurons in and around the cytochrome oxidase blobs. *Vision Research*, 1995, *35*, 1501–1523.

Egan, G., Silk, T., Zamarripa, F., et al. Neural correlates of the emergence of consciousness of thirst. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2003, *100*, 15241–15246.

Ehrsson, H. H., Spence, C., and Passingham, R. E. That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science*, 2004, *305*, 875–877.

Ehrsson, H. H., Wiech, K., Weiskopf, N., et al. Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a cortical anxiety response. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 9828–9833.

Eichenbaum, H., Otto, T., and Cohen, N. J. The hippocampus: What does it do? *Behavioral and Neural Biology*, 1992, *57*, 2–36.

Eichenbaum, H., Stewart, C., and Morris, R. G. M. Hippocampal representation in spatial learning. *Journal of Neuroscience*, 1990, *10*, 331–339.

Ekman, P. Facial expressions of emotion: An old controversy and new findings. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (*B*), 1992, *335*, 63–69.

Ekman, P. *The Face of Man: Expressions of Universal Emotions in a New Guinea Village*. New York: Garland STPM Press, 1980.

Ekman, P., and Davidson, R. J. Voluntary smiling changes regional brain activity. *Psychological Science*, 1993, *4*, 342–345.

Ekman, P., and Friesen, W. V. Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1971, *17*, 124–129.

Ekman, P., Levenson, R. W., and Friesen, W. V. Autonomic nervous system activity distinguished between emotions. *Science*, 1983, *221*, 1208–1210.

El Mansari, M., and Blier, P. In vivo electrophysiological characterization of 5-HT receptors in the guinea pig head of caudate nucleus and orbitofrontal cortex. *Neuropharmacology*, 1997, *36*, 577–588.

El Mansari, M., Sakai, K., and Jouvet, M. Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Experimental Brain Research*, 1989, *76*, 519–529.

Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 1995, *270*, 305–307.

Elias, C. F., Lee, C., Kelly, J., et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron*, 1998b, *21*, 1375–1385.

Elias, C. F., Saper, C. B., Maratos-Flier, E., et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *Journal of Comparative Neurology*, 1998a, *402*, 442–459.

Elmquist, J. K., Elias, C. F., and Saper, C. B. From lesions to leptin: Hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*, 1999, *22*, 221–232.

Elsworth, J. D., Jentsch, J. D., Morrow, B. A., et al. Clozapine normalizes prefrontal cortex dopamine transmission in monkeys subchronically exposed to phencyclidine. *Neuropsychopharmacology*, 2008, *33*, 491–496.

Emmorey, K., Mehta, S., and Grabowski, T. J. The neural correlates of sign versus word production. *NeuroImage*, 2007, *36*, 202–208.

Eslinger, P. J., and Damasio, A. R. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology*, 1985, *35*, 1731–1741.

Fadiga, L., Craighero, L., Buccino, G., and Rizzolatti, G. Speech listening specifically modulates the excitability of tongue muscles: A TMS study. *European Journal of Neuroscience*, 2002, *15*, 399–402.

Farina, C., Weber, M. S., Meinl, E., et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: Update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurology*, 2005, *4*, 567–575.

Farlow, M., Murrell, J., Ghetti, B., et al. Clinical characteristics in a kindred with early-onset Alzheimer's disease and their linkage to a C6T change at position-2149 of amyloid precursor protein gene. *Neurology*, 1994, *44*, 105–111.

Farooqi, I. S., and O'Rahilly, S. Monogenic obesity in humans. *Annual Review of Medicine*, 2005, *56*, 443–458.

Feder, H. H. Estrous cyclicity in mammals. In *Neuroendocrinology of Reproduction*, edited by N. T. Adler. New York: Plenum Press, 1981.

Feinle, C., Grundy, D., and Read, N. W. Effect of duodenal nutrients on sensory and motor responses of the human stomach to distension. *American Journal of Physiology*, 1997, *273*, G791–726.

Fenoglio, K. A., Chen, Y., and Baram, T. Z. Neuroplasticity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis early in life requires recurrent recruitment of stress-regulation brain regions. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 2434–2442.

Fernandez, F., Morishita, W., Zuniga, E., et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 411–413.

Fernandez-Ruiz, J., Wang, J., Aigner, T. G., and Mishkin, M. Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2001, *98*, 4196–4201.

Ferris, C. F., Kulkarni, P., Sullivan, J. M., et al. Pup suckling is more rewarding than cocaine: Evidence from functional magnetic resonance imaging and three-dimensional computational analysis. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 149–156.

Fettiplace, R., and Hackney, C. M. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, *7*, 19–29.

Fibiger, H. C. The dopamine hypothesis of schizophrenia and mood disorders: Contradictions and speculations. In *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*, edited by P. Willner and J. Scheel-Krüger. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1991.

Field, T., Woodson, R., Greenberg, R., and Cohen, D. Discrimination and imitation of facial expressions in neonates. *Science*, 1982, *218*, 179–181.

Fieve, R.R. The clinical effects of lithium treatment. *Trends in Neurosciences*, 1979, 2, 66–68.

Finger, S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function*. New York: Oxford University Press, 1994.

Fisher, C., Gross, J., and Zuch, J. Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep: Preliminary report. *Archives of General Psychiatry*, 1965, *12*, 29–45.

Fiske, A.P., and Haslam, N. Is obsessive-compulsive disorder a pathology of the human disposition to perform socially meaningful rituals? Evidence of similar content. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1997, *185*, 211–222.

Fitzgerald, P. Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy: Complementary or competitive therapeutic options in depression? *Australas Psychiatry*, 2004, *12*, 234–238.

Fitzpatrick, D., Itoh, K., and Diamond, I.T. The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Journal of Neuroscience*, 1983, *3*, 673–702.

Fitzsimons, J.T., and Moore-Gillon, M.J. Drinking and antidiuresis in response to reductions in venous return in the dog: Neural and endocrine mechanisms. *Journal of Physiology (London)*, 1980, *308*, 403–416.

Flaum, M., and Andreasen, N.C. Diagnostic criteria for schizophrenia and related disorders: Options for DNS-IV. *Schizophrenia Bulletin*, 1990, *17*, 27–49.

Flock, A. Physiological properties of sensory hairs in the ear. In *Psychophysics and Physiology of Hearing*, edited by E.F. Evans and J.P. Wilson. London: Academic Press, 1977.

Flum, D.R., Salem, L., Elrod, J.A.B., et al. Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric surgical procedures. *Journal of the American Medical Association*, 2005, *294*, 1903–1908.

Flynn, F.W., and Grill, H.J. Insulin elicits ingestion in decerebrate rats. *Science*, 1983, *221*, 188–190.

Fombonne, E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, *66* (Suppl. 10), 3–8.

Fontaine, D., Mattei, V., Borg, M., et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease: Case report. *Journal of Neurosurgery*, 2004, *100*, 1084–1086.

Forno, L.S. Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1996, *55*, 259–272.

Foundas, A.L., Bollich, A.M., Feldman, J., et al. Aberrant auditory processing and atypical planum temporale in developmental stuttering. *Neurology*, 2004, *63*, 1640–1646.

Fowler, J.S., Logan, J., Wang, G.-J., and Volkow, N.D. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology*, 2003, *24*, 75–82.

Franklin, T.R., Acton, P.D., Maldjian, J.A., et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biological Psychiatry*, 2002, *51*, 134–142.

Freed, C.R. Will embryonic stem cells be a useful source of dopamine neurons for transplant into patients with Parkinson's disease? *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2002, *99*, 1755–1757.

Freedman, M.S., Lucas, R.J., Soni, B., et al. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 1999, *284*, 502–504.

Frey, S.H., Vinton, D., Norlund, R., and Grafton, S.T. Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Cognitive Brain Research*, 2005, *23*, 397–405.

Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., et al. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *Journal of Neuroscience*, 1991, *11*, 3656–3666.

Friedman, M.I., and Bruno, J.P. Exchange of water during lactation. *Science*, 1976, *191*, 409–410.

Friedman, M.I., Horn, C.C., and Ji, H. Peripheral signals in the control of feeding behavior. *Chemical Senses*, 2005, *30* (Suppl. 1), i182–i183.

Fry, J.M. Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology*, 1998, *50*, S43–S48.

Fukuwatari, T., Shibata, K., Igushi, K., et al. Role of gustation in the recognition of oleate and triolein in anomic rats. *Physiology and Behavior*, 2003, *78*, 579–583.

Fuller, P.M., Saper, C.B., and Lu, J. The pontine REM switch: Past and present. *Journal of Physiology*, 2007, *584*, 735–741.

Fullerton, C.S., Ursano, R.J., Epstein, R.S., et al. Gender differences in posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *American Journal of Psychiatry*, 2001, *158*, 1485–1491.

Fulton, J.F. *Functional Localization in Relation to Frontal Lobotomy*. New York: Oxford University Press, 1949.

Furmark, T., Tillfors, M., Garpenstrand, H., et al. Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neuroscience Letters*, 2004, *362*, 189–192.

Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P., et al. Direct intracranial, fmri, and lesion evidence for the causal role of left inferotemporal cortex in reading. *Neuron*, 2006, *50*, 191–204.

Galen. *De Usu Partium*. Translated by M.T. May. Ithaca, NY: Cornell University Press, 1968.

Gallassi, R., Morreale, A., Montagna, P., et al. Fatal familial insomnia: Behavioral and cognitive features. *Neurology*, 1996, *46*, 935–939.

Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., and Rizzolatti, G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 1996, *119*, 593–609.

Garavan, H., and Stout, J.C. Neurocognitive insights into substance abuse. *Trends in Cognitive Sciences*, 2005, *9*, 195–201.

Garcia-Velasco, J., and Mondragon, M. The incidence of the vomeronasal organ in 1000 human subjects and its possible clinical significance. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1991, *39*, 561–563.

Gardner, H., Brownell, H.H., Wapner, W., and Michelow, D. Missing the point: The role of the right hemisphere in the processing of complex linguistic materials. In *Cognitive Processing in the Right Hemisphere*, edited by E. Perlcman. New York: Academic Press, 1983.

Cariano, R.F., and Groves, P.M. Burst firing induced in midbrain dopamine neurons by stimulation of the medial prefrontal and anterior cingulate cortices. *Brain Research*, 1988, *462*, 194–198.

Garriga-Canut, M., Schoenike, B., Qazi, R., et al. 2-Deoxy-d-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nature Neuroscience*, 2006, *9*, 1382–1387.

Gaspar, P., Cases, O., and Maroteaux, L. The developmental role of serotonin: News from mouse molecular genetics. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2003, *4*, 1002–1012.

Gazzaniga, M. Forty-five years of splitbrain research and still going strong. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, *6*, 653–659.

Gazzaniga, M.S., and LeDoux, J.E. *The Integrated Mind*. New York: Plenum Press, 1978.

Gentilucci, M. Grasp observation influences speech production. *European Journal of Neuroscience*, 2003, *17*, 179–184.

George, M.S., Parekh, P.I., Rosinsky, N., et al. Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. *Archives of Neurology*, 1996, *53*, 665–670.

Gerashchenko, D., Blanco-Centurion, C., Greco, M.A., and Shiromani, P.J. Effects of lateral hypothalamic lesion with the neurotoxin hypocretin-2-saporin on sleep in Long-Evans rats. *Neuroscience*, 2003, *116*, 223–235.

Gerashchenko, D., Kohls, M.D., Greco, M., et al. Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, 7273–7283.

Gerbino, L., Oleshansky, M., and Gershon, S. Clinical use and mode of action of lithium. In *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. New York: Raven Press, 1978.

Gerhard, S. Routes to reading: A report of a non-semantic reader with equivalent performance on regular and exception words. *Neuropsychologia*, 2001, *39*, 1473–1484.

Gershon, E.S., Bunney, W.E., Leckman, J., et al. The inheritance of affective disorders: A review of data and hypotheses. *Behavior Genetics*, 1976, *6*, 227–261.

Geschwind, N., Quadfasel, F.A., and Segarra, J.M. Isolation of the speech area. *Neuropsychologia*, 1968, *6*, 327–340.

Gessa, G.L., Muntoni, F., Collu, M., et al. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Research*, 1985, *348*, 201–204.

Getz, L.L., and Carter, C.S. Prairie-vole partnerships. *American Scientist*, 1996, *84*, 56–62.

Ghilardi, J.R., Röhrich, H., Lindsay, T.H., et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 3126–3131.

Gibbs, J., Young, R.C., and Smith, G.P. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1973, *84*, 488–495.

Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Garvey, M.A., et al. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *American Journal of Psychiatry*, 2000, *157*, 281–283.

Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Kruesi, M.J.P., et al. Sydenham's chorea: Magnetic resonance

imaging of the basal ganglia. *Neurology, 45*, 2199–2202.

Gillespie, P. G. Molecular machinery of auditory and vestibular transduction. *Current Opinion in Neurobiology, 5*, 449–455.

Gillette, M. U., and McArthur, A. J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behavioural Brain Research, 73*, 135–139.

Glaser, R., Rice, J., Sheridan, J., Post, A., et al. Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1987, *1*, 7–20.

Glaum, S. R., Hara, M., Bindokas, V. P., et al. Leptin, the obese gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Molecular Pharmacology*, 1996, *50*, 230–235.

Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L. E., et al. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 1982, *12*, 129–144.

Goddard, G. V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 1967, *214*, 1020–1021.

Godfrey, P. A., Malnic, B., and Buck, L. The mouse olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, *101*, 2156–2161.

Goeders, N. E., Lane, J. D., and Smith, J. E. Self-administration of methionine enkephalin into the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 1984, *20*, 451–455.

Goedert, M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001, *2*, 492–501.

Goldberg, R. E., Perfetti, C. A., and Schneider, W. Perceptual knowledge retrieval activates sensory brain regions. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 4917–4921.

Goldman, D., Oroszi, G., and Ducci, F. The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 2005, *6*, 521–532.

Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 2001, *11*, 490–497.

Goldstein, R. A., and Volkow, N. D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 1642–1652.

Goodale, M. A., Meenan, J. P., Bülthoff, H. H., et al. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Current Biology*, 1994, *4*, 604–610.

Goodale, M. A., and Milner, A. D. Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neuroscience*, 1992, *15*, 20–25.

Goodale, M. A., and Westwood, D. A. An evolving view of duplex vision: Separate by interacting cortical pathways for perception and action. *Current Opinion in Neurobiology*, 2004, *14*, 203–211.

Goodglass, H., and Kaplan, E. *Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972.

Gooren, L. The biology of human psychosexual differentiation. *Hormones and Behavior*, 2006, *50*, 589–601.

Gordon, H. W., and Sperry, R. Lateralization of olfactory perception in the surgically separated hemispheres in man. *Neuropsychologia*, 1969, *7*, 111–120.

Gorski, R. A., Gordon, J. H., Shryne, J. E., and Southam, A. M. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Research*, 1978, *148*, 333–346.

Gosselin, N., Peretz, I., Noulhiane, M., et al. Impaired recognition of scary music following unilateral temporal lobe excision. *Brain*, 2005, *128*, 628–640.

Gottesman, I. I., and Shields, J. *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle*. New York: Cambridge University Press, 1982.

Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., et al. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience*, 1999, *2*, 260–265.

Gouras, P. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *Journal of Physiology*, 1968, *199*, 533–538.

Grafton, S. T., Waters, C., Sutton, J., et al. Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: A positron emission tomographic study. *Annals of Neurology*, 1995, *37*, 776–783.

Graybiel, A. M. Basal ganglia: New therapeutic approaches to Parkinson's disease. *Current Biology*, 1996, *6*, 368–371.

Greene, J. D., Sommerville, R. B., Nystrom, L. E., et al. An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science*, 2001, *293*, 2105–2108.

Grelotti, D. J., Gauthier, I., and Schultz, R. T. Social interest and the development of cortical face specialization: What autism teaches us about face processing. *Developmental Psychobiology*, 2002, *40*, 213–225.

Grill, H. J., and Kaplan, J. M. Caudal brainstem participates in the distributed neural control of feeding. In *Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 10: Neurobiology of Food and Fluid Intake*, edited by E. Stricker. New York: Plenum Press, 1990.

Grill-Spector, K., Knouf, N., and Kanwisher, N. The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature Neuroscience*, 2004, *7*, 555–561.

Grill-Spector, K., and Malach, R. The human visual cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 2004, *27*, 649–677.

Grimm, J. W., and See, R. E. Dissociation of primary and secondary reward-relevant limbic nuclei in an animal model of relapse. *Neuropsychopharmacology*, 2000, *22*, 473–479.

Gross, C. G. Visual functions of inferotemporal cortex. In *Handbook of Sensory Physiology, Vol. 7: Central Processing of Visual Information*, edited by R. Jung. Berlin: Springer-Verlag, 1973.

Grossman, E. D., and Blake, R. Brain activity evoked by inverted and imagined biological motion. *Vision Research*, 2001, *41*, 1475–1482.

Grossman, E. D., Donnelly, M., Price, R., et al. Brain areas involved in perception of biological motion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, *12*, 711–720.

Groves, D. A., and Brown, V. J. Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005, *29*, 493–500.

Grunhaus, L., Shipley, J. E., Eiser, A., et al. Sleep-onset rapid eye movement after electroconvulsive therapy is more frequent in patients who respond less well to electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, 1997, *42*, 191–200.

Grunze, H. Reevaluating therapies for bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, *66* (Suppl. 5), 17–25.

Guehl, D., Benazzouz, A., Aouizerate, B., et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biological Psychiatry*, 2008, *63*, 557–562.

Guilleminault, C., Wilson, R. A., and Dement, W. C. A study on cataplexy. *Archives of Neurology*, 1974, *31*, 255–261.

Gurd, J. M., and Marshall, J. C. Cognition: Righting reading. *Current Biology*, 1993, *3*, 593–595.

Gurin, B., Owens, S., Okuyama, T., et al. Effect of physical training and its cessation on percent fat and bone density of children with obesity. *Obesity Research*, 1999, *7*, 208–214.

Gvilia, I., Xu, F., McGinty, D., and Szymusiak, R. Homeostatic regulation of sleep: A role for preoptic area neurons. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 9426–9433.

Habib, M. The neurological basis of developmental dyslexia: An overview and working hypothesis. *Brain*, 2000, *123*, 2373–2399.

Hacke, W., Albers, G., Al-Rawi, Y., et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*, 2005, *36*, 66–73.

Hadjikhani, N., and de Gelder, B. Seeing fearful body expressions activates the fusiform cortex and amygdala. *Current Biology*, 2003, *13*, 2201–2205.

Hadjikhani, N., Liu, A. K., Dale, A. M., et al. Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V8. *Nature Neuroscience*, 1998, *1*, 235–241.

Hague, S. M., Klaffke, S., and Bandmann, O. Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2005, *76*, 1058–1063.

Hahn, J., Hopf, F. W., and Bonci, A. Chronic cocaine enhances corticotropin-releasing factor-dependent potentiation of excitatory transmission in ventral tegmental area dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*, 2009, *29*, 6535–6544.

Hahn, T. M., Breininger, J. F., Baskin, D. G., and Schwartz, M. W. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nature Neuroscience*, 1998, *1*, 271–272.

Hainer, V., Stunkard, A., Kunesova, M., et al. A twin study of weight loss and metabolic efficiency. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2001, *25*, 533–537.

Hajak, G., Clarenbach, P., Fischer, W., et al. Effects of hypnotics on sleep quality and daytime well-being: Data from a comparative multicentre study in outpatients with insomnia. *European Psychiatry*, 1995, *10* (Suppl. 3), 178S–179S.

Hakas, J. L., Gajiwala, K. D., Maffei, M., et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995, *269*, 543–546.

Halassa, M. M., Florian, C., Fellin, T., et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron*, 2009, *61*, 213–219.

Haley, J. E., Wilcox, G. L., and Chapman, P. F. The role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuron*, 1992, *8*, 211–216.

Halgren, E., Walter, R. D., Cherlow, D. G., and Crandall, P. E. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain*, 1978, *101*, 83–117.

Halpern, M. The organization and function of the vomeronasal system. *Annual Review of Neuroscience*, 1987, *10*, 325–362.

Hamer, P., and Tremblay, J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2005, *54*, 10–15.

Hanna, G. L., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N. J., et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *American Journal of Medical Genetics*, 2002, *114*, 541–552.

Hardy, J. Amyloid, the presinilins and Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience*, 1997, *4*, 154–159.

Hariri, A. R., Drabant, B. A., Munoz, K. E., et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 2005, *62*, 146–152.

Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 2002, *297*, 400–403.

Harrison, Y., and Horne, J. A. One night of sleep loss impairs innovative thinking and flexible decision-making. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 1999, *78*, 128–145.

Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 2002, *295*, 1065–1070.

Haug, H.-J. Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biological Psychiatry*, 1992, *31*, 271–278.

Hauk, O., Johnsrude, I., and Pulvermüller, F. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, 2004, *41*, 301–307.

Hebb, D. O. *The Organization of Behaviour*. New York: Wiley-Interscience, 1949.

Heckler, M. M. *Fifth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1983.

Heffner, H. E., and Heffner, R. S. Role of primate auditory cortex in hearing. In *Comparative Perception, Vol. II: Complex Signals*, edited by W. C. Stebbins and M. A. Berkley. New York: John Wiley & Sons, 1990.

Heilman, K. M., Watson, R. T., and Bowers, D. Affective disorders associated with hemispheric disease. In *Neuropsychology of Human Emotion*, edited by K. M. Heilman and P. Satz. New York: Guilford Press, 1983.

Heimer, L., and Larsson, K. Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic-anterior hypothalamic continuum. *Brain Research*, 1966/1967, *3*, 248–263.

Heinrichs, S. C., Menzaghi, F., Pich, E. M., et al. Anti-stress action of a corticotropin-releasing factor antagonist on behavioral reactivity to stressors of varying type and intensity. *Neuropsychopharmacology*, 1994, *11*, 179–186.

Heinz, A., Reimold, M., Wrase, J., et al. Correlation of stable elevations in striatal μ-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving. *Archives of General Psychiatry*, 2005, *62*, 57–64.

Helenius, P., Uutela, K., and Hari, R. Auditory stream segregation in dyslexic adults. *Brain*, 1999, *122*, 907–913.

Hellhammer, D. H., Hubert, W., and Schurmeyer, T. Changes in saliva testosterone after psychological stimulation in men. *Psychoneuroendocrinology*, 1985, *10*, 77–81.

Helmuth, L. Dyslexia: Same brains, different languages. *Science*, 2001, *291*, 2064–2065.

Hendrickson, A. E., Wagoner, N., and Cowan, W. M. Autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, 1972, *125*, 1–26.

Hendry, S. H. C., and Yoshioka, T. A neurochemically distinct third channel in the cacaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Science*, 1994, *264*, 575–577.

Henke, P. G. The telencephalic limbic system and experimental gastric pathology: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1982, *6*, 381–390.

Henningfield, J. E., Fant, R. V., Buchhalter, A. R., and Stitzer, M. L. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2005, *55*, 281–299.

Henry, M. L., Beeson, P. M., Stark, A. J., and Rapcsak, S. Z. The role of left perisylvian cortical regions in spelling. *Brain and Language*, 2007, *100*, 44–52.

Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Annals of Neurology*, 2004, *55*, 530–540.

Hetherington, A. W., and Ranson, S. W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anatomical Record*, 1942, *78*, 149–172.

Hettema, J. M., Neale, M. C., and Kendler, K. S. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 2001, *158*, 1568–1578.

Hetz, C., Russelakis-Carneiro, M., Maundrell, K., et al. Caspase-12 and endoplasmic reticulum stress mediate neurotoxicity of pathological prion protein. *The EMBO Journal*, 2003, *22*, 5435–5445.

Heuser, J. E. Synaptic vesicle exocytosis revealed in quick-frozen frog neuromuscular junctions treated with 4-aminopyridine and given a single electrical shock. In *Society for Neuroscience Symposia, Vol. II*, edited by W. M. Cowan and J. A. Ferrendelli. Bethesda, Md.: Society for Neuroscience, 1977.

Heuser, J. E., Reese, T. S., Dennis, M. J., et al. Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release. *Journal of Cell Biology*, 1979, *81*, 275–300.

Heywood, C. A., and Kentridge, R. W. Achromatopsia, color vision, and cortex. *Neurology Clinics of North America*, 2003, *21*, 485–500.

Hickok, G., Bellugi, U., and Klima, E. S. The neurobiology of sign language and its implications for the neural basis of language. *Nature*, 1996, *381*, 699–702.

Hill, J. O., Wyatt, H. R., Reed, G. W., and Peters, J. C. Obesity and the environment: Where do we go from here? *Science*, 2003, *299*, 853–855.

Hill, J. P., Hauptman, J., Anderson, J., et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: A 1-year study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1999, *69*, 1108–1116.

Hillebrand, J. J. G., de Rijke, C. E., Brakkee, J. H., et al. Voluntary access to a warm plate reduces hyperactivity in activity-based anorexia. *Physiology and Behavior*, 2005, *85*, 151–157.

Hobson, J. A. *The Dreaming Brain*. New York: Basic Books, 1988.

Hochberg, L. R., Serruya, M. D., Friehs, G. M., et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, 2006, *442*, 164–171.

Hock, C., Konietzko, U., Streffer, J. R., et al. Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2003, *38*, 547–554.

Hodge, C. W., Haraguchi, M., Erickson, H., and Samson, H. H. Ventral tegmental microinjections of quinpirole decrease ethanol and sucrose-reinforced responding. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 1993, *17*, 570–575.

Hoefi, F., Meyer, A., Hernandez, A., et al. Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 4234–4239.

Hohman, G. W. Some effects of spinal cord lesions on experienced emotional feelings. *Psychophysiology*, 1966, *3*, 143–156.

Holden, C. The violence of the lambs. *Science*, 2000, *289*, 580–581.

Hollander, E., Schiffman, E., Cohen, B., et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1990, *47*, 27–32.

Holstege, G., Georgiadis, J. R., Paans, A. M. J., et al. Brain activation during human male ejaculation. *Journal of Neuroscience*, 2003b, *23*, 9185–9193.

Holstege, G., Reinders, A. A. T., Paans, A. M. J., et al. Brain activation during female sexual orgasm. Program No. 727.7, *2003 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2003a.

Honda, T., Tabata, H., and Nakajima, K. Cellular and molecular mechanisms of neuronal migration in neocortical development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2003, *14*, 169–174.

Hopf, H. C., Mueller-Forell, W., and Hopf, N. J. Localization of emotional and volitional facial paresis. *Neurology*, 1992, *42*, 1918–1923.

Hoppe, C. Controlling epilepsy. *Scientific American Mind*, 2006, *17*, 62–67.

Horne, J. A. A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. *Biological Psychology*, 1978, *7*, 55–102.

Hornig, M., Briese, T., Buie, T., et al. Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: A case-control study. *PLoS One*, 2008, *3*, e3140.

Horowitz, R. M., and Gentili, B. Dihydrochalcone sweeteners. In *Symposium: Sweeteners*, edited by G. E. Inglett. Westport, Conn.: Avi Publishing, 1974.

Horton, J. C., and Hubel, D. H. Cytochrome oxidase stain preferentially labels intersection of ocular dominance and vertical orientation columns in macaque striate cortex. *Society for Neuroscience Abstracts*, 1980, *6*, 315.

Houchi, H., Babovic, D., Pierrefiche, O., et al. CB1 receptor knockout mice display reduced ethanol-induced conditioned place preference and increased striatal dopamine D2 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 2005, *30*, 339–340.

Howell, S., Westergaard, G., Hoos, B., et al. Serotonergic influences on life-history outcomes in free-ranging male rhesus macaques. *American Journal of Primatology*, 2007, *69*, 851–865.

Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. Brain mechanisms of vision. *Scientific American*, 1979, *241*, 150–162.

Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1977, *198*, 1–59.

Hublin, C. Narcolepsy: Current drug-treatment options. *CNS Drugs*, 1996, *5*, 426–436.

Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., et al. Prevalence and genetics of sleepwalking: A population-based twin study. *Neurology*, 1997, *48*, 177–181.

Hudspeth, A. J., and Gillespie, P. G. Pulling springs to tune transduction: Adaptation by hair cells. *Neuron*, 1994, *12*, 1–9.

Huestis, M. A., Gorelick, D. A., Heishman, S. J., et al. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Archives of General Psychiatry*, 2001, *58*, 322–328.

Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 1975, *258*, 577–579.

Hull, E., and Dominguez, J. M. Sexual behavior in male rodents. *Hormones and Behavior*, 2007, *52*, 45–55.

Hulshoff-Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G., et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 244–250.

Humphrey, A. L., and Hendrickson, A. E. Radial zones of high metabolic activity in squirrel monkey striate cortex. *Society for Neuroscience Abstracts*, 1980, *6*, 315.

Hungs, M., and Mignot, E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays*, 2001, *23*, 397–408.

Hunt, D. M., Dulai, K. S., Cowing, J. A., et al. Molecular evolution of trichromacy in primates. *Vision Research*, 1998, *38*, 3299–3306.

Hussey, E., and Safford, A. Perception of facial expression in somatosensory cortex supports simulationist models. *Journal of Neuroscience*, 2009, *29*, 301–302.

Hyman, S. E., and Malenka, R. C. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2001, *2*, 695–703.

Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., et al. Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 1999, *286*, 2526–2528.

Iaria, G., Petrides, M., Dagher, et al. Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: Variability and change with practice. *Journal of Neuroscience*, 2003, *23*, 5945–5952.

Ibuka, N., and Kawamura, H. Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain Research*, 1975, *96*, 76–81.

Iggo, A., and Andres, K. H. Morphology of cutaneous receptors. *Annual Review of Neuroscience*, 1982, *5*, 1–32.

Imperato, A., and Di Chiara, G. Preferential stimulation of dopamine-release in the accumbens of freely moving rats by ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1986, *239*, 219–228.

Inoue, M., Koyanagi, T., Nakahara, H., et al. Functional development of human eye movement in utero assessed quantitatively with real time ultrasound. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1986, *155*, 170–174.

Insel, T. R. A neurobiological basis of social attachment. *American Journal of Psychiatry*, 1997, *154*, 726–735.

Insel, T. R., Wang, Z. X., and Ferris, C. F. Patterns of brain vasopressin receptor distribution associated with social organization in microtine rodents. *Journal of Neuroscience*, 1994, *14*, 5381–5392.

Isoldi, K. K., and Aronne, L. J. The challenge of treating obesity: The endocannabinoid system as a potential target. *Journal of the American Dietetic Association*, 2008, *108*, 823–831.

Iversen, L. Cannabis and the brain. *Brain*, 2003, *126*, 1252–1270.

Iwata, M. Kanji versus Kana: Neuropsychological correlates of the Japanese writing system. *Trends in Neurosciences*, 1984, *7*, 290–293.

Izard, C. E. *The Face of Emotion*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1971.

Jackson, M. E., Frost, A. S., and Moghaddam, B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry*, 2001, *78*, 920–923.

Jacob, S., and McClintock, M. K. Psychological state and mood effects of steroidal chemosignals in women and men. *Hormones and Behavior*, 2000, *37*, 57–78.

Jacobs, B. L., and McGinty, D. J. Participation of the amygdala in complex stimulus recognition and behavioral inhibition: Evidence from unit studies. *Brain Research*, 1972, *36*, 431–436.

Jacobs, G. H. Primate photopigments and primate color vision. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1996, *93*, 577–581.

Jacobsen, C. F., Wolfe, J. B., and Jackson, T. A. An experimental analysis of the functions of the frontal association areas in primates. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 1935, *82*, 1–14.

Jakobson, L. S., Archibald, Y. M., Carey, D., and Goodale, M. A. A kinematic analysis of reaching and grasping movements in a patient recovering from optic ataxia. *Neuropsychologia*, 1991, *29*, 803–809.

James, T. W., Culham, J., Humphrey, G. K., et al. Ventral occipital lesions impair object recognition but not object-directed grasping: An fMRI study. *Brain*, 2003, *126*, 2463–2475.

James, W. What is an emotion? *Mind*, 1884, *9*, 188–205.

Jaramillo, F. Signal transduction in hair cells and its regulation by calcium. *Neuron*, 1995, *15*, 1227–1230.

Javitt, D. C. Glycine transport inhibitors and the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2008, *63*, 6–8.

Jaynes, J. The problem of animate motion in the seventeenth century. *Journal of the History of Ideas*, 1970, *6*, 219–234.

Jensen, T., Genefke, I., and Hyldebrandt, N. Cerebral atrophy in young torture victims. *New England Journal of Medicine*, 1982, *307*, 1341.

Jentsch, J. D., Redmond, D. E., Elsworth, J. D., et al. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science*, 1997, *277*, 953–955.

Jentsch, J. D., Tran, A., Taylor, J. R., and Roth, R. H. Prefrontal cortical involvement in phencyclidine-induced activation of the mesolimbic dopamine system: Behavioral and neurochemical evidence. *Psychopharmacology*, 1998, *138*, 89–95.

Jesberger, S., and Kempermann, G. Adult-born hippocampal neurons mature into activity-dependent responsiveness. *European Journal of Neuroscience*, 2003, *18*, 2707–2712.

Jeste, D. V., Del Carmen, R., Lohr, J. B., and Wyatt, R. J. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Comprehensive Psychiatry*, 1985, *26*, 493–503.

Jha, S. K., Coleman, T., and Frank, M. G. Sleep and sleep regulation in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Behavioural Brain Research*, 2006, *172*, 106–113.

Jo, Y.-H., Wiedl, D., and Role, L. W. Cholinergic modulation of appetite-related synapses in mouse lateral hypothalamic slice. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 11133–11144.

Jobard, G., Crivello, F., and Tzourio-Mazoyer, N. Evaluation of the dual route theory of reading: A metaanalysis of 35 neuroimaging studies. *NeuroImage*, 2003, *20*, 693–712.

Jobst, E. E., Enriori, P. J., and Cowley, M. A. The electrophysiology of feeding circuits. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2004, *15*, 488–499.

Johansson, G. Visual perception of biological motion and a model for its analysis. *Perception and Psychophysics*, 1973, *14*, 201–211.

Johnson, M. K., Kim, J. K., and Risse, G. Do alcoholic Korsakoff's syndrome patients acquire affective reactions? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 1985, *11*, 22–36.

Johnson, M. K., and Raye, C. L. False memories and confabulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 1998, *2*, 137–145.

Jones, B. E. Influence of the brainstem reticular formation, including intrinsic monoaminergic and cholinergic neurons, on forebrain mechanisms of sleep and waking. In *The Diencephalon and Sleep*, edited by M. Mancia and G. Marini. New York: Raven Press, 1990.

Jones, S. S., Collins, K., and Hong, H.-W. An audience effect on smile production in 10-

month-old infants. *Psychological Science*, 1991, *2*, 45–49.

Jornales, V. E., Jakob, M., Zamani, A., and Vaina, L. M. Deficits on complex motion perception, spatial discrimination and eye-movements in a patient with bilateral occipital-parietal lesions. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1997, *38*, S72.

Jouvet, M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie*, 1972, *64*, 166–307.

Jouvet-Mounier, D., Astic, L., and Lacote, D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Developmental Psychobiology*, 1970, *2*, 216–239.

Kalin, N. H., Sherman, J. E., and Takahashi, L. K. Antagonism of endogenous CRG systems attenuates stress-induced freezing behavior in rats. *Brain Research*, 1988, *457*, 130–135.

Kalivas, P. W., Peters, J., and Knackstedt, L. Animal models and brain circuits in drug addiction. *Molecular Interventions*, 2006, *6*, 339–344.

Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child*, 1943, *2*, 217–250.

Kaplitt, M. G., Feigin, A., Tang, C., et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: An open label, phase I trial. *Lancet*, 2007, *369*, 2097–2105.

Kapp, B. S., Frysinger, R. C., Gallagher, M., and Haselton, J. R. Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 1979, *23*, 1109–1117.

Karacan, I., Salis, P. J., and Williams, R. L. The role of the sleep laboratory in diagnosis and treatment of impotence. In *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment*, edited by R. J. Williams and I. Karacan. New York: John Wiley & Sons. 1978.

Karacan, I., Williams, R. L., Finley, W. W., and Hursch, C. J. The effects of naps on nocturnal sleep: Influence on the need for stage 1 REM and stage 4 sleep. *Biological Psychiatry*, 1970, *2*, 391–399.

Karlson, P., and Luscher, M. "Pheromones": A new term for a class of biologically active substances. *Nature*, 1959, *183*, 55–56.

Kaspar, B. K., Lladó, J., Sherkat, N., et al. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science*, 2003, *301*, 839–842.

Katanoda, K., Yoshikawa, K., and Sugishita, M. A functional MRI study on the neural substrates for writing. *Human Brain Mapping*, 2001, *13*, 34–42.

Kauer, J. A., and Malenka, R. C. Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, *8*, 844–858.

Kawauchi, H., Kawazoe, I., Tsubokawa, M., et al. Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature*, 1983, *305*, 321–323.

Kaye, W. H., Nagata, T., Weltzin, T. E., et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 2001, *49*, 644–652.

Kelso, S. R., Ganong, A. H., and Brown, T. H. Hebbian synapses in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1986, *83*, 5326–5330.

Kempermann, G., Wiskott, L., and Gage, F. H. Functional significance of adult neurogenesis. *Current Opinion in Neurobiology*, 2004, *13*, 186–191.

Kendell, R. E., and Adams, W. Unexplained fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *British Journal of Psychiatry*, 1991, *158*, 758–763.

Kendler, K. S., Jacobson, K. C., Prescott, C. A., and Neale, M. C. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependency of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *American Journal of Psychiatry*, 2003, *160*, 687–695.

Kertesz, A. Anatomy of jargon. In *Jargonaphasia*, edited by J. Brown. New York: Academic Press, 1981.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003, *289*, 3095–3105.

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., et al. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 2006, *63*, 415–424.

Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., and Schulsinger, F. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. In *The Transmission of Schizophrenia*, edited by D. Rosenthal and S. S. Kety. New York: Pergamon Press, 1968.

Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 1994, *51*, 442–455.

Keyes, A., Brozek, J., Henschel, A., et al. *The Biology of Human Starvation*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1950.

Khateb, A., Fort, P., Pegna, A., et al. Cholinergic nucleus basalis neurons are excited by histamine in vivo. *Neuroscience*, 1995, *69*, 495–506.

Kiang, N. Y-S. *Discharge Patterns of Single Fibers in the Cat's Auditory Nerve*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1965.

Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Malarkey, W. B., et al. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet*, 1995, *346*, 1194–1196.

Kihlstrom, J. F. Hypnosis. *Annual Review of Psychology*, 1985, *36*, 385–418.

Kilpatrick, D. G., Koenen, K. C., Ruggiero, K. J., et al. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *American Journal of Psychiatry*, 2007, *164*, 1693–1699.

Kinnamon, S. C., and Cummings, T. A. Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Annual Review of Physiology*, 1992, *54*, 715–731.

Kirkpatrick, B., Kim, J. W., and Insel, T. R. Limbic system fos expression associated with paternal behavior. *Brain Research*, 1994, *658*, 112–118.

Kirwan, C. B., Bayley, P. J., Galván, V. V., and Squire, L. R. Detailed recollection of remote autobiographical memory after damage to the medial temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2008, *105*, 2676–2680.

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 1998, *392*, 605–608.

Klaus, J., Zhao, Z., Klein, G. M., et al. The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2004, *24*, 945–963.

Klein, D. A., and Walsh, B. T. Eating disorders: Clinical features and pathophysiology. *Physiology and Behavior*, 2004, *81*, 359–374.

Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., et al. Imaging the pathology of Alzheimer's disease: Amyloid-imaging with positron emission tomography. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2003, *13*, 781–789.

Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., et al. Anti-Muellerian hormone Bruxelles: A nonsense mutation associated with the persistent Muellerian duct syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1991, *88*, 3767–3771.

Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 2000, *123*, 2512–2518.

Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., and Hommer, D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, RC159 (1–5).

Knutson, B., and Adcock, R. A. Remembrance of rewards past. *Neuron*, 2005, *45*, 331–332.

Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., et al. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*, 2007, *446*, 908–911.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, *402*, 656–660.

Komisaruk, B. R., and Larsson, K. Suppression of a spinal and a cranial nerve reflex by vaginal or rectal probing in rats. *Brain Research*, 1971, *35*, 231–235.

Komisaruk, B. R., and Steinman, J. L. Genital stimulation as a trigger for neuroendocrine and behavioral control of reproduction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1987, *474*, 64–75.

Kong, J., Shepel, N., Holden, C. P., et al. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: Implications for homeostatic drive to sleep. *Journal of Neuroscience*, 2002, *22*, 5581–5587.

Koob, G. F., Thatcher-Britton, K., Britton, D., et al. Destruction of the locus coeruleus or the dorsal NE bundle does not alter the release of punished responding by ethanol and chlordiazepoxide. *Physiology and Behavior*, 1984, *33*, 479–485.

Koopman, P. Gonad development: Signals for sex. *Current Biology*, 2001, *11*, R481–R483.

Koroshetz, W. J., and Moskowitz, M. A. Emerging treatments for stroke in humans. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1996, *17*, 227–233.

Kortegaard, L. S., Hoerder, K., Joergensen, J., et al. A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychological Medicine*, 2001, *31*, 361–365.

Kosten, T., and Owens, S. M. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Phar-*

macology and Therapeutics, 2005, *108*, 76–85.

Kourtzi, A., and Kanwisher, N. Activation in human MT/MST by static images with implied motion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, *12*, 48–55.

Kovács, G., Vogels, R., and Orban, G. A. Selectivity of macaque inferior temporal neurons for partially occluded shapes. *Journal of Neuroscience*, 1995, *15*, 1984–1997.

Koylu, E. O., Couceyro, P. R., Lambert, P. D., and Kuhar, M. J. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, 1998, *391*, 115–132.

Korlowski, L. T., and Cutting, J. E. Recognizing the sex of a walker from a dynamic point-light display. *Perception and Psychophysics*, 1977, *21*, 575–580.

Kramer, F. M., Jeffery, R. W., Forster, J. L., and Snell, M. K. Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: Patterns of weight regain among men and women. *International journal of Obesity*, 1989, *13*, 123–136.

Kranzler, H. R., and Gage, A. Acamprosate efficacy in alcohol-dependent patients: summary of results from three pivotal trials. *American Journal on Addictions*, 2008, *17*, 70–76.

Kranzler, H. R., Modesto-Lowe, V., and Nuwayser, E. S. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: A preliminary study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1998, *22*, 1074–1079.

Kraut, R. E., and Johnston, R. Social and emotional messages of smiling: An ethological approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1979, *37*, 1539–1553.

Kress, M., and Zeilhofer, H. U. Capsaicin, protons and heat: New excitement about nociceptors. *Trends in Pharmacological Science*, 1999, *20*, 112–118.

Kristensen, P., Judge, M. E., Thim, L., et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 1998, *393*, 72–76.

Krolak-Salmon, P., Hénaff, M.-A., Vighetto, A., et al. Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: A depth electrode ERP study in human. *Neuron*, 2004, *42*, 665–676.

Kuffler, S. W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of Neurophysiology*, 1953, *16*, 37–68.

Kuffler, S. W. Neurons in the retina: Organization, inhibition and excitation problems. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, 1952, *17*, 281–292.

Kumar, M. J., and Andersen, J. K. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease: Where do we go from here? *Molecular Neurobiology*, 2004, *30*, 77–89.

Kunos, G., and Batkai, S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochemical Research*, 2001, *26*, 1015–1021.

Kupfer, D. J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biological Psychiatry*, 1976, *11*, 159–174.

Kurihara, K. Recent progress in taste receptor mechanisms. In *Umami: A Basic Taste*, edited by Y. Kawamura and M. R. Kare. New York: Dekker, 1987.

Kushner, M. C., Kim, S. W., Donahue, C., et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 2007, *62*, 835–838.

LaBar, K. S., LeDoux, J. E., Spencer, D. D., and Phelps, E. A. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *Journal of Neuroscience*, 1995, *15*, 6846–6855.

Lahti, A. C., Weiler, M. A., Michaelidis, T., et al. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 2001, *25*, 455–467.

Lai, E. C., Jankovic, J., Krauss, J. K., et al. Long-term efficacy of posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 2000, *55*, 1218–1222.

Lange, C. G. *Über Gemüthsbewegungen*. Leipzig, East Germany: T. Thomas, 1887.

Langston, J. W., and Ballard, P. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): Implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Science*, 1984, *11* (1 Suppl.), 160–165.

Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J., and Irwin, I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 1983, *219*, 979–980.

Larson, P. S. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics*, 2008, *5*, 50–58.

Laugerette, F., Passilly-Degrace, P., Patris, B., et al. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, *115*, 3177–3184.

Lavoie, B., and Parent, A. Immunohistochemical study of the serotoninergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 1990, *299*, 1–16.

Lavond, D. C., Kim, J. J., and Thompson, R. F. Mammalian brain substrates of aversive classical conditioning. *Annual Review of Psychology*, 1993, *44*, 317–342.

Lê, S., Cardebat, D., Boulanouar, K., et al. Seeing, since childhood, without ventral stream: A behavioural study. *Brain*, 2002, *125*, 58–74.

LeDoux, J. E. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 1992, *2*, 191–197.

LeDoux, J. E. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 2000, *23*, 155–184.

LeDoux, J. E., Sakaguchi, A., and Reis, D. J. Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *Journal of Neuroscience*, 1984, *4*, 683–698.

Lee, A. K., and Wilson, M. A. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 2002, *36*, 1183–1194.

Lee, A. W., and Brown, R. E. Comparison of medial preoptic, amygdala, and nucleus accumbens lesions on parental behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Physiology and Behavior*, 2007, *92*, 617–628.

Lee, M. S., Lee, H. Y., Lee, H. J., and Ryu, S. H. Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment. *Psychiatric Genetics*, 2004, *14*, 111–115.

Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. Early visual experience and face processing. *Nature*, 2001, *410*, 890.

Lehman, M. N., Silver, R., Gladstone, W. R., et al. Circadian rhythmicity restored by neural transplant: Immunocytochemical characterization with the host brain. *Journal of Neuroscience*, 1987, *7*, 1626–1638.

Lehn, H., Steffenach, H.-A., van Strien, N. M., et al. A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences. *Journal of Neuroscience*, 2009, *29*, 3475–3484.

Leibenluft, E., and Wehr, T. A. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *American Journal of Psychiatry*, 1992, *149*, 159–168.

Leonard, H. L., Lenane, M. C., Swedo, et al. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *American Journal of Psychiatry*, 1992, *149*, 1244–1251.

Leonard, C. M., Rolls, E. T., Wilson, F. A. W., and Baylis, G. C. Neurons in the amygdala of the monkey with responses selective for faces. *Behavioral Brain Research*, 1985, *15*, 159–176.

Lesch, K. P., and Mossner, R. Genetically driven variation in serotonin uptake: Is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biological Psychiatry*, 1998, *44*, 179–192.

Lesné, S., Ali, C., Bagriel, C., et al. NMDA receptor activation inhibits α-secretase and promotes neuronal amyloid-β production. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 9367–9377.

Lesser, R. Selective preservation of oral spelling without semantics in a case of multi-infarct dementia. *Cortex*, 1989, *25*, 289–250.

LeVay, S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*, 1991, *253*, 1034–1037.

Levenson, R. W., Ekman, P., and Friesen, W. V. Voluntary facial action generates emotion-specific autonomic nervous system activity. *Psychophysiology*, 1990, *27*, 363–384.

Levitt, J. C., Blanton, R. E., Smalley, S., et al. Cortical sulcal maps in autism. *Cerebral Cortex*, 2003, *13*, 728–735.

Levy, R. M., and Bredesen, D. E. Controversies in HIV-related central nervous system disease: Neuropsychological aspects of HIV-1 infection. In *AIDS Clinical Review 1989*, edited by P. Volberding, and M. A. Jacobson. New York: Marcel Dekker, 1989.

Lewin, R. Big first scored with nerve diseases. *Science*, 1989, *245*, 467–468.

Lewis, D. A., and Smith, R. E. Steroid-induced psychiatric syndromes: A report of 14 cases and a review of the literature. *Journal of the Affective Disorders*, 1983, *5*, 19–32.

Lewy, A. K., Lefler, B. J., Emens, J. S., and Bauer, V. K. The circadian basis of winter depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, *103*, 7414–7419.

Li, S.-H., Lam, S., Cheng, A. L., and Li, X.-J. Intranuclear huntingtin increases the expression of caspase-1 and induces apoptosis. *Human Molecular Genetics*, 2000, *9*, 2859–2867.

Li, X., Li, W., Wang, H., et al. Pseudogenization of a sweet-receptor gene accounts for cats' indifference toward sugar. *PLoS Genetics*, 2005, *1*, 27–35.

Lidberg, L., Asberg, M., and Sundqvist-Stensman, U. B. 5-Hydroxyindoleacetic acid

levels in attempted suicides who have killed their children. *Lancet*, 1984, *2*, 928.

Lidberg, L., Tuck, J. R., Asberg, M., et al. Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta Psychiatrica Scandanavica*, 1985, *71*, 230–236.

Lieberman, J. A. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic. *CNS Drugs*, 2004, *18*, 251–267.

Liepert, J., Bauder, H., Wolfgang, H. R., et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 2000, *31*, 1210–1216.

Liljequist, S. The competitive NMDA receptor antagonist, CGP 39551, inhibits ethanol withdrawal seizures. *European Journal of Pharmacology*, 1991, *192*, 197–198.

Lim, M. M., and Young, L. J. Vasopressin-dependent neuronal circuits underlying pair bond formation in the monogamous prairie vole. *Neuroscience*, 2004, *125*, 35–45.

Lin, J. S., Sakai, K., and Jouvet, M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology*, 1998, *27*, 111–122.

Lin, L., Faraco, J., Li, R., et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2. *Cell*, 1999, *98*, 365–376.

Lindgren, A. C., Barkeling, B., Hägg, A., et al. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *Journal of Pediatrics*, 2000, *137*, 50–55.

Links, J. M., Zubieta, J. K., Meltzer, C. C., et al. Influence of spatially heterogenous background activity on "hot object" quantitation in brain emission computed tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1996, *20*, 680–687.

Liotti, M., Mayberg, H. S., McGinnis, S., et al. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: Mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 1830–1840.

Liu, C., Zhang, W.-T., Tang, Y.-Y., et al. The visual word form area: Evidence from an fMRI study of implicit processing of Chinese characters. *NeuroImage*, 2008, *40*, 1350–1361.

Livingstone, M. S., and Hubel, D. H. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *Journal of Neuroscience*, 1987, *7*, 3416–3468.

Livingstone, M. S., and Hubel, D. H. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 1984, *4*, 309–356.

Lledo, P. M., Hjelmstad, G. O., Mukherji, S., et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1995, *92*, 11175–11179.

Logan, F. A. Decision making by rats: Delay versus amount of reward. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1965, *59*, 1–12.

Lømo, T. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1966, *68* (Suppl. 227), 128.

Lorzano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 2008, *64*, 461–467.

Lu, J., Greco, M. A., Shiromani, P., and Saper, C. B. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 3830–3842.

Lu, J., Sherman, D., Devor, M., and Saper, C. B. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 2006, *441*, 589–594.

Lu, J., Zhang, Y.-H., Chou, T. C., et al. Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, 4864–4874.

Ludwig, D. S., Tritos, N. A., Mastaitis, J. W., et al. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 2001, *107*, 379–386.

Luo, M., Fee, M. S., and Katz, L. C. Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. *Science*, 2003, *299*, 1196–1201.

Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., et al. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: Evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging*, 1996, *17*, 95–105.

Luppi, P. H., Gervasoni, D., Verret, L., et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *Journal of Physiology (Paris)*, 2007, *100*, 271–283.

Lüscher, C., Xia, H., Beattie, E. C., et al. Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron*, 1999, *24*, 649–658.

Luukinen, H., Viramo, P., Herala, M., et al. Fall-related brain injuries and the risk of dementia in elderly people: A population-based study. *European Journal of Neurology*, 2005, *12*, 85–92.

Luzzi, S., Pucci, E., Di Bella, P., and Piccirilli, M. Topographical disorientation consequent to amnesia of spatial location in a patient with right parahippocampal damage. *Cortex*, 2000, *36*, 427–434.

Lynch, G., Larson, J., Kelso, S., et al. Intracellular injections of EGTA block induction of long-term potentiation. *Nature*, 1984, *305*, 719–721.

Lyston, W. W., and Brust, J. C. M. Direct dyslexia: Preserved oral reading of real words in Wernicke's aphasia. *Brain*, 1989, *112*, 583–594.

Ma, W., Miao, Z., and Novotny, M. Induction of estrus in grouped female mice (*Mus domesticus*) by synthetic analogs of preputial gland constituents. *Chemical Senses*, 1999, *24*, 289–293.

MacDonald, A. W., Carter, C. S., Kerns, J. G., et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 2005, *162*, 475–484.

MacLean, H. E., Warne, G. L., and Zajac, J. D. Defects of androgen receptor function: From sex reversal to motor-neuron disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1995, *112*, 133–141.

MacLean, P. D. Psychosomatic disease and the "visceral brain": Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine*, 1949, *11*, 338–353.

Madden, P. A. F., Heath, A. C., Rosenthal, N. E., and Martin, N. G. Seasonal changes in mood and behavior: The role of genetic factors. *Archives of General Psychiatry*, 1996, *53*, 47–55.

Maezawa, I., Swanberg, S., Harvey, D., et al. Rett syndrome astrocytes are abnormal and spread MeCP2 deficiency through gap junctions. *Journal of Neuroscience*, 2009, *29*, 5051–5061.

Maggard, M. A., Shugarman, L. R., Suttorp, M., et al. Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 2005, *142*, 547–559.

Magistretti, P. J., Pellerin, L., Rothman, D. L., and Shulman, R. G. Energy on demand. *Science*, 1999, *283*, 496–497.

Maguire, E. A., Frackowiak, R. S. J., and Frith, C. D. Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *Journal of Neuroscience*, 1997, *17*, 7103–7110.

Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2000, *97*, 4398–4403.

Mahley, R. W., and Rall, S. C. Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2000, *1*, 507–537.

Mahowald, M. W., and Schenck, C. H. Insights from studying human sleep disorders. *Nature*, 2005, *437*, 1279–1285.

Maj, M. Organic mental disorders in HIV-1 infection. *AIDS*, 1990, *4*, 831–840.

Mak, G. K., Enwere, E. K., Gregg, C., et al. Male pheromone-stimulated neurogenesis in the adult female brain: Possible role in mating behavior. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 1003–1011.

Malaga-Trillo, E., Solis, G. P., Schrock, Y., et al. Regulation of embryonic cell adhesion by the prion protein. *PLoS Biology*, 2009, *7*, 0676–0590.

Mallucci, G., Dickinson, A., Linehan, J., et al. Depleting neuronal PrP in prion infections prevents disease and reverses spongiosis. *Science*, 2003, *302*, 871–874.

Malnic, B., Godfrey, P. A., and Buck, L. B. The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, *101*, 2584–2589.

Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., and Buck, L. B. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 1999, *96*, 713–723.

Malsbury, C. W. Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. *Physiology and Behavior*, 1971, *7*, 797–805.

Manji, H. K., Moore, G. J., and Chen, G. Bipolar disorder: Leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. *British Journal of Psychiatry*, 2001, *178* (Suppl. 41), S107–S109.

Manley, R. S., O'Brien, K. M., and Samuels, S. Fitness instructors' recognition of eating disorders and attendant ethical/liability issues. *Eating Disorders*, 2008, *16*, 103–116.

Mao-Draayer, Y., and Panitch, H. Alexia without agraphia in multiple sclerosis: Case re-

port with magnetic resonance imaging localization. *Multiple Sclerosis*, 2004, *10*, 705–707.
Maquet, P. Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behavioural Brain Research*, 1995, *69*, 75–83.
Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., et al. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Research*, 1990, *413*, 136–143.
Maret, G., Testa, B., Jenner, P., et al. The MPTP story: MAO activates tetrahydropyridine derivatives to toxins causing parkinsonism. *Drug Metabolism Review*, 1990, *22*, 291–332.
Margolin, D. I., and Goodman-Schulman, R. Oral and written spelling impairments. In *Cognitive Neuropsychology in Clinical Practice*, edited by D. I. Margolin. New York: Oxford University Press, 1992.
Margolin, D. I., Marcel, A. J., and Carlson, N. R. Common mechanisms in dysnomia and post-semantic surface dyslexia: Processing deficits and selective attention. In *Surface Dyslexia: Neuropsychological and Cognitive Studies of Phonological Reading*, edited by M. Coltheart. London: Lawrence Erlbaum Associates, 1985.
Margolin, D. I., and Walker, J. A. Personal communication, 1981.
Marrocco, R. T., Witte, E. A., and Davidson, M. C. Arousal systems. *Current Opinion in Neurobiology*, 1994, *4*, 166–170.
Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S., et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Research*, 1995, *671*, 329–332.
Marshall, L., and Born, J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Science*, 2007, *11*, 442–450.
Marson, L., and McKenna, K. E. A role for 5-hydroxytyptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Experimental Brain Research*, 1992, *88*, 315–320.
Martin, K. C., and Zukin, R. S. RNA trafficking and local protein synthesis in dendrites: An overview. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 7131–7134.
Martinez, M., Campion, D., Babron, M. C., and Clergetdarpoux, F. Is a single mutation at the same locus responsible for all affected cases in a large Alzheimer pedigree (Fad4)? *Genetic Epidemiology*, 1993, *10*, 431–435.
Martins, I. J., Hone, E., Foster, J. K., et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Molecular Psychiatry*, 2006, *11*, 721–736.
Mas, M. Neurobiological correlates of masculine sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1995, *19*, 261–277.
Masland, R. H. Neuronal diversity in the retina. *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, *11*, 431–436.
Mathalon, D. H., Pfefferbaum, A., Lim, K. O., et al. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 2003, *60*, 245–252.
Mathers, C. D., and Loncar, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, *3*, e442.
Mathis, C. A., Klunk, W. E., Price, J. C., and DeKosky, S. T. Imaging technology for neurodegenerative diseases. *Archives of Neurology*, 2005, *62*, 196–200.
Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 1990, *346*, 561–564.
Matsumoto, D., and Willingham, B. Spontaneous facial expressions of emotion of congenitally and noncongenitally blind individuals. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2009, *96*, 1–10.
Matsunami, H., Montmayeur, J.-P., and Buck, L. B. A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature*, 2000, *404*, 601–604.
Mattson, M. P., Haughey, N. J., and Nath, A. Cell death in HIV dementia. *Cell Death and Differentiation*, 2005, *12*, 893–904.
Maviel, T., Durkin, T. P., Menzaghi, F., and Bontempi, B. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*, 2004, *305*, 96–99.
Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005, *45*, 651–660.
Mayers, A. G., and Baldwin, D. S. Antidepressants and their effect on sleep. *Human Psychopharmacology*, 2005, *20*, 533–559.
McCandliss, B. D., Cohen, L., and Dehaene, S. The visual word form area: Expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends in Cognitive Science*, 2003, *7*, 293–299.
McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., et al. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: Evidence from positron emission tomography studies with [^{11}C]WIN-35,428. *Journal of Neuroscience*, 1998, *18*, 8417–8422.
McCarley, R. W., and Hobson, J. A. The form of dreams and the biology of sleep. In *Handbook of Dreams: Research, Theory, and Applications*, edited by B. Wolman. New York: Van Nostrand Reinhold, 1979.
McClintock, M. K. Menstrual synchrony and suppression. *Nature*, 1971, *229*, 244–245.
McClintock, M. K., and Adler, N. T. The role of the female during copulation in wild and domestic Norway rats (*Rattus norvegicus*). *Behaviour*, 1978, *67*, 67–96.
McCormick, D. A. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1992, *9*, 212–223.
McEwen, B. S., and Sapolsky, R. M. Stress and cognitive function. *Current Biology*, 1995, *5*, 205–216.
McFarland, K., and Kalivas, P. W. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, 8655–8663.
McGregor, A., and Roberts, D. C. S. Dopaminergic antagonism within the nucleus accumbens or the amygdala produces differential effects on intravenous cocaine self-administration under fixed and progressive ratio schedules of reinforcement. *Brain Research*, 1993, *624*, 245–252.
McHugh, T. J., Blum, K. I., Tsien, J. Z., et al. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell*, 1996, *87*, 1339–1349.
Mednick, S. A., Machon, R. A., and Huttunen, M. O. An update on the Helsinki influenza project. *Archives of General Psychiatry*, 1990, *47*, 292.
Mednick, S., Nakayama, K., and Stickgold, R. Sleep-dependent learning: A nap is as good as a night. *Nature Neuroscience*, 2003, *6*, 697–698.
Meeren, H. K., van Heijnsbergen, C. C., and de Gelder, B. Rapid perceptual integration of facial expression and emotional body language. *Proceedings of the National Academy of Science*, 2005, *102*, 16518–16523.
Melzak, R. Phantom limbs. *Scientific American*, 1992, *266(4)*, 120–126.
Menon, V., and Desmond, J. E. Left superior parietal cortex involvement in writing: Integrating fMRI with lesion evidence. *Cognitive Brain Research*, 2001, *12*, 337–340.
Meredith, M. Chronic recording of vomeronasal pump activation in awake behaving hamsters. *Physiology and Behavior*, 1994, *56*, 345–354.
Meredith, M., and O'Connell, R. J. Efferent control of stimulus access to the hamster vomeronasal organ. *Journal of Physiology*, 1979, *286*, 301–316.
Mereu, G., Yoon, K.-W. P., Boi, V., et al. Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. *European Journal of Pharmacology*, 1987, *141*, 395–400.
Merikangas, K. R., and Low, N. C. Genetic epidemiology of anxiety disorders. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2005, *169*, 163–179.
Mesulam, M.-M. Patterns in behavioral neuroanatomy: Association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In *Principles of Behavioral Neurology*, edited by M.-M. Mesulam. Philadelphia: F. A. Davis, 1985.
Meyer, M., Alter, K., Friederici, A. D., et al. FMRI reveals brain regions mediating slow prosodic modulations in spoken sentences. *Human Brain Mapping*, 2002, *17*, 73–88.
Meyer-Bahlburg, H. F. L. Gender identity outcome in female-raised 46, XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Archives of Sexual Behavior*, 2005, *34*, 423–438.
Meyer-Bahlburg, H. F. L. Psychoendocrine research on sexual orientation. Current status and future options. *Progress in Brain Research*, 1984, *63*, 375–398.
Michel, L., Derkinderen, P., Lapland, D., et al. Emotional facial palsy following striatocapsular infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2008, *79*, 193–194.
Mignot, E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*, 1998, *50*, S16–S22.
Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I., and Siegel, J. M. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 2005, *46*, 787–798.
Miller, N. E. Understanding the use of animals in behavioral research: Some critical issues. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1983, *406*, 113–118.
Milner, A. D., Perrett, D. I., Johnston, R. S., and Benson, P. J. Perception and action in

"visual form agnosia." *Brain*, 1991, *114*, 405–428.

Milner, B. Memory and the temporal regions of the brain. In *Biology of Memory*, edited by K. H. Pribram and D. E. Broadbent. New York: Academic Press, 1970.

Milner, B., Corkin, S., and Teuber, H.-L. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia*, 1968, *6*, 317–338.

Mindus, P., Rasmussen, S. A., and Lindquist, C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: Implications for understanding frontal lobe function. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1994, *6*, 467–477.

Mishkin, M. Visual mechanisms beyond the striate cortex. In *Frontiers in Physiological Psychology*, edited by R. W. Russell. New York: Academic Press, 1966.

Mitchell, J. D., Wokke, J. H., and Borasio, G. D. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Oct. 17(4): CD002064.

Mitchell, J. E. Psychopharmacology of eating disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1989, *575*, 41–49.

Mitchell, P. B., and Loo, C. K. Transcranial magnetic stimulation for depression. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2006, *40*, 379–380.

Mitler, M. M. Evaluation of treatment with stimulants in narcolepsy. *Sleep*, 1994, *17*, S103–S106.

Moghaddam, B., and Bunney, B. S. Differential effect of cocaine on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens: Comparison to amphetamine. *Synapse*, 1989, *4*, 156–161.

Molloy, J. D. "Tho' she kneel'd in that place where they grew . . .": The uses and origins of primate colour vision. *Journal of Experimental Biology*, 1989, *146*, 21–38.

Mombaerts, P. Molecular biology of odorant receptors in vertebrates. *Annual Review of Neuroscience*, 1999, *22*, 487–510.

Money, J., and Ehrhardt, A. *Man & Woman, Boy & Girl*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1972.

Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2008, *65*, 568–576.

Monsonego, A., and Weiner, H. L. Immunotherapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Science*, 2003, *302*, 834–838.

Montagna, P., Gambetti, P., Cortelli, P., and Lugaresi, E. Familial and sporadic fatal insomnia. *The Lancet Neurology*, 2003, *2*, 167–176.

Moore, D. J., West, A. B., Dawson, V. L., and Dawson, T. M. Molecular pathophysiology of Parkinson's Disease. *Annual Review of Neuroscience*, 2005, *28*, 57–87.

Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., et al. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*, 2000, *356*, 1241–1242.

Moore, R. Y., and Eichler, V. B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 1972, *42*, 201–206.

Moore, R. Y., Speh, J. C., and Leak, R. K. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Research*, 2002, *309*, 89–98.

Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *Lancet*, 2007, *370*, 319–328.

Moran, T. H., Shnayder, L., Hostetler, A. M., and McHugh, P. R. Pylorectomy reduces the satiety action of cholecystokinin. *American Journal of Physiology*, 1989, *255*, R1059–R1063.

Morgenthaler, T. I., and Silber, M. H. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Medicine*, 2002, *3*, 323–327.

Morris, J. A., Gobrogge, K. L., Jordan, C. L., and Breedlove, S. M. Brain aromatase: Eyed-in-the-wool homosexuality. *Endocrinology*, 2004, *145*, 475–477.

Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., et al. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 1996, *383*, 812–815.

Morris, N. M., Udry, J. R., Khan-Dawood, F., and Dawood, M. Y. Marital sex frequency and midcycle female testosterone. *Archives of Sexual Behavior*, 1987, *16*, 27–37.

Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., and O'Keefe, J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 1982, *297*, 681–683.

Morrow, E. M., Yoo, S.-Y., Flavell, S. W., et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science*, 2008, *321*, 218–223.

Moscovitch, M., and Olds, J. Asymmetries in emotional facial expressions and their possible relation to hemispheric specialization. *Neuropsychologia*, 1982, *20*, 71–81.

Mueser, K. T., and McGurk, S. R. Schizophrenia. *The Lancet*, 2004, *363*, 2063–2072.

Mukhametov, L. M. Sleep in marine mammals. In *Sleep Mechanisms*, edited by A. A. Borbély and J. L. Valatx. Munich: Springer-Verlag, 1984.

Murray, R. M., Morrison, P. D., Henquet, C., and Di Forti, M. Cannabis, the mind and society: The hash realities. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, *8*, 885–895.

Murray, S. O., Boyaci, H., and Kersten, D. The representation of perceived angular size in human primary visual cortex. *Nature Neuroscience*, 2006, *9*, 429–434.

Murre, J. M. J., Graham, K. S., and Hodges, J. R. Semantic dementia: Relevance to connectionist models of long-term memory. *Brain*, 2001, *124*, 647–675.

Myrick, H., Anton, R. F., Li, X., et al. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: Relationship to craving. *Neuropsychopharmacology*, 2004, *29*, 393–402.

Nadeau, S. E. Impaired grammar with normal fluency and phonology. *Brain*, 1988, *111*, 1111–1137.

Nader, K. Memory traces unbound. *Trends in Neuroscience*, 2003, *26*, 65–72.

Nader, K., Majidishad, P., Amorapanth, P., and LeDoux, J. E. Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning and Memory*, 2001, *8*, 156–163.

Naeser, M. A., Palumbo, C. L., Helm-Estabrooks, N., et al. Severe nonfluency in aphasia. Role of the medial subcallosal fasciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain*, 1989, *112*, 1–38.

Nägerl, U. V., Köstinger, G., Anderson, J. C., et al. Protracted synaptogenesis after activity-dependent spinogenesis in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 8149–8156.

Najjar, M. Zolpidem and amnestic sleep related eating disorder. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2007, *13*, 637–638.

Nakahara, D., Ozaki, N., Miura, Y., et al. Increased dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens produced by intracranial self-stimulation of medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis. *Brain Research*, 1989, *495*, 178–181.

Nakazato, M., Mauakami, N., Date, Y., et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 2001, *409*, 194–198.

Nambu, T., Sakurai, T., Mizukami, K., et al. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Research*, 1999, *827*, 243–260.

Naqvi, N. H., and Bechara, A. The hidden island of addiction: The insula. *Trends in Neuroscience*, 2009, *32*, 56–67.

Naqvi, N. H., and Bechara, A. The airway sensory impact of nicotine contributes to the conditioned reinforcing effects of individual puffs from cigarettes. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2005, *81*, 821–829.

Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., and Bechara, A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 2007, *315*, 531–534.

Nathans, J. The evolution and physiology of human color vision: Insights from molecular genetic studies of visual pigments. *Neuron*, 1999, *24*, 299–312.

Nauta, W. J. H. Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey. In *The Frontal Granular Cortex and Behavior*, edited by J. M. Warren and K. Akert. New York: McGraw-Hill, 1964.

Nazir, T. A., Jacobs, A. M., and O'Regan, J. K. Letter legibility and visual word recognition. *Memory and Cognition*, 1998, *26*, 810–821.

Nef, P., Hermans-Borgmeyer, I., Artuffespin, H., et al. Spatial pattern of receptor expression in the olfactory epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1992, *89*, 8948–8952.

Nergårdh, R., Ammar, A., Brodin, U., et al. Neuropeptide Y facilitates activity-based anorexia. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, *32*, 495–502.

Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., et al. Cortical plasticity associated with stuttering therapy. *Journal of Fluency Disorders*, 2005, *30*, 23–39.

New, A. S., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., et al. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacology*, 2004, *176*, 451–458.

Nichelli, P., Grafman, J., Pietrini, P., et al. Where the brain appreciates the moral of a story. *NeuroReport*, 1995, *6*, 2309–2313.

Nicholl, C. S., and Russell, R. M. Analysis of animal rights literature reveals the underlying motives of the movement: Ammunition for counter offensive by scientists. *Endocrinology*, 1990, *127*, 985–989.

Nicoll, J. A. R., Wilkinson, D., Holmes, C., et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-β peptide: A case report. *Nature Medicine*, 2003, *9*, 448–452.

Nielsen, S. J., Siega-Ritz, A. M., and Popkin, B. M. Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996: Similar shifts seen across age groups. *Obesity Research*, 2002, *10*, 370–378.

Nikolic, W. V., Bai, Y., Obregon, D., et al. Transcutaneous β-amyloid immunization reduces cerebral β-amyloid deposits without T cell infiltration and microhemorrhage. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 2507–2512.

Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T., and Peters, J. A. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiological Review*, 2007, *87*, 165–217.

NINDS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke RT-PA stroke study group. *New England Journal of Medicine*, 1995, *333*, 1189–1191.

Nishino, S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Medicine*, 2007, *8*, 373–399.

Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 2000, *355*, 39–40.

Nobler, M. S., Oquendo, M. A., Kegeles, L. S., et al. Deceased regional brain metabolism after ECT. *American Journal of Psychiatry*, 2001, *158*, 305–308.

Norgren, R., and Grill, H. Brain-stem control of ingestive behavior. In *The Physiological Mechanisms of Motivation*, edited by D. W. Pfaff. New York: Springer-Verlag, 1982.

Normandin, J., and Murphy, A. Z. Nucleus paragigantocellularis afferents in male and female rats: Organization, gonadal steroid receptor expression, and activation during sexual behavior. *Journal of Comparative Neurology*, 2008, *508*, 771–794.

Novin, D., VanderWeele, D. A., and Rezek, M. Hepatic-portal 2-deoxy-D-glucose infusion causes eating: Evidence for peripheral glucoreceptors. *Science*, 1973, *181*, 858–860.

Novotny, M. V., Ma, W., Wiesler, D., and Zidek, L. Positive identification of the puberty-accelerating pheromone of the house mouse: The volatile ligands associating with the major urinary protein. *Proceedings of the Royal Society of London (B)*, 1999, *266*, 2017–2022.

Numan, M. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1974, *87*, 746–759.

Numan, M., and Numan, M. J. Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 1997, *9*, 369–384.

Numan, M., and Smith, H. G. Maternal behavior in rats: Evidence for the involvement of preoptic projections to the ventral tegmental area. *Behavioral Neuroscience*, 1984, *98*, 712–727.

Nutt, D. J., Glue, P., Lawson, C. W., and Wilson, S. Flumazenil provocation of panic attacks: Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 1990, *47*, 917–925.

O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A., and Volpicelli, J. R. Naltrexone in the treatment of alcoholism: A clinical review. *Alcohol*, 1996, *13*, 35–39.

O'Connor, M., Walbridge, M., Sandson, T., and Alexander, M. A neuropsychological analysis of Capgras syndrome. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 1996, *9*, 265–271.

O'Keefe, J., and Bouma, H. Complex sensory properties of certain amygdala units in the freely moving cat. *Experimental Neurology*, 1969, *23*, 384–398.

O'Keefe, J., and Dostrovsky, T. The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Research*, 1971, *34*, 171–175.

Oaknin, S., Rodriguez del Castillo, A., Guerra, M., et al. Change in forebrain Na, K-ATPase activity and serum hormone levels during sexual behavior in male rats. *Physiology and Behavior*, 1989, *45*, 407–410.

Oberman, L. M., Winkielman, P., and Ramachandran, V. S. Face to face: Blocking facial mimicry can selectively impair recognition of emotional expressions. *Social Neuroscience*, 2007, *2*, 167–178.

Obler, L. K., and Gjerlow, K. *Language and the Brain*. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 1999.

Oertel, D., and Young, E. D. What's a cerebellar circuit doing in the auditory system? *Trends in Neuroscience*, 2004, *27*, 104–110.

Ogawa, S., Olazabal, U. E., Parhar, I. S., and Pfaff, D. W. Effects of intrahypothalamic administration of antisense DNA for progesterone receptor mRNA on reproductive behavior and progesterone receptor immunoreactivity in female rat. *Journal of Neuroscience*, 1994, *14*, 1766–1774.

Ogden, C. L., Carroll, M. D., and Flegal, K. M. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2003, *32*, 741–760.

Olanow, C. W., Goetz, C. G., Kordower, J. H., et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 2003, *54*, 403–414.

Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., et al. Unmyelinated Tactical afferents signal touch and project to insular cortex. *Nature Neuroscience*, 2002, *5*, 900–904.

Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., et al. Unihemispheric sleep deprivation in bottlenose dolphins. *Journal of Sleep Research*, 1992, *1*, 40–44.

Olds, J. Commentary. In *Brain Stimulation and Motivation*, edited by E. S. Valenstein. Glenview, Ill.: Scott, Foresman, 1973.

Oleksenko, A. I., Mukhametov, L. M., Polyakova, I. G., et al. Unihemispheric sleep deprivation in bottlenose dolphins. *Journal of Sleep Research*, 1992, *1*, 40–44.

Omura, K., Tsukamoto, T., Kotani, Y., et al. Neural correlates of phoneme-to-grapheme conversion. *Neuroreport*, 2004, *15*, 949–953.

Opitz, B., and Friederici, A. D. Neural basis of processing sequential and hierarchical syntactic structures. *Human Brain Mapping*, 2007, *28*, 585–592.

Opitz, B., and Friederici, A. D. Interactions of the hippocampal system and the prefrontal cortex in learning language-like rules. *NeuroImage*, 2003, *19*, 1730–1737.

Otsuki, M., Soma, Y., Arai, T., et al. Pure apraxic agraphia with abnormal writing stroke sequences: Report of a Japanese patient with a left superior parietal haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1999, *66*, 233–237.

Overduin, J., Frayo, R. S., Grill, H. J., et al. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology*, 2005, *146*, 845–850.

Packard, M. G., and Teather, L. A. Double dissociation of hippocampal and dorsal-striatal memory systems by posttraining intracerebral injections of 2-amino-5-phosphonopentanoic acid. *Behavioral Neuroscience*, 1997, *111*, 543–551.

Padberg, F., and Moller, H. J. Repetitive transcranial magnetic stimulation: Does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs*, 2003, *17*, 385–403.

Pallast, E. G. M., Jongbloet, P. H., Straatman, H. M., and Zeilhuis, G. A. Excess of seasonality of births among patients with schizophrenia and seasonal exopathy. *Schizophrenia Bulletin*, 1994, *20*, 269–276.

Papadimitriou, G. N., Christodoulou, G. N., Katsouyanni, K., and Stefanis, C. N. Therapy and prevention of affective illness by total sleep deprivation. *Journal of the Affective Disorders*, 1993, *27*, 107–116.

Papez, J. W. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1937, *38*, 725–744.

Pardo, J. V., Sheikh, S. A., Schwindt, G. C., et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *NeuroImage*, 2008, *42*, 879–889.

Paré, D., Quirk, G. J., and LeDoux, J. E. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *Journal of Neurophysiology*, 2004, *92*, 1–9.

Pascoe, J. P., and Kapp, B. S. Electrophysiological characteristics of amygdaloid central nucleus neurons during Pavlovian fear conditioning in the rabbit. *Behavioral Brain Research*, 1985, *16*, 117–133.

Pasterski, V. L., Geffner, M. E., Brain, C., et al. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Development*, 2005, *76*, 264–278.

Pattatucci, A. M. L., and Hamer, D. H. Development and familiality of sexual orientation in females. *Behavior Genetics*, 1995, *25*, 407–420.

Paulesu, E., Démonet, J.-F., Fazio, F., et al. Dyslexia: Cultural diversity and biological unity. *Science*, 2001, *291*, 2165–2167.

Paulus, M. P., Feinstein, J. S., Castillo, G., et al. Dose-dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion during emotion processing.

Archives of General Psychiatry, 2005, *62*, 282–288.

Pavlov, I. *Conditioned Reflexes*. London: Oxford University Press, 1927.

Peck, B. K., and Vanderwolf, C. H. Effects of raphe stimulation on hippocampal and neocortical activity and behaviour. *Brain Research*, 1991, *568*, 244–252.

Pedersen-Bjergaard, U., Host, U., Kelbaek, H., et al. Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 1996, *56*, 497–503.

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 2004, *44*, 535–545.

Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995, *269*, 540–543.

Peiphrey, K. A., Morris, J. P., Michelich, C. R., et al. Functional anatomy of biological motion perception in posterior temporal cortex: An fMRI study of eye, mouth and hand movements. *Cerebral Cortex*, 2005, *15*, 1866–1876.

Penfield, W., and Perot, P. The brain's record of auditory and visual experience: A final summary and discussion. *Brain*, 1963, *86*, 595–697.

Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., et al. In *in vivo* correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 5638–5643.

Peretz, I., Blood, A. J., Penhune, V., and Zatorre, R. Cortical deafness to dissonance. *Brain*, 2001, *124*, 928–940.

Peretz, I., Gagnon, L., and Bouchard, B. Music and emotion: Perceptual determinants, immediacy, and isolation after brain damage. *Cognition*, 1998, *68*, 111–141.

Peretz, I., and Zatorre, R. J. Brain organization for music processing. *Annual Review of Psychology*, 2005, *56*, 89–114.

Pert, C. B., Snowman, A. M., and Snyder, S. H. Localization of opiate receptor binding in presynaptic membranes of rat brain. *Brain Research*, 1974, *70*, 184–188.

Petre-Quadens, O., and De Lee, C. Eye movement frequencies and related paradoxical sleep cycles: Developmental changes. *Chronobiologia*, 1974, *1*, 347–355.

Petitto, L. A., Zatorre, R. J., Cauna, K., et al. Speech-like cerebral activity in profoundly deaf people processing signed languages: Implications for the neural basis of human language. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2000, *97*, 13961–13966.

Peuskens, H., Sunaert, S., Dupont, P., et al. Human brain regions involved in heading estimation. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, 2451–2461.

Peyron, R., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiology Clinics*, 2000, *30*, 263–288.

Pezawas, L., Meyer-Linderberg, A., Drabant, E. M., et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 2005, *8*, 828–834.

Pfaff, D. W., and Sakuma, Y. Deficit in the lordosis reflex of female rats caused by lesions in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Journal of Physiology*, 1979, *288*, 203–210.

Pfaus, J. G., Kleopoulos, S. P., Mobbs, C. V., et al. Sexual stimulation activates c-fos within estrogen-concentrating regions of the female rat forebrain. *Brain Research*, 1993, *624*, 253–267.

Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., and LeDoux, J. E. Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 2004, *43*, 897–905.

Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience*, 2001, *4*, 437–441.

Phiel, C. J., and Klein, P. S. Molecular targets of lithium action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2001, *41*, 789–813.

Phillips, A. G., Coury, A., Fiorino, D., et al. Self-stimulation of the ventral tegmental area enhances dopamine release in the nucleus accumbens: A microdialysis study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992, *654*, 199–206.

Phillips, D. E., and Farmer, M. E. Acquired word deafness, and the temporal grain of sound representation in the primary auditory cortex. *Behavioural Brain Research*, 1990, *40*, 85–94.

Phillips, M. I., and Felix, D. Specific angiotensin II receptive neurons in the cat subfornical organ. *Brain Research*, 1976, *109*, 531–540.

Piccirillo, J. F., Duntley, S., and Schotland, H. Obstructive sleep apnea. *Journal of the American Medical Association*, 2000, *284*, 1492–1494.

Pickles, J. O., and Corey, D. P. Mechanoelectrical transduction by hair cells. *Trends in Neuroscience*, 1992, *15*, 254–259.

Pijl, S., and Schwarz, D. W. F. Intonation of musical intervals by deaf subjects stimulated with single bipolar cochlear implant electrodes. *Hearing Research*, 1995a, *89*, 203–211.

Pijl, S., and Schwarz, D. W. F. Melody recognition and musical interval perception by deaf subjects stimulated with electrical pulse trains through single cochlear implant electrodes. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1995b, *98*, 886–895.

Pike, K. M., Walsh, B. T., Vitousek, K., et al. Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 2003, *160*, 2046–2049.

Pitcher, D., Carrido, L., Walsh, V., and Duchaine, B. C. Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. *Journal of Neuroscience*, 2008, *28*, 8929–8933.

Pitkänen, A., Savander, V., and LeDoux, J. E. Organization of intra-amygdaloid circuits: An emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neuroscience*, 1997, *20*, 517–523.

Pleim, E. T., and Barfield, R. J. Progesterone versus estrogen facilitation of female sexual behavior by intracranial administration to female rats. *Hormones and Behavior*, 1988, *22*, 150–159.

Pobric, G., Jefferies, E., and Lambon Ralph, M. A. Anterior temporal lobes mediate semantic representation: Mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 20137–20141.

Poeppel, D. Pure word deafness and the bilateral processing of the speech code. *Cognitive Science*, 2001, *25*, 679–693.

Poggio, G. F., and Poggio, T. The analysis of stereopsis. *Annual Review of Neuroscience*, 1984, *7*, 379–412.

Polymeropoulos, M. H., Higgins, J. J., Golbe, L. I., et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21–q23. *Science*, 1996, *274*, 1197–1199.

Pomp, D., and Nielsen, M. K. Quantitative genetics of energy balance: Lessons from animal models. *Obesity Research*, 1999, *7*, 105–110.

Pompili, M., Mancinelli, I., Girardi, P., et al. Suicide in anorexia nervosa: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 2004, *36*, 99–103.

Popova, N. K. From genes to aggressive behavior: The role of serotonergic system. *BioEssays*, 2006, *28*, 495–503.

Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., and McCarley, R. W. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: An *in vivo* microdialysis study. *Neuroscience*, 2000, *99*, 507–517.

Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., et al. Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 27–29.

Powers, J. B., and Winans, S. S. Vomeronasal organ: Critical role in mediating sexual behavior of the male hamster. *Science*, 1975, *187*, 961–963.

Price, D. B. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 2000, *288*, 1769–1772.

Price, D. L., and Sisodia, S. S. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annual Review of Neuroscience*, 1998, *21*, 479–505.

Price, L. H., and Heninger, G. R. Drug therapy: Lithium in the treatment of mood disorders. *New England Journal of Medicine*, 1994, *331*, 591–598.

Pritchard, T. C., Hamilton, R. B., Morse, J. R., and Norgren, R. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis*. *Journal of Comparative Neurology*, 1986, *244*, 213–228.

Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., et al. A novel human opsin in the inner retinal. *Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 600–605.

Prusiner, S. B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982, *216*, 136–144.

Qu, D., Ludwig, D. S., Gammeltoft, S., et al. A role for melanin concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature*, 1996, *380*, 243–247.

Quillen, E. W., Keil, L. C., and Reid, I. A. Effects of baroreceptor denervation on endocrine and drinking responses to caval constriction in dogs. *American Journal of Physiology*, 1990, *259*, R619–R626.

Quirk, G. J. Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists fol-

lowing spontaneous recovery. *Learning and Memory*, 2002, *9*, 402–407.

Quirk, G.J., García, R., and González-Lima, F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biological Psychiatry*, 2006, *60*, 337–343.

Quirk, G.J., Repa, J.C., and LeDoux, J.E. Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: Parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron*, 1995, *15*, 1029–1039.

Raine, A., Lencz, T., Bihrle, S., et al. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2002, *57*, 119–127.

Raine, A., Meloy, J.R., Bihrle, S., et al. Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behavioral Science and the Law*, 1998, *16*, 319–332.

Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somaatosensory cortex. *Science*, 1997, *277*, 968–971.

Rakic, P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution. *Trends in Neuroscience*, 1995, *18*, 383–388.

Rakic, P. Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 1988, *241*, 170–176.

Ralph, M.R., and Lehman, M.N. Transplantation: A new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker. *Trends in Neuroscience*, 1991, *14*, 362–366.

Ramakrishnan, K., and Scheid, D.C. Treatment options for insomnia. *American Family Physician*, 2007, *76*, 517–526.

Ramesh, V., Thakkar, M.M., Strecker, R.E., et al. Wakefulness-inducing effects of histamine in the basal forebrain of freely moving rats. *Behavioural Brain Research*, 2004, *152*, 271–278.

Ramirez, I. Why do sugars taste good? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, *14*, 125–134.

Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S.C., et al. Theories of developmental dyslexia: Insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 2003, *126*, 841–865.

Rapin, I. Autism in search of a home in the brain. *Neurology*, 1999, *52*, 902–904.

Rapoport, J.L. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 1991, *5*, 1–10.

Rapoport, J.L., Ryland, D.H., and Kriete, M. Drug treatment of canine acral lick: An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1992, *49*, 517–521.

Rasmusson, D.D., Clow, K., and Szerb, J.C. Modification of neocortical acetylcholine release and electroencephalogram desynchronization due to brain stem stimulation by drugs applied to the basal forebrain. *Neuroscience*, 1994, *60*, 665–677.

Rattenborg, N.C., Lima, S.L., and Amlaner, C.J. Facultative control of avian unihemispheric sleep under the risk of predation. *Behavioural Brain Research*, 1999, *105*, 163–172.

Rauch, S.L., Shin, L.M., and Phelps, E.A. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research—Past, present, and future. *Biological Psychiatry*, 2006, *60*, 376–382.

Rauschecker, J.P., and Tian, B. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2000, *97*, 11800–11806.

Ravussin, E., Valencia, M.E., Esparza, J., et al. Effects of traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care*, 1994, *17*, 1067–1074.

Raymond, C.R. LTP forms 1, 2, and 3: Different mechanisms for the "long" in long-term potentiation. *Trends in Neuroscience*, 2007, *30*, 167–175.

Reber, P.J., and Squire, L.R. Encapsulation of implicit and explicit memory in sequence learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1998, *10*, 248–268.

Recer, P. Study: English is a factor in dyslexia. Washington, DC: Associated Press, 16 March 2001.

Reddrop, C., Moldrich, R.X., Beart, P.M., et al. Vampire bat salivary plasminogen activator (desmoteplase) inhibits tissue-type plasminogen activator-induced potentiation of excitotoxic injury. *Stroke*, 2005, *36*, 1241–1246.

Redmond, D.E., Bjugstad, K.B., Teng, Y.D., et al. Behavioral improvement in a primate Parkinson's model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 12175–12180.

Reed, C.L., Caselli, R.J., and Farah, M.J. Tactile agnosia: Underlying impairment and implications for normal tactile object recognition. *Brain*, 1996, *119*, 875–888.

Regan, B.C., Julliot, C., Simmen, B., et al. Fruits, foliage and the evolution of primate colour vision. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [B]*, 2001, *356*, 229–283.

Reid, L.D. Endogenous opioids and alcohol dependence: Opioid alkaloids and the propensity to drink alcoholic beverages. *Alcohol*, 1996, *13*, 5–11.

Reinehr, T., Roth, C.L., Schernthaner, G.H., et al. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obesity Surgery*, 2007, *17*, 1571–1577.

Reiner, W.G. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2005, *18*, 549–553.

Reppert, S.M., and Weaver, D.R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual Review of Physiology*, 2001, *63*, 647–676.

Ressler, K.J., and Mayberg, H.S. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 1116–1124.

Ressler, K.J., Sullivan, S.L., and Buck, L.A. A molecular dissection of spatial patterning in the olfactory system. *Current Opinion in Neurobiology*, 1994, *4*, 588–596.

Rétey, J.V., Adam, M., Honegger, E., et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, *102*, 15676–15681.

Rhees, R.W., Shryne, J.E., and Gorski, R.A. Onset of the hormone-sensitive perinatal period for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in female rats. *Journal of Neurobiology*, 1990a, *21*, 781–786.

Rhees, R.W., Shryne, J.E., and Gorski, R.A. Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Developmental Brain Research*, 1990b, *52*, 17–23.

Rho, J.M. Can reducing sugar retard kindling? *Epilepsy Currents*, 2008, *8*, 83–84.

Rhodes, R.A., Murthy, N.B., Dresner, M.A., et al. Human 5-HT transporter availability predicts amygdala reactivity in vivo. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 9233–9237.

Riemann, D., Wiegand, M., and Berger, M. Are there predictors for sleep deprivation response in depressive patients? *Biological Psychiatry*, 1991, *29*, 707–710.

Rijntjes, M., Detmers, C., Buchel, C., et al. A blueprint for movement: Functional and anatomical representations in the human motor system. *Journal of Neuroscience*, 1999, *19*, 8043–8048.

Rimmele, U., Hediger, K., Heinrichs, M., and Klaver, P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *Journal of Neuroscience*, 2009, *29*, 38–42.

Ritter, R.C., Brenner, L., and Yox, D.P. Participation of vagal sensory neurons in putative satiety signals from the upper gastrointestinal tract. In *Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents*, edited by S. Ritter, R.C. Ritter, and C.D. Barnes. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1992.

Ritter, S., Dinh, T.T., and Friedman, M.I. Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Research*, 1994, *646*, 53–64.

Ritter, S., and Taylor, J.S. Vagal sensory neurons are required for lipoprivic but not glucoprivic feeding in rats. *American Journal of Physiology*, 1990, *258*, R1395–R1401.

Ritter, S., Dinh, T.T., and Zhang, Y. Localization of hindbrain glucoreceptive sites controlling food intake and blood glucose. *Brain Research*, 2000, *856*, 37–47.

Rizzolatti, R., Fogassi, L., and Gallese, V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2001, *2*, 661–670.

Robbins, L.N., Helzer, J.E., Weissman, M.M., et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, 1984, *41*, 949–958.

Roberts, S.C., Havlicek, J., Flegr, J., et al. Female facial attractiveness increases during the fertile phase of the menstrual cycle. *Biology Letters*, 2004, *271*, S270–S272.

Robertson, G.S., Pfaus, J.G., Atkinson, L.J., et al. Sexual behavior increases c-fos expression in the forebrain of the male rat. *Brain Research*, 1991, *564*, 352–357.

Robinson, D., Wu, H., Munne, R.A., et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1995, *52*, 393–398.

Rodrigues, S.M., Schafe, G.E., and LeDoux, J.E. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 2004, *44*, 75–91.

Rodrigues, S.M., Schafe, G.E., and LeDoux, J.E. Intra-amygdala blockade of the NR2B subunit of the NMDA receptor disrupts the acquisition but not the expression of fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, 6889–6896.

Roelgen, D.P., Rothi, L.H., and Heilman, K.M. Linguistic semantic apraphia: A dissociation of the lexical spelling system from semantics. *Brain and Language*, 1986, *27*, 257–280.

Roffwarg, H.P., Muzio, J.N., and Dement, W.C. Ontogenetic development of human sleep-dream cycle. *Science*, 1966, *152*, 604–619.

Rogawski, M.A., and Wenk, G.L. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Reviews*, 2003, *9*, 275–308.

Rogers, T.T., Hocking, J., Noppeney, U., et al. Anterior temporal cortex and semantic memory: Reconciling findings from neuropsychology and functional imaging. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 2006, *6*, 201–213.

Rolls, E.T. Feeding and reward. In *The Neural Basis of Feeding and Reward*, edited by B.G. Hobel and D. Novin. Brunswick, Me.: Haer Institute, 1982.

Rolls, E.T., and Baylis, G.C. Size and contrast have only small effects on the responses to faces of neurons in the cortex of the superior temporal sulcus of the monkey. *Experimental Brain Research*, 1986, *65*, 38–48.

Rolls, E.T., Murzi, E., Yaxley, S., et al. *Brain Research*, 1986, *368*, 79–86.

Rolls, E.T., Yaxley, S., and Sienkiewicz, Z.J. Gustatory responses of single neurons in the orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 1990, *64*, 1055–1066.

Romanovsky, A.A. Thermoregulation: Some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *American Journal of Physiology*, 2007, *292*, R37–R46.

Rose, J.E. Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacology*, 2006, *184*, 274–285.

Rosenblatt, J.S., Hazelwood, S., and Poole, J. Maternal behavior in male rats: Effects of medial preoptic area lesions and presence of maternal aggression. *Hormones and Behavior*, 1996, *30*, 201–215.

Rosenthal, D. A program of research on heredity in schizophrenia. *Behavioral Science*, 1971, *16*, 191–201.

Rosenthal, N.E., Sack, D.A., Gillin, C., et al. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry*, 1984, *41*, 72–80.

Rosenthal, N.E., Sack, D.A., James, S.P., et al. Seasonal affective disorder and phototherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1985, *453*, 260–269.

Roses, A.D. A model for susceptibility polymorphisms for complex diseases: Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurogenetics*, 1997, *1*, 3–11.

Rubin, B.S., and Barfield, R.J. Priming of estrous responsiveness by implants of 17β-estradiol in the ventromedial hypothalamic nucleus of female rats. *Endocrinology*, 1980, *106*, 504–509.

Rubin, L.L., and Staddon, J.M. The cell biology of the blood–brain barrier. *Annual Review of Neuroscience*, 1999, *22*, 11–28.

Rück, C., Karlsson, A., Steele, J.D., et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2008, *65*, 914–922.

Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., and Malinow, R. Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science*, 2005, *308*, 83–88.

Russchen, F.T., Amaral, D.G., and Price, J.L. The afferent connections of the substantia innominata in the monkey, *Macaca fascicularis*. *Journal of Comparative Neurology*, 1986, *242*, 1–27.

Russell, G.F.M., and Treasure, J. The modern history of anorexia nervosa: An interpretation of why the illness has changed. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1989, *575*, 13–30.

Russell, M.J., Switz, G.M., and Thompson, K. Olfactory influences on the human menstrual cycle. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1980, *13*, 737–738.

Ryback, R.S., and Lewis, O.F. Effects of prolonged bed rest on EEG sleep patterns in young, healthy volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1971, *31*, 395–399.

Saal, D., Dong, Y., Bonci, A., and Malenka, R.C. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*, 2003, *37*, 577–582.

Sachar, E.J., and Baron, M. The biology of affective disorders. *Annual Review of Neuroscience*, 1979, *2*, 505–518.

Sackeim, H.A. Lateral asymmetry in bodily response to hypnotic suggestion. *Biological Psychiatry*, 1982, *17*, 437–447.

Sackeim, H.A., Decina, P., Prohovnik, I., et al. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: A proposed mechanism of action. *Biological Psychiatry*, 1983, *18*, 1301–1310.

Sackeim, H.A., and Gur, R.C. Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. *Neuropsychologia*, 1978, *16*, 473–482.

Sackeim, H.A., Paulus, D., and Weiman, A.L. Classroom seating and hypnotic susceptibility. *Journal of Abnormal Psychology*, 1979, *88*, 81–84.

Saffran, E.M., Marin, O.S.M., and Yeni-Komshian, G.H. An analysis of speech perception in word deafness. *Brain and Language*, 1976, *3*, 209–228.

Saffran, E.M., Schwartz, M.F., and Marin, O.S.M. Evidence from aphasia: Isolating the components of a production model. In *Language Production*, edited by B. Butterworth. London: Academic Press, 1980.

Sahay, A., and Hen, R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 1110–1115.

Sahu, A., Kalra, P.S., and Kalra, S.P. Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides*, 1988, *9*, 83–86.

Sakai, F., Meyer, J.S., Karacan, I., et al. Normal human sleep: Regional cerebral haemodynamics. *Annals of Neurology*, 1979, *7*, 471–478.

Sakuma, Y., and Pfaff, D.W. Convergent effects of lordosis-relevant somatosensory and hypothalamic influences on central gray cells in the rat mesencephalon. *Experimental Neurology*, 1980a, *70*, 269–281.

Sakuma, Y., and Pfaff, D.W. Excitability of female rat central gray cells with medullary projections: Changes produced by hypothalamic stimulation and estrogen treatment. *Journal of Neurophysiology*, 1980b, *44*, 1012–1023.

Sakuma, Y., and Pfaff, D.W. Facilitation of female reproductive behavior from mesencephalic central grey in the rat. *American Journal of Physiology*, 1979a, *237*, R279–R284.

Sakuma, Y., and Pfaff, D.W. Mesencephalic mechanisms for integration of female reproductive behavior in the rat. *American Journal of Physiology*, 1979b, *237*, R285–R290.

Sakurai, T. The neural circuit of orexin (hypocretin): Maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, *8*, 171–181.

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, *20*, 573–585.

Sakurai, Y., Ichikawa, Y., and Maonen, T. Pure alexia from a posterior occipital lesion. *Neurology*, 2001, *56*, 778–781.

Sakurai, Y., Momose, T., Iwata, M., et al. Different cortical activity in reading of Kanji words, Kana words and Rana nonwords. *Cognitive Brain Research*, 2000, *9*, 111–115.

Sakurai, Y., Sakai, K., Sakuta, M., and Iwata, M. Naming difficulties in alexia with agraphia for kanji after a left posterior inferior temporal lesion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1994, *57*, 609–613.

Salamone, J.D. Complex motor and sensorimotor function of striatal and accumbens dopamine: Involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology*, 1992, *107*, 160–174.

Salas, J.C.T., Iwazaki, H., Jodo, E., et al. Penile erection and micturition events triggered by electrical stimulation of the mesopontine tegmental area. *American Journal of Physiology*, 2007, *294*, R102–R111.

Salm, A.K., Pavelko, M., Krouse, E.M., et al. Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress. *Developmental Brain Research*, 2004, *148*, 159–167.

Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., and Freund, H.J. Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain*, 2000, *123*, 1184–1202.

Samson, H.H., Hodge, C.W., Tolliver, G.A., and Haraguchi, M. Effect of dopamine agonists and antagonists on ethanol reinforced behavior: The involvement of the nucleus accumbens. *Brain Research Bulletin*, 1992, *30*, 133–141.

Sanacora, G., Mason, G.F., Rothman, D.L., et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *American Journal of Psychiatry*, 2003, *160*, 577–579.

Saper, C. B., Chou, T. C., and Scammell, T. E. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*, 2001, *24*, 726–731.

Saper, C. B., Scammell, T. E., and Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 2005, *437*, 1257–1263.

Sapolsky, R. M. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? *Biological Psychiatry*, 2004, *56*, 137–139.

Sapolsky, R. M. Social subordinance as a marker of hypercortisolism: Some unexpected subtleties. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1995, *771*, 626–639.

Sapolsky, R. M. Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Savic, I., Berglund, H., Gulyas, B., and Roland, P. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron*, 2001, *31*, 661–668.

Savic, I., Berglund, H., and Lindström, P. Brain response to putative pheromones in homosexual men. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, *102*, 7356–7361.

Sawaguchi, T., and Goldman-Rakic, P. S. The role of D1-dopamine receptor in working memory: Local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *Journal of Neurophysiology*, 1994, *71*, 515–528.

Sawchenko, P. E. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: The anatomist weigh in. *Journal of Comparative Neurology*, 1998, *402*, 435–441.

Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., and Baxter, L. R. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 1998, *173*, 26–37.

Scammell, T. E., Gerashchenko, D. Y., Mochizuki, T., et al. An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience*, 2001, *107*, 653–663.

Scarpace, P. J., Matheny, M., Moore, R. L., and Kumar, M. V. Modulation of uncoupling protein 2 and uncoupling protein 3: Regulation by denervation, leptin and retinoic acid treatment. *Journal of Endocrinology*, 2000, *164*, 331–337.

Schafe, G. E., Bauer, E. P., Rosis, S., et al. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 2005, *22*, 201–211.

Schafe, G. E. Doyère, V., and LeDoux, J. E. Tracking the fear engram: The lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 10010–10015.

Schaller, G., Schmidt, A., Pleiner, J., et al. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: A double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes*, 2003, *52*, 16–20.

Schein, S. J., and Desimone, R. Spectral properties of V4 neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience*, 1990, *10*, 3369–3389.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., and Mahowald, M. W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia. *Sleep*, 1986, *9*, 293–308.

Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., Bundlie, S. R., and Mahowald, M. W. Sleep-related eating disorders: Polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders. *Sleep*, 1991, *14*, 419–431.

Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., and Mahowald, M. W. REM-sleep behavior disorder: An update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *Journal of Sleep Research*, 1993, *2*, 224–231.

Schenck, C. H., and Mahowald, M. W. Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*, 1992, *32*, 3–10.

Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPPmouse. *Nature*, 1999, *400*, 173–177.

Schenkein, J., and Montagna, P. Self management of fatal familial insomnia. Part 1: What is FFI? *Medscape General Medicine*, 2006a, *8*, 65.

Schenkein, J., and Montagna, P. Self management of fatal familial insomnia. Part 2: Case Report. *Medscape General Medicine*, 2006b, *8*, 66.

Scherschlicht, R., Polc, P., Schneeberger, J., et al. Selective suppression of rapid eye movement sleep (REMS) in cats by optical and atypical antidepressants. In *Typical and Atypical Antidepressants: Molecular Mechanisms*, edited by E. Costa and G. Racagni. New York: Raven Press, 1982.

Schiffman, J., Ekstrom, M., LaBrie, J., et al. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: A prospective investigation. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 238–243.

Schiffman, J., Walker, E., Ekstrom, M., et al. Childhood videotaped social and neuromotor precursors of schizophrenia: A prospective investigation. *American Journal of Psychiatry*, 2004, *161*, 2021–2027.

Schiller, P. H., and Malpeli, J. G. Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology*, 1977, *40*, 428–445.

Schmid, D., Held, K., Ising, M., et al. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology*, 2005, *30*, 1187–1192.

Schmidt, M. H., Valatx, J.-L., Sakai, K., et al. Role of the lateral preoptic area in sleep-related erectile mechanisms and sleep generation in the rat. *Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 6640–6647.

Schmidt-Hieber, C., Jonas, P., and Bischofberger, J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature*, 2004, *429*, 184–187.

Schneider, B., Muller, M. J., and Philipp, M. Mortality in affective disorders. *Journal of the Affective Disorders*, 2001, *65*, 263–274.

Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., et al. Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature Neuroscience*, 2002, *5*, 688–694.

Schnider, A. Spontaneous confabulation and the adaptation of thought to ongoing reality. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, *4*, 662–671.

Schoenfeld, M. A., Neuer, G., Tempelmann, C., et al. Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in the human primary taste cortex. *Neuroscience*, 2004, *127*, 347–353.

Schrauwen, P., Xia, J., Bogardus, C., et al. Skeletal muscle uncoupling protein 3 expression is a determinant of energy expenditure in Pima Indians. *Diabetes*, 1999, *48*, 146–149.

Schultz, R. T. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2005, *23*, 125–141.

Schulz, G. M., Varga, M., Jeffires, K., et al. Functional neuroanatomy of human vocalization: An $H_2{}^{15}O$ PET study. *Cerebral Cortex*, 2005, *15*, 1835–1847.

Schwartz, M. F., Marin, O. S. M., and Saffran, E. M. Dissociations of language function in dementia: A case study. *Brain and Language*, 1979, *7*, 277–306.

Schwartz, M. F., Saffran, E. M., and Marin, O. S. M. The word order problem in agrammatism. I. Comprehension. *Brain and Language*, 1980, *10*, 249–262.

Schwartz, S., Pons, A., Poryazova, R., et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain*, 2008, *131*, 514–522.

Schwartz, W. J., and Gainer, H. Suprachiasmatic nucleus: Use of ^{14}C-labelled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science*, 1977, *197*, 1089–1091.

Schwartzlose, R. F., Baker, C. I., and Kanwisher, N. Separate face and body selectivity on the fusiform gyrus. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 11055–11059.

Scott, K. The sweet and the bitter of mammalian taste. *Current Opinions in Neurobiology*, 2004, *14*, 423–427.

Scott, S. K., Blank, E. C., Rosen, S., and Wise, R. J. S. Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain*, 2000, *123*, 2400–2406.

Scott, T. R., and Plata-Salaman, C. R. Coding of taste quality. In *Smell and Taste in Health and Disease*, edited by T. N. Getchell. New York: Raven Press, 1991.

Scoville, W. B., and Milner, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1957, *20*, 11–21.

Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 2007, *316*, 445–449.

Selye, H. *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill, 1976.

Sforza, E., Montagna, P., Tinuper, P., et al. Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia: Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1995, *94*, 398–405.

Shallice, T. Phonological agraphia and the lexical route in writing. *Brain*, 1981, *104*, 413–429.

Sham, P. C., O'Callaghan, E., Takei, N., et al. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and

1960. *British Journal of Psychiatry, 1992, 160,* 461–466.

Shannon, R. V. Understanding hearing through deafness. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 2007, 104,* 6883–6884.

Shapiro, L. E., Leonard, C. M., Sessions, C. E., et al. Comparative neuroanatomy of the sexually dimorphic hypothalamus in monogamous and polygamous voles. *Brain Research, 1991, 541,* 232–240.

Sharp, D. J., Scott, S. K., and Wise, R. J. S. Retrieving meaning after temporal lobe infarction: The role of the basal language area. *Annals of Neurology, 2004, 56,* 836–846.

Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry, 2002, 52,* 101–110.

Shearman, L. P., Sriram, S., Weaver, D. R., et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science, 2000, 288,* 1013–1019.

Shen, K., and Meyer, T. Dynamic control of CaMKII translocation and localization in hippocampal neurons by NMDA stimulation. *Science, 1999, 284,* 162–166.

Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., and McCarley, R. W. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 2001, 49,* 1–52.

Shepherd, G. M. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron, 1994, 13,* 771–790.

Sher, A. E. Surgery for obstructive sleep apnea. *Progress in Clinical Biology Research, 1990, 345,* 407–415.

Sherin, J. E., Elmquist, J. K., Torrealba, F., and Saper, C. B. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *Journal of Neuroscience, 1998, 18,* 4705–4721.

Shi, S.-H., Hayashi, Y., Petralia, R. S., et al. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science, 1999, 284,* 1811–1816.

Shim, S. S., Hammonds, M. D., and Kee, B. S. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: Focused on the glycine site. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2008, 258,* 16–27.

Shimada, M., Tritos, N. A., Lowell, B. B., et al. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature, 1998, 396,* 670–674.

Shimura, T., Yamamoto, T., and Shimokochi, M. The medial preoptic area is involved in both sexual arousal and performance in male rats: Re-evaluation of neuron activity in freely moving animals. *Brain Research, 1994, 640,* 215–222.

Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry, 2005, 62,* 273–281.

Shipley, M. T., and Ennis, M. Functional organization of the olfactory system. *Journal of Neurobiology, 1996, 30,* 123–176.

Shoulson, I., Oakes, D., Fahn, S., et al. Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Annals of Neurology, 2002, 51,* 604–612.

Shuto, Y., Shibasaki, T., Otagiri, A., et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *Journal of Clinical Investigation, 2002, 109,* 1429–1436.

Sidman, M., Stoddard, L. T., and Mohr, J. P. Some additional quantitative observations of immediate memory in a patient with bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia, 1968, 6,* 245–254.

Siegel, J. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature, 2005, 437,* 1264–1271.

Siegel, R. M., and Andersen, R. A. Motion perceptual deficits following ibotenic acid lesions of the middle temporal area (MT) in the behaving monkey. *Society for Neuroscience Abstracts, 1985, 12,* 1183.

Siegel, S. A. Pavlovian conditioning analysis of morphine tolerance. In *Behavioral Tolerance: Research and Treatment Implications,* edited by N. A. Krasnegor. Washington, DC: NIDA Research Monographs, 1978.

Siegel, S., Hinson, R. E., Krank, M. D., and McCully, J. Heroin "overdose" death: Contribution of drug-associated environmental cues. *Science, 1982, 216,* 436–437.

Siegle, G. J., Carter, C. S., and Thase, M. E. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *American Journal of Psychiatry, 2006, 163,* 735–738.

Silva, A. J., Stevens, C. F., Tonegawa, S., and Wang, Y. Deficient hippocampal long-term potentiation in α-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science, 1992, 257,* 201–206.

Silver, J. M., Shin, C., and McNamara, J. O. Antiepileptogenic effects of conventional anticonvulsants in the kindling model of epilepsy. *Annals of Neurology, 1991, 29,* 356–363.

Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P. A., and Lehman, M. N. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature, 1996, 382,* 810–813.

Silveri, M. C. Peripheral aspects of writing can be differentially affected by sensorial and attentional defect: Evidence from a patient with afferent dysgraphia and case dissociation. *Cortex, 1996, 32,* 155–172.

Simpson, J. B., Epstein, A. N., and Camardo, J. S. The localization of dipsogenic receptors for angiotensin II in the subfornical organ. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1978, 92,* 581–608.

Simuni, T., Jaggi, J. L., Mulholland, H., et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: A study of efficacy and safety. *Journal of Neurosurgery, 2002, 96,* 666–672.

Sinclair, A. H., Berta, P., Palmer, M. S., et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature, 1990, 346,* 240–244.

Sindelar, D. K., Ste. Marie, L., Miura, G. I., et al. Neuropeptide Y is required for hyperphagic feeding in response to neuroglucopenia. *Endocrinology, 2004, 145,* 3363–3368.

Singer, C., and Weiner, W. J. Male sexual dysfunction. *Neurologist, 1996, 2,* 119–129.

Singer, E., and Zumoff, B. Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents. *Steroids, 1992, 57,* 86–89.

Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science, 2004, 303,* 1157–1162.

Singh, D., and Bronstad, P. M. Female body odour is a potential cue to ovulation. *Proceedings of the Royal Society of London B, 2001, 268,* 797–801.

Sinha, S. R., and Kossoff, E. H. The ketogenic diet. *Neurologist, 2005, 11,* 161–170.

Sipos, M. L., and Nyby, J. G. Concurrent androgenic stimulation of the ventral tegmental area and medial preoptic area: Synergistic effects on male-typical reproductive behaviors in house mice. *Brain Research, 1996, 729,* 29–44.

Skaggs, W. E., and McNaughton, B. L. Spatial firing properties of hippocampal CA_1 populations in an environment containing two visually identical regions. *Journal of Neuroscience, 1998, 18,* 8455–8466.

Skene, D. J., Lockley, S. W., and Arendt, J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biological Signals and Receptors, 1999, 8,* 90–95.

Skutella, T., Criswell, H., Moy, S., et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) antisense oligodeoxynucleotide induces anxiolytic effects in rat. *Neuroreport, 1994, 5,* 2181–2185.

Slotkin, T. A. Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 22,* 521–527.

Smith, G. P. Animal models of human eating disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1989, 16,* 219–237.

Smith, G. P., Gibbs, J., and Kulkosky, P. J. Relationships between brain-gut peptides and neurons in the control of food intake. In *The Neural Basis of Feeding and Reward,* edited by B. G. Hoebel and D. Novin. Brunswick, Me.: Haer Institute, 1982.

Smith, M. J. Sex determination: Turning on sex. *Current Biology, 1994, 4,* 1003–1005.

Snyder, B. J., and Olanow, C. W. Stem cell treatment for Parkinson's disease: An update for 2005. *Current Opinion in Neurobiology, 2005, 18,* 376–385.

Snyder, L. H., Batista, A. P., and Andersen, R. A. Intention-related activity in the posterior parietal cortex: A review. *Vision Research, 2000, 40,* 1433–1441.

Snyder, S. H. *Madness and the Brain.* New York: McGraw-Hill, 1974.

Soares, J. C., and Gershon, S. The lithium ion: A foundation for psychopharmacological specificity. *Neuropsychopharmacology, 1998, 19,* 167–182.

Södersten, P., Bergh, C., and Zandian, M. Understanding eating disorders. *Hormones and Behavior, 2006, 50,* 572–578.

Solyom, L., Turnbull, I. M., and Wilensky, M. A case of self-inflicted leucotomy. *British Journal of Psychiatry, 1987, 151,* 855–857.

Soria, G., Mendizabal, V., Rourino, C., et al. Lack of CB_1 cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 2005, *30*, 1670–1680.

Sormani, M. P., Bruzzi, P., Comi, G., and Filippi, M. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2005, *11*, 447–449.

Sotillo, M., Carretié, L., Hinojosa, J. A., et al. Neural activity associated with metaphor comprehension: Spatial analysis. *Neuroscience Letters*, 2005, *373*, 5–9.

Soto, C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, *4*, 49–60.

Soulhibundhu, A., Sykes, A. M., Fox, B., et al. β-Amyloid$_{1-42}$ induces neuronal death through the p75 neurotrophin receptor. *Journal of Neuroscience*, 2008, *28*, 3941–3946.

Speelman, J. D., Schuurman, R., de Bie, R. M., et al. A. Stereotactic neurosurgery for tremor. *Movement Disorders*. 2002, *17*, S84–S88.

Sperry, R. W. Brain bisection and consciousness. In *Brain and Conscious Experience*, edited by J. Eccles. New York: Springer-Verlag, 1966.

Spiers, H. J., Maguire, E. A., and Burgess, N. Hippocampal amnesia. *Neurocase*, 2001, *7*, 357–382.

Squire, L. R. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 1992, *99*, 195–231.

Squire, L. R. Stable impairment in remote memory following electroconvulsive therapy. *Neuropsychologia*, 1974, *13*, 51–58.

Squire, L. R., and Bayley, P. J. The neuroscience of remote memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, *17*, 185–196.

Squire, L. R., Shimamura, A. P., and Amaral, D. G. Memory and the hippocampus. In *Neural Models of Plasticity: Experimental and Theoretical Approaches*, edited by J. H. Byrne and W. O. Berry. San Diego: Academic Press, 1989.

St. George-Hyslop, P. H., Tanzi, R. E., Polinsky, R. J., et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science*, 1987, *235*, 885–890.

Stahl, S. M., Grady, M. M., Moret, C., and Briley, M. SNRIs: Their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectrums*, 2005, *10*, 732–747.

Stanislavsky, C. *An Actor Prepares*. New York: Theater Arts/Routledge, 1936.

Starkey, S. J., Walker, M. P., Beresford, I. J. M., and Hagan, R. M. Modulation of the rat suprachiasmatic circadian clock by melatonin in-vitro. *Neuroreport*, 1995, *6*, 1947–1951.

Steele, A. D., Emsley, J. G., Ozdinler, P. H., et al. Prion protein (PrPc) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, *203*, 3416–3421.

Steeves, J. K. E., Humphrey, G. K., Culham, J. G., et al. Behavioral and neuroimaging evidence for a contribution of color and texture information to scene classification in a patient with visual form agnosia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2004, *16*, 955–965.

Stefanacci, L., and Amaral, D. G. Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: A retrograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology*, 2000, *22*, 52–79.

Stefanatos, G. A., Gershkoff, A., and Madigan, S. On pure word deafness, temporal processing, and the left hemisphere. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2005, *11*, 456–470.

Stein, M. B., Jang, K. L., Taylor, S., et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A twin study. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 1675–1681.

Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., and Paulus, M. P. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, 2007, *164*, 318–327.

Stein, M. B., and Uhde, T. W. The biology of anxiety disorders. In American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995.

Steinhausen, H. C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 1284–1293.

Steininger, R. L., Adam, M. N., Szymusiak, R., and McGinty, D. State dependent discharge of ruberomammillary neurons in the rat hypothalamus. *Sleep Research*, 1996, *25*, 28.

Stephan, F. K., and Nuñez, A. A. Elimination of circadian rhythms in drinking activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behavioral Biology*, 1977, *20*, 1–16.

Stephan, F. K., and Zucker, I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1972, *69*, 1583–1586.

Steriade, M. Arousal: Revisiting the reticular activating system. *Science*, 1996, *272*, 225–226.

Stevens, J. R. Neurology and neuropathology of schizophrenia. In *Schizophrenia as a Brain Disease*, edited by F. A. Henn and H. A. Nasrallah. New York: Oxford University Press, 1982.

Stinson, D., and Thompson, C. Clinical experience with phototherapy. *Journal of the Affective Disorders*, 1990, *18*, 129–135.

Stolerman, I. P., and Jarvis, M. J. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology*, 1995, *117*, 2–10.

Stone, A. A., Reed, B. R., and Neale, J. M. Changes in daily event frequency precede episodes of physical symptoms. *Journal of Human Stress*, 1987, *13*, 70–74.

Stowers, L., Holy, T. E., Meister, M., et al. Loss of sex discrimination of male-male aggression in mice deficient for TRP2. *Science*, 2002, *295*, 1493–1500.

Strange, P. G. Antipsychotic drug action: Antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends in Pharmacological Science*, 2008, *29*, 314–321.

Sturgis, J. D., and Bridges, R. S. N-methyl-DL-aspartic acid lesions of the medial preoptic area disrupt ongoing parental behavior in male rats. *Physiology and Behavior*, 1997, *62*, 305–310.

Styron, W. *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York: Random House, 1990.

Sulik, K. K. Genesis of alcohol-induced craniofacial dysmorphism. *Experimental Biology and Medicine*, 2005, *230*, 366–375.

Sun, Y., Ahmed, S., and Smith, R. G. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Molecular and Cellular Biology*, 2003, *23*, 7973–7981.

Sun, Y., Wang, P., Zheng, H., and Smith, R. G. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, *101*, 4679–4684.

Suntsova, N., Guzman-Marin, R., Kumar, S., et al. The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 1616–1630.

Suzdak, P. D., Glowa, J. R., Crawley, J. N., et al. A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science*, 1986, *234*, 1243–1247.

Suzuki, W. A., and Amaral, D. G. Functional neuroanatomy of the medial temporal lobe memory system. *Cortex*, 2004, *40*, 220–222.

Swaab, D. F., Gooren, L. J. G., and Hofman, M. A. Brain research, gender, and sexual orientation. *Journal of Homosexuality*, 1995, *28*, 283–301.

Swaab, D. F., and Hofman, M. A. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Research*, 1990, *537*, 141–148.

Sweet, W. H. Participant in brain simulation in behaving subjects. Neurosciences Research Program Workshop, 1966.

Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., Vale, W. W., and Koob, G. F. Corticotropin-releasing factor potentiates acoustic startle in rats: Blockade by chlordiazepoxide. *Psychopharmacology*, 1986, *88*, 147–152.

Szuba, M. P., Baxter, L. R., and Fairbanks, L. A. Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biological Psychiatry*, 1991, *30*, 817–829.

Takahashi, L. K. Hormonal regulation of sociosexual behavior in female mammals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, *14*, 403–413.

Takahashi, Y. K., Nagayma, S., and Mori, K. Detection and masking of spoiled food smells by odor maps in the olfactory bulb. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 8690–8694.

Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., et al. Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, *103*, 756–761.

Tan, L. H., Laird, A. R., Li, K., and Fox, P. T. Neuroanatomical correlates of phonologic processing of Chinese characters and alphabetic words: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 2005, *25*, 83–91.

Tan, T. M. M., Vanderpump, M., Khoo, B., et al. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adult, with Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, *89*, 4162–4165.

Tanner, C. M. The role of environmental tox-

ins in the etiology of Parkinson's disease. *Trends in Neuroscience*, 1989, *12*, 49–54.

Tarter, R. E., Kirisci, L., Mezzich, A., *et al.* Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2003, *160*, 1078–1085.

Taub, E., Uswatte, F., King, D. K., et al. A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke*, 2006, *37*, 1045–1049.

Tavera-Mendoza, L. E., and White, J. H. Cell defenses and the sunshine vitamin. *Scientific American*, 2007, *297(5)*, 62–72.

Teitelbaum, P., and Stellar, E. Recovery from the failure to eat produced by hypothalamic lesions. *Science*, 1954, *120*, 894–895.

Terenius, L., and Wahlström, A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sciences*, 1975, *16*, 1759–1764.

Teuman, M. Evolving applications of light therapy. *Sleep Medicine Reviews*, 2007, *11*, 497–507.

Terry, R. D., and Davies, P. Dementia of the Alzheimer type. *Annual Review of Neuroscience*, 1980, *3*, 77–96.

Tetel, M. J., Getzinger, M. J., and Blaustein, J. D. Fos expression in the rat brain following vaginal-cervical stimulation by mating and manual probing. *Journal of Neuroendocrinology*, 1993, *5*, 397–404.

Tetrud, J. W., and Langston, J. W. The effect of deprenyl (Selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science*, 1989, *245*, 519–522.

Thaker, G. K., and Carpenter, W. T. Advances in schizophrenia. *Nature Medicine*, 2001, *7*, 667–671.

Thapar, A., O'Donovan, M., and Owen, M. J. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Human Molecular Genetics*, 2005, *14*, R275–R282.

Thase, M. E. Treatment issues related to sleep and depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, *61*, 46–50.

Theorell, T., Leymann, H., Jodko, M., et al. "Person under train" incidents: Medical consequences for subway drivers. *Psychosomatic Medicine*, 1992, *54*, 480–488.

Thiels, E., Xie, X. P., Yeckel, M. F., et al. NMDA receptor-dependent LTD in different subfields of hippocampus in vivo and in vitro. *Hippocampus*, 1996, *6*, 43–51.

Thomas, C., Avidan, G., Humphreys, K., et al. Reduced structural connectivity in ventral visual cortex in congenital prosopagnosia. *Nature Neuroscience*, 2009, *12*, 29–31.

Thompson, S. M., Fortunato, C., McKinney, R. A., et al. Mechanisms underlying the neuropathological consequences of epileptic activity in the rat hippocampus in vitro. *Journal of Comparative Neurology*, 1996, *372*, 515–528.

Thompson, W. W., Price, C., Goodson, B., et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *New England Journal of Medicine*, 2007, *357*, 1281–1292.

Thomson, J. J. *Rights, Restitution, and Risk: Essays in Moral Theory*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1986.

Thuy, D. H. D., Matsuo, K., Nakamura, K., et al. Implicit and explicit processing of kanji and kana words and non-words studied with fMRI. *Neuroimage*, 2004, *23*, 878–889.

Toh, K. L., Jones, C. R., He, Y., et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 2001, *291*, 1040–1043.

Tootell, R. B. H., Tsao, D., and Vanduffel, W. Neuroimaging weighs in: Humans meet macaques in "primate" visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 2003, *23*, 3981–3989.

Topper, R., Kosinski, C., and Mull, M. Volitional type of facial palsy associated with pontine ischemia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1995, *58*, 732–734.

Tordoff, M. G., and Friedman, M. I. Hepatic control of feeding: Effect of glucose, fructose, and mannitol. *American Journal of Physiology*, 1988, *254*, R969–R976.

Tracy, J. L., and Robbins, R. W. The automaticity of emotion recognition. *Emotion*, 2008, *8*, 81–95.

Triarhou, L. C. The percipient observations of Constantin von Economo on encephalitis lethargica and sleep disruption and their lasting impact on contemporary sleep research. *Brain Research Bulletin*, 2006, *69*, 244–253.

Trulson, M. E., and Jacobs, B. L. Raphe unit activity in freely moving cats: Correlation with level of behavioral arousal. *Brain Research*, 1979, *163*, 135–150.

Tsacopoulos, M., and Magistretti, P. J. Metabolic coupling between glia and neurons. *Journal of Neuroscience*, 1996, *16*, 877–885.

Tsao, D. Y., Vanduffel, W., Sasaki, Y., et al. Stereopsis activates V3A and caudal intraparietal areas in macaques and humans. *Neuron*, 2003, *39*, 555–568.

Tschöp, M., Smiley, D. L., and Heiman, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000, *407*, 908–913.

Tsien, J. Z., Huerta, P. T., and Tonegawa, S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 1996, *87*, 1327–1338.

Tsuang, M. T., Gilbertson, M. W., and Faraone, S. V. The genetics of schizophrenia: Current knowledge and future directions. *Schizophrenia Research*, 1991, *4*, 157–171.

Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., et al. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2006, *86*, 241–247.

Turner, S. M., Beidel, D. C., and Nathan, R. S. Biological factors in obsessive-compulsive disorders. *Psychological Bulletin*, 1985, *97*, 430–450.

Tyrell, J. B., and Baxter, J. D. Glucocorticoid therapy. In *Endocrinology and Metabolism*, edited by P. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, and L. A. Frohman. New York: McGraw-Hill, 1981.

Unger, J., McNeill, T. H., Moxley, R. T., et al. Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. *Neuroscience*, 1989, *31*, 143–157.

Ungerleider, L. G., and Mishkin, M. Two cortical visual systems. In *Analysis of Visual Behavior*, edited by D. J. Ingle, M. A. Goodale, and R. J. W. Mansfield. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1982.

Uno, H., Tarara, R., Else, J. G., et al. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *Journal of Neuroscience*, 1989, *9*, 1705–1711.

Urban, P. P., Wicht, S., Marx, J., Mitrovic, S., et al. Isolated voluntary facial paresis due to pontine ischemia. *Neurology*, 1998, *50*, 1859–1862.

Urgesi, C., Berlucchi, G., and Aglioti, S. M. Magnetic stimulation of extrastriate body area impairs visual processing of nonfacial body parts. *Current Biology*, 2004, *13*, 2130–2134.

Vaina, L. M. Complex motion perception and its deficits. *Current Opinion in Neurobiology*, 1998, *8*, 494–502.

Valenstein, E. S. *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness*. New York: Basic Books, 1986.

Valenza, N., Ptak, R., Zimine, I., et al. Dissociated active and passive tactile shape recognition: A case study of pure tactile apraxia. *Brain*, 2001, *124*, 2287–2298.

Vandenbergh, J. G., Whitsett, J. M., and Lombardi, J. R. Partial isolation of a pheromone accelerating puberty in female mice. *Journal of Reproductive Fertility*, 1975, *43*, 515–523.

Vandenbulcke, M., Peeters, R., Fannes, K., and Vandenberghe, R. Knowledge of visual attributes in the right hemisphere. *Nature Neuroscience*, 2006, *9*, 964–970.

Van den Top, M., Lee, K., Whyment, A. D., et al. Orexigen-sensitive NPY/AGRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nature Neuroscience*, 2004, *7*, 493–494.

van der Lee, S., and Boot, L. M. Spontaneous pseudopregnancy in mice. *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica*, 1955, *4*, 442–444.

Vanderwolf, C. H. The electrocorticogram in relation to physiology and behavior: A new analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1992, *82*, 165–175.

Van Gelder, R. N., Herzog, E. D., Schwartz, W. J., and Taghert, P. H. Circadian rhythms: In the loop at last. *Science*, 2003, *300*, 1534–1535.

Van Goozen, S., Wiegant, V., Endert, E., et al. Psychoendocrinological assessments of the menstrual cycle: The relationship between hormones, sexuality, and mood. *Archives of Sexual Behavior*, 1997, *26*, 359–382.

Van Leengoed, E., Kerker, E., and Swanson, H. H. Inhibition of post-partum maternal behaviour in the rat by injecting an oxytocin antagonist into the cerebral ventricles. *Journal of Endocrinology*, 1987, *112*, 275–282.

Vassar, R., Ngai, J., and Axel, R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell*, 1993, *74*, 309–318.

Veldman, B. A., Wijn, A. M., Knoers, N., et al. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 1998, *100*, 15–26.

Vergnes, M., Depaulis, A., Boehrer, A., and Kempf, E. Selective increase of offensive behavior in the rat following intrahypothalamic 5,7-DHT-induced serotonin depletion. *Brain Research*, 1988, *29*, 85–91.

Verney, E. B. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proceedings of the Royal Society of London [B]*, 1947, *135*, 25–106.

Vewers, M. E., Dhatt, R., and Tejwani, G. A. Naltrexone administration affects ad libitum smoking behavior. *Psychopharmacology*, 1998, *140*, 185–190.

Vgontzas, A. N., and Kales, A. Sleep and its disorders. *Annual Review of Medicine*, 1999, *50*, 387–400.

Vikingstad, E. M., Cao, Y., Thomas, A. J., et al. Language hemispheric dominance in patients with congenital lesions of eloquent brain. *Neurosurgery*, 2000, *47*, 562–570.

Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A., et al. Hierarchical coding of letter strings in the ventral stream: Dissecting the inner organization of the visual word-form system. *Neuron*, 2007, *55*, 143–156.

Virkkunen, M., De Jong, J., Bartko, J., and Linnoila, M. Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire setters. *Archives of General Psychiatry*, 1989, *46*, 604–606.

Vocci, F. J., Acri, J., and Elkashef, A. Medical development for addictive disorders: The state of the science. *American Journal of Psychiatry*, 2005, *162*, 1431–1440.

Vogel, G. W., Buffenstein, A., Minter, K., and Hennessey, A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, *14*, 49–63.

Vogel, G. W., Thurmond, A., Gibbons, P., et al. REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Archives of General Psychiatry*, 1975, *32*, 765–777.

Vogel, G. W., Vogel, F., McAbee, R. S., and Thurmond, A. J. Improvement of depression by REM sleep deprivation: New findings and a theory. *Archives of General Psychiatry*, 1980, *37*, 247–253.

Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., et al. "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*, 2002, *44*, 175–180.

Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 6583–6588.

Volpe, B. T., LeDoux, J. E., and Gazzaniga, M. S. Information processing of visual stimuli in an "extinguished" field. *Nature*, 1979, *282*, 722–724.

Wada, H., Inagaki, N., Itowi, N., and Yamatodani, A. Histaminergic neuron systems in the brain: Distribution and possible functions. *Brain Research Bulletin*, 1991, *27*, 367–370.

Wallen, K. Sex and context: Hormones and primate sexual motivation. *Hormones and Behavior*, 2001, *40*, 339–357.

Wallen, K. Desire and ability: Hormones and the regulation of female sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, *14*, 233–241.

Wallen, K., Eisler, J. A., Tannenbaum, P. L., et al. Antide (Nal-Lys GnRH antagonist) suppression of pituitary-testicular function and sexual behavior in group-living rhesus monkeys. *Physiology and Behavior*, 1991, *50*, 429–435.

Walsh, B. T., and Devlin, M. J. Eating disorders: Progress and problems. *Science*, 1998, *280*, 1387–1390.

Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in Neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 2008, *320*, 539–543.

Walsh, V., Carden, D., Butler, S. R., and Kulikowski, J. J. The effects of V4 lesions on the visual abilities of macaques: Hue discrimination and color constancy. *Behavioural Brain Research*, 1993, *53*, 51–62.

Walters, E. E., and Kendler, K. S. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *American Journal of Psychiatry*, 1995, *152*, 64–71.

Wandell, B. A., Dumoulin, S. O., and Brewer, A. A. Visual field maps in human cortex. *Neuron*, 2007, *56*, 366–383.

Wang, G.-J., Hinrichs, A. L., Stock, H., et al. Evidence of common and specific genetic effects: Association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Human Molecular Genetics*, 2004, *13*, 1903–1911.

Wang, Z., Faith, M., Patterson, F., et al. Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 14035–14040.

Ward, H. E., Johnson, E. A., Salm, A. K., and Birkle, D. L. Effects of prenatal stress on defensive withdrawal behavior and corticotrophin releasing factor systems in rat brain. *Physiology and Behavior*, 2000, *70*, 359–365.

Warne, G. L., and Zajac, J. D. Disorders of sexual differentiation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998, *27*, 945–957.

Watkins, K. E., Dronkers, N. F., and Vargha-Khadem, F. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: Comparison with acquired aphasia. *Brain*, 2002, *125*, 452–464.

Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S., and Howell, P. Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain*, 2008, *131*, 50–59.

Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., et al. MRI analysis of an inherited speech and language disorder: Structural brain abnormalities. *Brain*, 2002, *125*, 465–478.

Wattendorf, D. J., and Muenke, M. Prader-Willi syndrome. *American Family Physician*, 2005, *72*, 827–830.

Weinberger, D. R. Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in Neurosciences*, 1988, *11*, 367–370.

Weinberger, D. R., and Wyatt, R. J. Brain morphology in schizophrenia: *In vivo* studies. In *Schizophrenia as a Brain Disease*, edited by F. A. Henn and H. A. Nasrallah. New York: Oxford University Press, 1982.

Weiner, R. D., and Krystal, A. D. The present use of electroconvulsive therapy. *Annual Review of Medicine*, 1994, *45*, 273–281.

Weiser, M., Reichenberg, A., Grotto, I., et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: A historical-prospective cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 2004, *161*, 1219–1223.

Wernicke, C. *Der Aphasische Symptomenkomplex*. Breslau, Poland: Cohn & Weigert, 1874.

Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., et al. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*, 1998, *18*, 411–418.

Whipple, B., and Komisaruk, B. R. Analgesia produced in women by genital self-stimulation. *Journal of Sex Research*, 1988, *24*, 130–140.

White, F. J. Synaptic regulation of mesocorticolimbic dopamine neurons. *Annual Review of Neuroscience*, 1996, *19*, 405–436.

White, J. Autonomic discharge from stimulation of the hypothalamus in man. *Association for Research in Nervous and Mental Disorders*, 1940, *20*, 854–863.

Whiteside, S. P., Port, J. D., and Abramowitz, J. S. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2004, *132*, 69–79.

Whitten, W. K. Occurrence of anestrus in mice caged in groups. *Journal of Endocrinology*, 1959, *18*, 102–107.

WHO. *Tobacco or Health, a Global Status Report*. Geneva, Switzerland: World Health Organization Publications, 1997.

Wickelgren, I. Drug may suppress the craving for nicotine. *Science*, 1998, *282*, 1792–1798.

Wiesner, B. P., and Sheard, N. *Maternal Behaviour in the Rat*. London: Oliver and Brody, 1933.

Wigren, H.-K., Schepens, M., Matto, V., et al. Glutamatergic stimulation of the basal forebrain elevates extracellular adenosine and increases the subsequent sleep. *Neuroscience*, 2007, *147*, 811–823.

Wilensky, A. E., Schafe, G. E., and LeDoux, J. E. Functional inactivation of the amygdala before but not after auditory fear conditioning prevents memory formation. *Journal of Neuroscience*, 1999, *19*, RC48 (1–5).

Wilhelmus, M. M. M., Otte-Höller, I., Davis, J., et al. Apolipoprotein E genotype regulates amyloid-β cytotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 3621–3627.

Willesen, M. G., Kristensen, P., and Romer, J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*, 1999, *70*, 306–316.

Williams, J. R., Insel, T. R., Harbaugh, C. R., and Carter, C. S. Oxytocin centrally administered facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Journal of Neuroendocrinology*, 1994, *6*, 247–250.

Williams, Z. M., and Eskandar, E. N. Selective enhancement of associative learning by microstimulation of the anterior caudate. *Nature Neuroscience*, 2006, *9*, 562–568.

Willour, V. L., Shugart, Y. Y., Samuels, J., et al. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 2004, *75*, 508–513.

Wilson, B. E., Meyer, G. E., Cleveland, J. C., and Weigle, D. S. Identification of candidate genes for a factor regulating body weight in primates. *American Journal of Physiology*, 1990, *259*, R1149–R1155.

Winans, E. Aripiprazole. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2003, *60*, 2437–2445.

Winans, S. S., and Powers, J. B. Olfactory and vomeronasal deafferentation of male hamsters: Histological and behavioral analyses. *Brain Research*, 1977, *126*, 325–344.

Wirz-Justice, A., Graw, P., Kraeuchi, K., et al. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 1996, *37*, 109–120.

Wirz-Justice, A., and Van den Hoofdakker, R. H. Sleep deprivation in depression: what

do we know, where do we go? *Biological Psychiatry*, 1999, *46*, 445–453.
Wise, M. S. Narcolepsy and other disorders of excessive sleepiness. *Medical Clinics of North America*, 2004, *99*, 597–610.
Wise, R. A. Dopamine, learning, and motivation. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2004, *5*, 483–494.
Wise, R. A., Leone, P., Rivest, R., and Leeb, K. Elevations of nucleus accumbens dopamine and DOPAC levels during intravenous heroin self-administration. *Synapse*, 1995, *21*, 140–148.
Wise, S. P., and Rapoport, J. L. Obsessive compulsive disorder: Is it a basal ganglia dysfunction? *Psychopharmacology Bulletin*, 1988, *24*, 380–384.
Wissinger, B., and Sharpe, L. T. New aspects of an old theme: The genetic basis of human color vision. *American Journal of Human Genetics*, 1998, *63*, 1257–1262.
Wolfe, P. A., Cobb, J. L., and D'Agostino, R. B. In *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, edited by H. J. M. Barnett, B. M. Stein, J. P. Mohr, and F. M. Yatsu. New York: Churchill Livingstone, 1992.
Wolpaw, J. R., and McFarland, D. J. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain–computer interface in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, *101*, 17849–17854.
Wong-Riley, M. T. Personal communication, 1978. Cited by Livingstone, M. S., and Hubel, D. H. Thalamic inputs to cytochrome oxidase-rich regions in monkey visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1982, *79*, 6098–6101.
Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., and Eichenbaum, H. Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron*, 2000, *27*, 623–633.
Wood, R. I., and Newman, S. W. Mating activates androgen receptor-containing neurons in chemosensory pathways of the male Syrian hamster brain. *Brain Research*, 1993, *614*, 65–77.
Woodhead, G. J., Mutch, C. A., Olson, E. C., and Chenn, A. Cell-autonomous β-catenin signaling regulates cortical precursor proliferation. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 12620–12630.
Woodruff-Pak, D. S. Eyeblink classical conditioning in H. M.: Delay and trace paradigms. *Behavioral Neuroscience*, 1993, *107*, 911–925.
Woods, B. T. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 1998, *155*, 1661–1670.
Woods, S. C., Lotter, E. C., McKay, L. D., and Porte, D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*, 1979, *282*, 503–505.
Woodworth, R. S., and Schlosberg, H. *Experimental Psychology*. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1954.
Wu, J. C., and Bunney, W. E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 1990, *147*, 14–21.
Wyart, C., Webster, W. W., Chen, J. H., et al. Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 1261–1265.
Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B., and Bloom, S. Appetite control. *Journal of Endocrinology*, 2005, *184*, 291–318.
Wysocki, C. J. Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1979, *3*, 301–341.
Yadav, J. S., Wholey, M. H., Kuntz, R. E., et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2004, *351*, 1493–1501.
Yamanaka, A., Beuckmann, C. T., Willie, J. T., et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*, 2003, *38*, 701–713.
Yamasaki, T., Taniwaki, T., Tobimatsu, S., et al. Electrophysiological correlates of associative visual agnosia lesioned in the ventral pathway. *Journal of Neurological Science*, 2004, *221*, 53–60.
Yan, L., and Silver, R. Resetting the brain clock: Time course and localization of mPER1 and mPER2 protein expression in suprachiasmatic nucleus during phase shifts. *European Journal of Neuroscience*, 2004, *19*, 1105–1109.
Yang, T., and Maunsell, J. H. R. The effect of perceptual learning on neuronal responses in monkey visual area V4. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 1617–1626.
Yehuda, R., and LeDoux, J. Response variation following trauma: A translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 2007, *56*, 19–32.
Yokoo, H., Tanaka, M., Yoshida, M., et al. Direct evidence of conditioned fear-elicited enhancement of noradrenaline release in the rat hypothalamus assessed by intracranial microdialysis. *Brain Research*, 1990, *536*, 305–308.
Yost, W. A. Auditory image perception and analysis: The basis for hearing. *Hearing Research*, 1991, *56*, 8–18.
Young, A. W., Aggleton, J. P., Hellawell, D. J., et al. Face processing impairments after amygdalotomy. *Brain*, 1995, *118*, 15–24.
Youngren, K. D., Inglis, F. M., Pivirotto, P. J., et al. Clozapine preferentially increases dopamine release in the rhesus monkey prefrontal cortex compared with the caudate nucleus. *Neuropsychopharmacology*, 1999, *20*, 403–412.
Zandian, M., Ioakimidis, I., Bergh, C., and Södersten, P. Cause and treatment of anorexia nervosa. *Physiology and Behavior*, 2007, *92*, 283–290.
Zayfert, C., Dums, A. R., Ferguson, R. J., and Hegel, M. T. Health functioning impairments associated with posttraumatic stress disorder, anxiety disorders, and depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2002, *190*, 233–240.
Zeki, S. The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature*, 1980, *284*, 412–418.
Zeki, S., Aglioti, S., McKeefry, D., and Berlucchi, G. The neurological basis of conscious color perception in a blind patient. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1999, *96*, 13594–13596.
Zeki, S., and Marini, L. Three cortical stages of colour processing in the human brain. *Brain*, 1998, *121*, 1669–1685.
Zenner, H.-P., Zimmermann, U., and Schmitt, U. Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. *Hearing Research*, 1985, *18*, 127–133.
Zentner, M., and Kagan, J. Infants' perception of consonance and dissonance in music. *Infant Behavior and Development*, 1998, *21*, 483–492.
Zhong, C.-B., and Liljenquist, K. Washing away your sins: Threatened morality and physical cleansing. *Science*, 2006, *313*, 1451–1452.
Zigman, J. M., Nakano, Y., Coppari, R., et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, *115*, 3564–3572.
Zihl, J., Von Cramon, D., Mai, N., and Schmid, C. Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage. Further evidence and follow up observations. *Brain*, 1991, *114*, 2235–2252.
Zorrilla, E. P., Iwasaki, S., Moss, J. A., et al. Vaccination against weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, *103*, 12961–12962.
Zubieta, J.-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ-opioid receptors. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 7754–7762.

İsim İndeksi

Abelson, J. L., 472
Abercrombie, H. C., 461
Abramowitz, J. S., 471
Acri, J., 504
Adams, D. B., 258
Adams, H. P., 381
Adams, W., 447–448
Adcock, R. A., 357
Adey, W. R., 223
Adkins, R. E., 256
Adler, C. M., 451
Adler, N. T., 254
Adolphs, R., 291
Advokat, C., 333
Agarwal, N., 110
Agliodi, S. M., 168
Aharon, I., 357
Ahmed, S., 313
Alain, C., 189
Albrecht, D. G., 159
Alexander, G. M., 260
Alexander, M. P., 404
Alirezaei, M., 438
Alkire, M. T., 364
Allen, L. S., 261
Allison, T., 480
Altschuler, H. L., 501
Amanzio, M., 210
Amaral, D. G., 204, 277–278, 362
Amlaner, C. J., 222
Anand, B. K., 319
Ancoli-Israel, S., 217
Andersen, J. K., 427
Andersen, R. A., 169, 172
Anderson, A. K., 291, 294
Anderson, S., 285
Andreasen, N. C., 443
Andres, K. H., 195
Annese, J., 170
Anubhuti, 319
Apkarian, A. V., 487
Arancio, O., 346
Arduino, C., 210
Arendt, J., 240
Ariyasu, H., 313
Arnaiz-Lores, S., 427
Arnason, B. G., 436
Arnott, S. T., 189
Arnsten, A. F. T., 482
Aron, A. R., 482
Aronne, L. J., 328
Aronson, B. D., 237
Arora, S., 319
Asberg, M., 288
Aschoff, J., 236
Asnis, G. M., 469
Astafiev, S. V., 172
Astic, L., 224
Aston-Jones, G., 228
Attia, E., 333
Auerbach, J., 468
Auyeung, B., 480
Avenet, P., 203
Avila, M. T., 451
Axel, R., 207–208
Ayala, R., 64
Aziz-Zadeh, L., 390

Baddeley, A. D., 390
Bagatell, C. J., 259
Bagnasco, M., 313
Bai, F. L., 321
Bailey, C. H., 351
Bailey, J. M., 262
Baird, G., 475
Bak, T. H., 391
Baker, C. I., 168
Baldwin, D. S., 465
Ballantine, H. T., 472
Ballard, P., 89, 113
Ballas, N., 478
Bandell, M., 197
Bandmann, O., 430
Baram, T. Z., 486
Barber, T. X., 299
Barclay, C. D., 171
Bard, F., 458
Barfield, R. J., 266
Baron, M., 460
Baron-Cohen, S., 480
Bart, G., 504
Bartels, A., 266, 271
Bartness, T. J., 240
Basheer, R., 227
Batista, A. P., 172
Batkai, S., 502
Batterham, R. L., 316, 322
Bautista, D. M., 198
Baxter, J. D., 485
Baxter, L. R., 465
Bayley, P. J., 362–364
Baylis, G. C., 166
Beamer, W., 253
Bear, O., 298
Beauvois, M. F., 400, 405
Bechara, A., 280, 499, 505
Beckstead, R. M., 204
Beidel, D. C., 471
Beidler, L. M., 202
Bell, A. P., 259, 262
Bellugi, U., 393
Beltramo, M., 502
Benchenane, K., 417
Benedetti, F., 210
Benington, J. H., 227
Bennett, D. A., 433
Bensimon, G., 434
Benson, D. F., 374
Ben-Tovim, D. I., 333
Berchtold, N. C., 418
Berenbaum, S. A., 260
Berger, M., 465
Bergh, C., 332–333
Berglund, H., 261
Berkovic, S. F., 415
Berlucchi, G., 168
Bermant, G., 253–254
Berridge, C. W., 488
Berson, D. M., 237
Berthier, M., 471
Bertolini, A., 110
Best, P. J., 369
Bettelheim, B., 478
Billings, L. M., 493
Bini, L., 458
Bischofberger, J., 373
Bisiach, E., 86
Bittel, D. C., 334
Blake, R., 171
Blanchard, R., 262
Blaustein, J. D., 255, 266
Blest, A. D., 11
Bleuler, E., 443
Blier, P., 472
Bliss, T. V., 342
Bloom, F. E., 228
Blundell, J. E., 327
Bodner, S. M., 471
Boeve, B. F., 220
Bogaert, A. F., 262
Bohbot, V. D., 367
Bolla, K., 495
Bolwig, T. G., 458
Bonci, A., 496
Bonnin, A., 463
Boodman, S. G., 221
Boot, L. M., 255
Borasio, G. D., 435
Born, J., 224
Born, R. T., 161
Borod, J. C., 294
Bors, E., 223
Bossy-Wetzel, E., 434
Bostamante, J., 427
Bouchard, B., 189
Bouchard, C., 324
Boulos, Z., 240
Bouma, H., 277
Bourne, J., 346
Bouton, M. E., 280
Bouvier, S. E., 165
Bowers, D., 290
Boyaci, H., 163
Boynton, R. M., 156
Bozarth, M. A., 497
Bracha, H. S., 449
Bradbury, M. W. B., 33
Brady, K. T., 495
Bray, G. A., 324, 327
Bredesen, D. E., 438
Breedlove, S. M., 255, 261
Brennan, P. A., 256
Brenner, L., 315
Brewer, A. A., 148, 162
Brewer, J. B., 364
Brickner, R. M., 443
Bridges, R. S., 270, 272
Britten, K. H., 170
Britton, K., 474
Brobeck, J. R., 319
Broberger, C., 321
Broca, P., 380
Brody, A. L., 494, 505
Brolin, R. E., 326
Bronstad, P. M., 257
Brown, A. M., 30
Brown, A. S., 448
Brown, R. E., 229, 272
Brown, S., 394–395
Brown, T. H., 343–344
Brown, V. J., 459
Brownell, H. H., 388
Brownell, W. E., 184

Brozowski, T. J., 451
Bruce, H. M., 256
Bruijn, L. I., 434
Brüning, J. C., 317
Bruno, J. P., 270
Brunson, K. L., 486
Brust, J. C. M., 403
Bucciao, C., 392
Buchsbaum, M. S., 222
Buck, L., 207–208
Buck, L. B., 203
Buggy, J., 306
Bullivant, S. B., 258
Bunney, B. S., 356
Bunney, W. E., 465
Bunyard, L. B., 327
Buonopane, A., 506
Burgess, N., 360
Burt, A. D., 258
Burt, D. R., 445
Buder, M. G., 384
Buxbaum, L. J., 167
Buxhoeveden, D., 479
Byne, W., 261

Cabanac, M., 317
Cadet, J. L., 498
Caine, S. B., 497
Calder, A. J., 291
Callaway, E. M., 161
Camardo, J. S., 307
Campeau, S., 278
Camperio-Ciani, A., 263
Campfield, L. A., 318
Cannon, M., 449–450
Capiluppi, C., 263
Carlson, N. R., 391
Carpenter, W. T., 443
Carr, D. B., 452
Carrera, M. R., 504
Carroll, M. D., 323
Carroll, R. C., 348
Carter, C. S., 255, 267, 461
Casanova, M. F., 479
Caselli, R. J., 198
Cases, O., 463
Caspi, A., 461
Castelli, F., 479
Catani, M., 389
Caterina, M. J., 197
Cavaco, S., 361
Cenci, M. A., 474
Cerletti, U., 458
Chaix, Y., 405
Chambers, R. A., 495
Chan, J. L., 327
Chandler, L. J., 501
Chapman, P. F., 346
Chatterjee, S., 161
Chemelli, R. M., 219
Chen, G., 460
Chen, J., 502
Chen, Y., 486
Chen, Y. W., 456
Chenn, A., 67
Cho, M. M., 268
Chou, I.-H., 498
Chou, R. C., 230
Chou, T. C., 230
Christie, L.-A., 418
Chubb, J. E., 445
Clark, J. T., 320
Clegg, M. T., 253
Cleveland, D. W., 434
Clow, K., 228
Cnattingius, S., 332
Cobb, J. L., 416
Cobb, S., 485
Coccaro, E. F., 283
Cohen, S., 362, 401, 485, 489, 499
Cohen-Bendehan, C. C., 260
Colapinto, J., 272–273
Cole, B. J., 474
Coleman, T., 224
Collins, K., 290
Connellan, J., 260
Conway, B. R., 165
Coolen, L. M., 264–265
Cooper, J. A., 64
Coover, G. D., 278
Copeland, B. J., 184
Corey, D. P., 182
Corkin, S., 359
Corna, F., 263
Cornuz, J., 505
Coslett, H. B., 167
Cossu, G., 110, 502
Cotman, C. W., 418
Cottingham, S. L., 264
Couceyro, P., 322
Courchesne, E., 479
Court, J., 333
Covington, H. E., 496
Cowan, W. M., 237
Cowley, M. A., 521
Cox, A., 479
Cox, J. J., 198
Crane, G. E., 457
Creese, I., 445
Crews, F. T., 501
Crivello, F., 401, 403
Crow, T. J., 445
Cubelli, R., 404
Culham, J. C., 172
Culotta, E., 111
Cummings, T. A., 203
Cutting, J. E., 171
Czerniczyniec, A., 427
Czisch, M., 214

Daban, C., 459
Daglish, M. R., 494
D'Agostino, R. B., 416
Damasio, A. R., 165, 285, 297, 388, 391, 397
Damasio, H., 284, 380–381, 388,
Damsma, G., 499
Dani, J. A., 495, 498
Daniele, A., 391
Daniels, D., 267
Darwin, C., 288–289
Davidson, D., 501
Davidson, J. M., 254
Davidson, M. C., 227
Davidson, R. J., 292
Davies, P., 430
Davis, J. O., 449
Davis, M., 278
Daw, N. W., 157
Dawson, T. M., 426
Dawson, V. L., 426
Day, J., 499
Deacon, S., 240
Dealberto, M. J., 448
Dean, P., 166
Debanne, D., 348
Debiec, J., 371
Deffenbacher, K. E., 405
de Gelder, B., 290
Dehaene, S., 401
Dejerine, J., 397
De Jonge, F. H., 264
Del Cerro, M. C. R., 271
De Lee, C., 224
Delgado, P. L., 460
DeLoache, J. S., 172
DeLong, G. R., 479
Dement, W. C., 218, 223–224
Démonet, J.-F., 405
Deng, X., 498
Dennis, M. J., 47
De Ocampo, J., 221
Deol, M. S., 183
Dérouesné, J., 400, 405
Desimone, R., 165
Desmond, J. E., 404
De Strooper, B., 432
Deutsch, J. A., 315
Devane, W. A., 110
De Valois, K. K., 159
De Valois, R. L., 159
Devilbiss, D. M., 483
Devine, D. P., 497
Devlin, M. J., 170
De Vries, T. J., 499
Dhatt, R., 506
Diamond, I. T., 160
Diamond, M., 272
Di Chiara, G., 492, 501
DiFiglia, M., 430
Dijk, D. J., 240
Dilsaver, S. C., 456
Di Marzo, V., 321, 328
Dinh, T. T., 314, 319
di Tomaso, E., 502
Doetsch, F., 66
Dominguez, J. M., 253
Domschke, K., 468
Donny, E. C., 499
Dorries, K. M., 256
Dostrovsky, T., 368
Doty, R. L., 258
Dougherty, D. D., 472
Douglass, J., 322
Downing, P. E., 168
Doyère, V., 353
Drake, C. L., 240
Drevets, W. C., 461
Dronkers, N. F., 381
Dube, M. G., 320
Ducci, F., 503
Duchenne, G.-B., 292
Dukelow, S. P., 170
Dumoulin, S. O., 148, 162
Dunn, A. L., 466
Dunn, F. A., 237
Dunlley, S., 218
Durie, D. J., 222

Eastman, C. I., 240
Eaton, W. W., 448, 467
Ebisawa, T., 239
Eden, G. F., 406
Edenberg, H. J., 504
Edwards, D. P., 161–162
Egan, G., 306
Ehrhardt, A., 245, 248, 259
Ehrsson, H. H., 86-087
Eichenbaum, H., 362, 368
Eichler, V. B., 236
Ekman, P., 289, 292, 296
Elbert, T., 196
Elias, C. F., 321–322
Elkashef, A., 504
El Mansari, M., 232, 472
Elmquist, J. K., 322
Elsworth, J. D., 452
Emmorey, K., 398
Engel, S. A., 165
Ennis, M., 207
Enriori, P. J., 321
Epstein, A. N., 307
Eskandar, E. N., 355
Eslinger, P., 381
Eslinger, P. J., 285

Fadiga, L., 385
Fairbanks, L. A., 465
Farah, M. J., 198
Faraone, S. V., 445
Farina, C., 436
Farlow, M., 432
Farmer, M. E., 408
Farooqi, I. S., 325
Feder, H. H., 254
Fedio, P., 298
Fee, M. S., 257
Feinhandler, D. A., 501
Feinle, C., 315
Felix, D., 307

Fenoglio, K. A., 486
Fernandez, E., 425
Fernandez-Ruiz, J., 355
Ferris, C. F., 268, 271
Fettiplace, R., 185
ffytch, D. H., 389
Fibiger, H. C., 446, 499
Field, T., 297
Fieve, R. R., 459
Finger, S., 7
Fischer, R. S., 404
Fisher, C., 216
Fiske, A. P., 471
Fitz, E., 501
Fitzgerald, P., 458
Fitzpatrick, D., 160
Fitzsimons, J. T., 308
Flanagan-Cato, L. M., 267
Flaum, M., 448
Flegal, K. M., 323
Flock, A., 181
Flum, D. R., 327
Flynn, F. W., 319
Fogassi, L., 385
Fombonne, E., 475, 478–479
Fontaine, D., 472
Forno, L. S., 426
Foundas, A. L., 395
Fowler, J. S., 427
Frackowiak, R. S. J., 367
Frank, M. G., 224
Franklin, T. R., 495
Frascino, J. C., 362–363
Freed, C. R., 427
Freedman, M. S., 237
Frey, S. H., 172
Fried, I., 87
Friederici, A. D., 382
Friedman, M., 319
Friedman, M. I., 270, 314, 316
Friedman, R., 404
Friesen, W. V., 289, 296
Frith, C. D., 367
Frost, A. S., 452
Fry, J. M., 219
Frydenberg, M., 448
Fukuwatari, T., 203
Fuller, P. M., 232
Fullerton, C. S., 488
Fulton, J. F., 443
Furmark, T., 468

Gage, A., 506
Gage, F. H., 372–373
Gagnon, L., 189
Gähwiler, B. H., 548
Gaillard, R., 403
Gainer, H., 238
Gallassi, R., 223
Gallese, V., 385
Ganong, A. H., 343
Garavan, H., 495
Garcia, R., 280
Garcia-Larrea, L., 87
Garcia-Velasco, J., 258
Gardner, H., 379
Cariano, R. F., 357
Garriga-Canut, M., 416
Gaspar, P., 463
Gauthier, I., 167
Gazzaniga, M. S., 4, 86, 170
Genefke, I., 487
Gentili, B., 203
Gentilucci, M., 392
George, M. S., 290–291
Gerashchenko, D., 219
Gerbino, L., 459
Gerhand, S., 403
Gershkoff, A., 384, 408
Gershon, E. S., 456
Gershon, S., 457, 459
Geschwind, N., 386
Gessa, G. L., 500
Getz, L. L., 267
Getzinger, M. J., 265
Ghilardi, J. R., 197
Gibbs, J., 316
Giedd, J. N., 471
Gilbertson, M. W., 445
Gillespie, P. G., 182
Gillette, M. U., 240
Gjerlow, K., 380
Glaser, R., 489
Glaum, S. R., 321
Gloor, P., 280
Glosser, G., 167
Gluecksohn-Waelsch, S., 183
Goddard, G. V., 439
Godfrey, P. A., 207
Goeders, N. E., 497
Goedert, M., 426
Gold, A. R., 258
Goldberg, R. F., 351
Goldman, D., 503
Goldman-Rakic, P. S., 451
Goldstein, J. M., 261
Goldstein, R. A., 494
Gomez, J., 479
Gonzalez, M. F., 315
Gonzalez-Lima, F., 280
Goodale, M. A., 172
Goodglass, H., 394
Goodman-Schulman, R., 404
Gooren, L., 261–262, 273
Gordon, H. W., 4
Gorski, R. A., 261, 264
Gosselin, N., 231
Gottesman, I. I., 445
Gould, E., 372
Gouras, P., 157
Grabowski, T. J., 393
Grady, C., 189
Grafton, S. T., 428
Graham, K. S., 365
Graybiel, A. M., 428
Greene, J. D., 286
Grelotti, D. J., 169
Griebel, G., 499
Grill, H. J., 319
Grill-Spector, K., 162, 167
Grimm, J. W., 494
Gross, C. G., 166
Gross, J., 216
Grossman, E. D., 171
Groves, D. A., 459
Groves, P. M., 357
Grundy, D., 315
Grunhaus, L., 464
Grunze, H., 460
Guehl, D., 471
Guilleminault, C., 218
Gur, R. C., 293
Gurd, J. M., 400
Gurin, B., 327
Gvilia, I., 230

Haas, H. L., 229
Habib, M., 406
Hacke, W., 418
Hackney, C. M., 185
Hadjikhani, N., 165, 290
Hague, S. M., 430
Hahn, J., 496
Hahn, T. M., 321
Hainer, V., 324
Hajak, G., 217
Halaas, J. L., 318
Halassa, M. M., 227
Haley, J. E., 346
Halford, J. C. G., 327
Halgren, E., 280
Halpern, B. P., 256
Halpern, M., 256
Hamer, D. H., 262
Hamet, P., 456–457
Hammersmith, S. K., 259
Hammonds, M. D., 453
Hanna, G. L., 471
Hardy, J., 432
Hari, R., 406
Hariri, A. R., 283
Harris, K. M., 346
Harris, R. A., 495, 498, 501
Harrison, Y., 223
Haslam, N., 471
Hattar, S., 237
Haug, H.-J., 465
Haughey, N. J., 438
Hauk, O., 391
Hawkins, R. D., 346
Hazelwood, S., 272
He, Y., 189
Hebb, D. O., 339
Heckler, M. M., 503
Heffner, H. E., 188
Heffner, R. S., 188
Heilman, K. M., 290, 405
Heiman, M. L., 313
Heimer, L., 264
Heinrichs, S. C., 474
Heinz, A., 501
Helenius, P., 406
Heller, H. C., 227
Hellhammer, D. H., 259
Helmuth, L., 406
Hen, R., 66, 463
Hendrickson, A. E., 160, 237
Hendry, S. H. C., 161
Heninger, G. R., 459
Henke, P. G., 278
Henningfield, J. E., 505
Henry, M. L., 405
Herbert, M. R., 479
Hetherington, A. W., 319
Hettema, J. M., 468, 471
Hetz, C., 424
Heuser, J. E., 47
Heywood, C. A., 165
Hickok, G., 393
Hill, J. O., 327
Hill, J. P., 327
Hillebrand, J. J. G., 333
Hines, M., 260
Hobson, J. A., 220, 241
Hochberg, L. R., 420
Hock, C., 434
Hodge, C. W., 501
Hodges, J. R., 366
Hoeft, F., 406
Hofman, M. A., 261
Hohman, G. W., 296
Holden, C., 283
Hollander, E., 471
Holsboer, F., 485
Holstege, G., 265, 267
Honda, T., 63
Hong, H.-W., 290
Hopf, F. W., 496
Hopf, H. C., 292
Hopf, N. J., 292
Hoppe, C., 413
Horn, C. C., 314
Horne, J. A., 222–223
Hornig, M., 475
Horowitz, R. M., 203
Horton, J. C., 160
Houchi, H., 502
Howell, S., 282
Hubel, D. H., 158, 160–161
Hubert, W., 259
Hublin, C., 219–220
Hudspeth, A. J., 182
Huerta, P. T., 372
Huesuis, M. A., 502
Hughes, J., 109
Hull, E., 258
Hulshoff-Pol, H. E., 447
Humphrey, A. L., 160
Hungs, M., 227
Hunt, D. M., 155
Hurwitz, T. D., 220
Hussey, E., 292

Huttunen, M. O., 448
Hyldebrandt, N., 487
Hyman, S. E., 498

Iacoboni, M., 392
Iaria, G., 367
Ibuka, N., 237
Ichikawa, Y., 400
Iggo, A., 195
Imperato, A., 500
Inoue, M., 224
Insel, T. R., 268, 271–272
Irwin, I., 89
Isoldi, K. K., 328
Itoh, K., 160
Iversen, L., 110
Iwata, M., 400
Izard, C. E., 289

Jackson, M. E., 452
Jackson, T. A., 443
Jacob, S., 257
Jacobs, A. M., 402
Jacobs, B. L., 228, 277
Jacobs, G. H., 155
Jacobsen, C. F., 443
Jakobson, L. S., 172
James, T. W., 172
James, W., 295
Jaramillo, F., 182
Jarvis, M. J., 498, 505
Javitt, D. C., 453
Jayanthi, S., 498
Jaynes, J., 7
Jefferies, E., 366
Jellestad, F. K., 278
Jensen, T., 487
Jentsch, J. D., 451–452
Jessberger, S., 373
Jeste, D. V., 443
Jha, S. K., 224
Ji, H., 314
Jo, Y.-H., 500
Jobard, G., 400, 403
Jobst, E. E., 321
Joëls, M., 485
Johansson, C., 171
Johnson, M. K., 360, 375
Johnsrude, I., 391
Johnston, R., 290
Jonas, P., 373
Jones, D. K., 389
Jones, G., 228, 450
Jones, S. S., 290
Jornales, V. E., 171
Jouvet, M., 229, 232, 234
Jouvet-Mounier, D., 224

Kagan, J., 190
Kales, A., 219
Kalin, N. H., 474
Kalivas, P. W., 494
Kalra, P. S., 320
Kalra, S. P., 320
Kandel, E. R., 346
Kandel, E. T., 351
Kanner, L., 475
Kanwisher, N., 167–168, 172,
Kaplan, E., 161–162, 394
Kaplan, J. M., 319
Kaplitt, M. G., 429
Kapp, B. S., 278, 352
Karacan, I., 216, 226
Karlson, P., 255
Kaspar, B. K., 434
Katanoda, K., 404
Katz, L. C., 257
Kauer, J. A., 492
Kavoussi, R. J., 283
Kawamura, H., 237
Kawauchi, H., 320
Kaye, W. H., 333
Kee, B. S., 453
Keil, L. C., 308
Kelso, S. R., 343
Kempermann, G., 372–373
Kendell, R. E., 447–448
Kendler, K. S., 332, 468, 471, 505
Kentridge, R. W., 165
Kerker, E., 271
Kersten, D., 163
Kertesz, A., 383
Kessler, R. C., 455, 467
Kety, S. S., 445
Keverne, E. B., 256
Keyes, A., 330–331
Khateb, A., 229
Kiang, N. Y-S., 185
Kiecolt-Glaser, J. K., 485
Kihlstrom, J. F., 299
Kilpatrick, D. G., 488
Kim, J. J., 351
Kim, J. K., 360
Kim, J. W., 272
King, D. A., 280
Kinnamon, S. C., 203
Kirkpatrick, B., 272
Kirwan, C. B., 364
Kitada, T., 426
Kiyashchenko, L. I., 230
Klaffke, S., 430
Klaur, J., 417
Klein, D. A., 330, 332
Klein, P. S., 460
Klima, E. S., 393
Kloet, E. R., 485
Klunk, W. E., 432
Knackstedt, L., 494
Knebelmann, B., 248
Knecht, S., 379
Knouf, N., 167
Knutson, B., 357
Kodali, S. K., 227
Kodas, E., 499
Koenigs, M., 286
Kojima, M., 312
Komisaruk, B. R., 210
Kong, J., 227
Koob, G. F., 474, 497, 500
Koopman, P., 246
Koroshetz, W. J., 417
Korregaard, L. S., 332
Koshland, D. E., 111
Kosinsky, C., 292
Kossoff, E. H., 416
Kosten, T., 505
Kourtzi, A., 351
Kovács, G., 166
Koylu, E. O., 322
Kozlowski, L. T., 171
Kramer, F. M., 326
Kranzler, H. R., 506
Kraut, R. E., 290
Kress, M., 197
Kriete, M., 473
Kristensen, P., 320, 322
Krolak-Salmon, P., 291
Krystal, A. D., 458
Kuffler, S. W., 194
Kulkosky, P. J., 316
Kumar, M. J., 427
Kunos, G., 502
Kupfer, D. J., 464
Kurihara, K., 202
Kushner, M. C., 473
Kutlesic, V., 333

LaBar, K. S., 280
Lacombiez, L., 434
Lacote, D., 224
Lafrance, L., 317
Lahti, A. C., 451
Lai, E. C., 428
Lambon Ralph, M. A., 366
Lane, J. D., 497
Lange, C. G., 295
Langston, J. W., 89, 118
Larson, P. S., 472
Larsson, K., 210, 264
Laugerette, F., 203
Laurent, B., 87
Lavoie, B., 472
Lavond, D. G., 351
Lê, S., 171
Leak, R. K., 237
LeDoux, J. E., 4, 86, 277–279, 352–355, 371,
Le Grand, R., 160
Lee, C., 272, 370, 468
Lehman, M. N., 238
Lehn, H., 366
Leibenluft, E., 465
Leonard, C. M., 277, 472
Lesch, K. P., 283
Lesné, S., 433
Lesser, R., 405
LeVay, S., 261
Levenson, R. W., 296
Levitt, J. G., 479
Levy, R. M., 438
Lewin, R., 89
Lewis, D. A., 485
Lewis, O. F., 223
Lewy, A. K., 466
Li, S.-H., 430
Li, X., 203
Lidberg, L., 288
Lieberman, J. A., 454
Liepert, J., 419
Liljenquist, K., 471
Liljequist, S., 501
Lim, M. M., 268
Lima, F., 222
Lin, J. S., 229
Lin, L., 219
Lindemann, B., 208
Lindgren, A. C., 334
Lindquist, C., 472
Lindström, P., 261
Links, J. M., 461
Liotti, M., 461
Lipton, S. A., 434
Liu, C., 400
Livingstone, M. S., 160–161
Lledo, P. M., 346
Lockley, S. W., 240
Logan, E. A., 491
Lombardi, J. R., 256
Lømo, T., 341–342
Loncar, D., 498
Loo, C. K., 458
Low, N. C., 468
Lozano, A. M., 459
Lu, J., 230, 232, 237, 321
Ludwig, D. S., 320
Luo, M., 257
Lupien, S., 486
Luppi, P. H., 232
Lüscher, C., 348
Luscher, M., 255
Luukinen, H., 433
Luzzatti, C., 86
Luzzi, S., 367
Lynch, C., 344
Lytton, W. W., 403

Ma, W., 256
MacDonald, A. W., 457
Machon, R. A., 448
MacLean, H. E., 248
MacLean, P. D., 72
Macpherson, L. J., 197
Madden, P. A. F., 466
Madigan, S., 384, 408
Maezawa, I., 478
Maggard, M. A., 326
Magistretti, P. J., 30
Maguire, E. A., 360, 367
Mahley, R. W., 432
Mahowald, M. W., 219–220
Maj, M., 438

Mak, G. K., 256
Malach, R., 162, 167
Málaga-Trillo, E., 424
Malenka, R. C., 492, 498
Mallucci, G., 424–425
Malnic, B., 207–208
Malpeli, J. G., 155
Malsbury, C. W., 264
Manji, H. K., 460
Manley, R. S., 391
Mannen, T., 400
Mao-Draayer, Y., 398
Maquet, P., 222, 232
Marcel, A. J., 391
Maret, G., 113
Margolin, D. I., 389, 391, 404
Marin, R., 381–383, 403
Marini, L., 165
Maroteaux, L., 463
Marrocco, R. T., 227
Marrosu, F., 228
Marshall, J. C., 400
Marshall, L., 224
Marson, L., 255
Martin, K. C., 347
Martínez, M., 432
Martins, I. J., 433
Mas, M., 264
Masland, R. H., 151
Mathalon, D. H., 495
Mathers, C. D., 498
Mathis, C. A., 432
Matías, I., 321, 328
Matsuda, L. A., 110
Matsumoto, D., 290
Matsunami, H., 203
Matson, M. P., 438
Maunsell, J. H. R., 350
Maviel, T., 370
Mayberg, H. S., 459, 469
Mayers, A. G., 465
McArthur, A. J., 240
McCandliss, B. D., 401
McCann, U. D., 498
McCarley, R. W., 220, 231
McCarthy, G., 480
McClintock, M. K., 254, 257
McCormick, D. A., 227
McEwen, B. S., 485
McFarland, D. J., 420
McFarland, K., 494
McGinty, D. J., 277
McGowan, B., 322
McGregor, A., 497
McGurk, S. R., 444
McHugh, T. J., 372
McKenna, K. E., 265
McKinzie, A. A., 322
McNamara, J. O., 440
McNaughton, B. L., 369
Mednick, S., 225
Mednick, S. A., 448
Meeren, H. K., 290
Mehta, S., 393
Meininger, V., 494
Meizak, R., 209
Menon, V., 404
Meredith, M., 256
Mereu, G., 499
Merikangas, K. R., 468
Mesulam, M.-M., 298
Meyer, M., 394
Meyer, T., 346
Meyer-Bahlburg, H. F. L., 260, 273
Miao, Z., 256
Michel, L., 292
Miczek, K. A., 496
Mignot, E., 219, 227
Mikkelsen, J. D., 458
Mileykovskiy, B. Y., 230
Miller, N. E., 17
Miller, T. M., 434
Milner, A. D., 172
Milner, B., 337, 359–360
Minai, A., 369
Mindus, P., 472
Miselis, R. R., 267
Mishkin, M., 164, 166, 172
Mitchell, J. D., 435
Mitchell, J. E., 333
Mitchell, P. B., 458
Mitler, M. M., 219
Modesto-Lowe, V., 506
Moeller, S., 165
Moghaddam, B., 356, 452
Mohr, J. P., 361
Moller, H. J., 458
Mollon, J. D., 155
Mombaerts, P., 207
Mondragon, M., 258
Money, J., 245, 248, 259
Monk, C. S., 468
Monsonego, A., 434
Montagna, P., 223
Montmayeur, J.-P., 203
Moore, D. J., 426
Moore, G. J., 460
Moore, R. Y., 236–237
Moore, T. H. M., 502–503
Moore-Gillon, M. J., 308
Moran, T. H., 316
Morgenthaler, T. I., 221
Mori, K., 209
Morris, J. A., 263
Morris, J. S., 291
Morris, N. M., 258
Morris, R. G. M., 367–368
Morrow, E. M., 479
Morse, J. R., 204
Morshed, S. A., 471
Mortensen, P. B., 448
Moscovitch, M., 294
Moskowitz, M. A., 417
Mossner, R., 283
Mueller-Forell, W., 292
Muenke, M., 334
Mueser, K. T., 444
Mukhametov, L. M., 222, 227
Mull, M., 292
Muller, M. J., 456
Murison, R., 278
Murphy, A. Z., 265
Murray, R. M., 450, 502
Murray, S. O., 163
Murre, J. M. J., 366
Muzio, J. N., 224
Myrick, H., 494

Nadeau, S. E., 381
Nader, K., 352, 371
Naeser, M. A., 380
Nagayama, S., 209
Nägeri, U. V., 346
Najjar, M., 221
Nakahara, D., 356
Nakajima, K., 64
Nakayama, K., 225
Nakazato, M., 320
Nambu, T., 320
Naqvi, N. H., 499, 505
Narasimhan, K., 498
Nath, A., 438
Nathan, R. S., 471
Nathans, J., 156
Nauta, W. J. H., 204
Nazir, T. A., 402
Neale, J. M., 489
Neale, M. C., 468, 471
Nef, P., 208
Nergårdh, R., 331
Neumann, K., 395
New, A. S., 287
Newman, S. W., 264
Ngai, J., 208
Nichelli, P., 388
Nicholl, C. S., 17
Nicoll, J. A. R., 434
Nielsen, M. K., 324
Nielsen, S. J., 324
Nikolic, W. V., 434
Nilius, B., 198
Nishino, S., 219
Nobler, M. S., 458
Norgren, R., 204, 319
Normandin, J., 265
Novin, D., 314
Novotny, M., 256
Novotny, M. V., 256
Numan, M., 271
Numan, M. J., 271
Nuñez, A. A., 237
Nutt, D. J., 469
Nuwayser, E. S., 506
Nyby, J. G., 264

Oaknin, S., 264
Oberman, L. M., 292
Obler, L. K., 380
O'Brien, C. P., 506
O'Brien, K. M., 331
O'Connell, R. J., 256
O'Connor, M., 374
O'Donovan, M., 482
Oertel, D., 188
Ogawa, S., 266
Ogden, C. L., 323
O'Keefe, J., 277, 368
Olanow, C. W., 427
Olausson, H., 196
Olds, J., 294, 355
Oleksenko, A. I., 227
Oleshansky, M., 459
Olster, D. H., 255
Omura, K., 405
Opitz, B., 382
O'Rahilly, S., 325
Orban, G. A., 166
O'Regan, J. K., 402
Oroszi, G., 503
Otsuki, M., 404
Otto, T., 362
Overduin, J., 313
Owen, M. J., 482
Owens, S. M., 505

Packard, M. G., 355
Padberg, F., 458
Pallast, E. G. M., 448
Panitch, H., 398
Papadimitriou, G. N., 466
Papez, J. W., 72
Pardo, J. V., 459
Paré, D., 279
Parent, A., 472
Pascoe, J. P., 278
Passingham, R. E., 86
Pasterski, V. L., 260
Patapoutian, A., 197
Pattanucci, A. M. L., 262
Paulesu, E., 406
Paulus, D., 299
Paulus, M. P., 469
Pavlov, I., 280
Peck, B. K., 228
Pedersen-Bjergaard, U., 316
Peigneux, P., 225
Pelleymounter, M. A., 318
Pelphrey, K. A., 171
Penfield, W., 350
Pereira, A. C., 463
Peretz, I., 189–190, 281
Perfetti, C. A., 351
Perot, P., 350
Pert, C. B., 109
Peters, J., 494
Peterson, B. S., 471
Petrakis, I. L., 506
Petre-Quadens, O., 224
Pettito, L. A., 393
Peuskens, H., 171
Peyron, R., 87

Pezawas, L., 463
Pfaff, D. W., 264, 266
Pfaus, J. G., 266
Phelps, E. A., 280–281, 291, , 488
Phelps, J. A., 449
Phiel, C. J., 460
Philipp, M., 456
Phillips, A. G., 356
Phillips, D. P., 408
Phillips, M. I., 307
Phillips, P. E., 501
Piccirillo, J. F., 218
Pickles, J. O., 182
Pijl, S., 185
Pike, K. M., 333
Pillard, R. C., 262
Pillsbury, H. C., 184
Piomelli, D., 502
Pitcher, D., 292
Pitkänen, A., 277
Plata-Salaman, C. R., 202
Pleim, E. T., 266
Pobric, G., 366
Poeppel, D., 384
Poggio, G. F., 160
Poggio, T., 160
Poldrack, R. A., 482
Polymeropoulos, M. H., 426
Pomp, D., 324
Pompili, M., 331
Poole, J., 272
Popkin, B. M., 324
Popova, N. K., 282
Porkka-Heiskanen, T., 231
Port, J. D., 471
Porter, J., 265
Porter, R. W., 223
Potenza, M. N., 495
Powers, J. B., 256
Price, D. B., 199
Price, D. L., 432
Price, J. L., 204
Price, L. H., 459
Pritchard, T. C., 204
Provencio, I., 287
Prusiner, S. B., 424
Puce, A., 480
Pulvermüller, F., 391
Purpura, K. P., 161–162

Qu, D., 320
Quadfasel, F. A., 386
Quillen, E. W., 308
Quirk, G. J., 279–280, 352

Raine, A., 287
Rainville, P., 199–200
Rakic, P., 65
Rall, S. C., 432
Ramachandran, V. S., 292
Ramakrishnan, K., 217
Ramesh, V., 229
Ramirez, I., 202
Ramus, F., 406
Ransom, B. R., 30
Ranson, S. W., 319
Rapin, I., 479
Rapoport, J. L., 471–473
Rasmussen, S. A., 472
Rasmusson, D. D., 228
Rattenborg, N. C., 222
Rauch, S. L., 488
Rauschecker, J. P., 183
Ravussin, E., 324
Raye, C. L., 375
Raymond, C. R., 347
Read, N. W., 315
Reber, P. J., 361
Recer, P., 406
Reddrop, C., 418
Redmond, D. E., 427
Reed, B. R., 489
Reed, C. L., 198
Reese, T. S., 47
Regan, J. K., 155
Reid, I. A., 308
Reid, L. D., 501
Reinehr, T., 327
Reiner, W. G., 273
Repa, J. C., 352
Reppert, S. M., 239
Ressler, K. J., 208, 469
Rétey, J. V., 227
Rezek, M., 314
Rhees, R. W., 264
Rho, J. M., 416
Rhodes, R. A., 283
Riemann, D., 465
Ries, D. J., 352
Rijnjes, M., 404
Rimmele, U., 268
Risse, G., 360
Ritter, R. C., 315
Ritter, S., 314, 319
Rizzolatti, R., 385
Robbins, L. N., 471
Robbins, R. W., 290
Robbins, T. W., 482
Roberts, D. C. S., 497
Roberts, S. C., 254
Robertson, G. S., 264
Robinson, D., 471
Rodrigues, S. M., 353
Roeltgen, D. P., 405
Roffwarg, H. P., 224
Rogawski, M. A., 433
Rogers, T. T., 366
Role, L. W., 500
Rolls, E. T., 166, 204, 277
Romanovsky, A. A., 197
Romer, J., 320
Rose, J. E., 505
Rose, R., 485
Rosenblatt, J. S., 272
Rosengren, K. S., 172
Rosenthal, D., 456
Rosenthal, N. E., 465–466
Roses, A. D., 432
Roth, T., 217
Rothi, L. H., 405
Rubin, B. S., 266
Rubin, L. L., 33
Rück, C., 472
Rumpel, S., 353
Russchen, F. T., 204
Russell, G. F. M., 332
Russell, M. J., 257
Russell, R. M., 17
Ryback, R. S., 223
Ryland, D. H., 473

Saal, D., 492
Sachar, E. J., 460
Sackeim, H. A., 293, 299, 458
Safford, A., 292
Saffran, E. M., 381–383, 403
Sahay, A., 463
Sahu, A., 320
Sakaguchi, A., 352
Sakai, F., 222
Sakai, K., 229, 232
Sakuma, Y., 266
Sakurai, T., 229, 232, 320
Sakurai, Y., 400
Salamone, J. D., 492
Salas, J. C. T., 235
Salis, P. J., 216
Salm, A. K., 486
Salmelin, R., 395
Samson, H. H., 501
Samuels, S., 331
Sanacora, G., 458
Saper, C. B., 230–232, 237,
Sapolsky, R. M., 463, 485–486
Savander, V., 277
Savic, I., 257, 261
Sawaguchi, T., 451
Sawchenko, P. E., 320
Saxena, S., 471
Scammell, T. E., 230, 232, 237
Scarpace, P. J., 326
Schafe, G. E., 352–353
Schaller, G., 313
Scheid, D. C., 217
Schein, S. J., 165
Schenck, C. H., 219–221
Schenk, D., 433
Schenkein, J., 223
Scherschlicht, R., 464
Schiffman, J., 449
Schiller, P. H., 155
Schlosberg, H., 289
Schmid, D., 313
Schmidt, M. H., 235
Schmidt-Hieber, C., 373
Schmitt, U., 184
Schneider, B., 456
Schneider, P., 190
Schneider, W., 351
Schnider, A., 374
Schoenfeld, M. A., 204
Schoffelmeer, A. N. M., 499
Schotland, H., 218
Schrauwen, P., 326
Schultz, R. T., 169, 480
Schulz, G. M., 385
Schurmeyer, T., 259
Schwartz, M. F., 381–382, 403
Schwartz, S., 234
Schwartz, W. J., 238
Schwarz, D. W. F., 185
Schwarzenbacher, R., 434
Schwarzlose, R. F., 168
Scott, K., 203
Scott, S. K., 384
Scott, T. R., 202
Scoville, W. B., 359
Sebat, J., 479
See, R. E., 494
Segarra, J. M., 386
Selye, H., 485
Sesack, S. R., 452
Sforza, E., 223
Shallice, T., 405
Sham, P. C., 448
Shannon, R. V., 184
Shapiro, L. E., 272
Sharp, D. J., 384
Sharpe, L. T., 156
Shaywitz, B. A., 406
Sheard, N., 270
Shearman, L. P., 239
Shen, K., 346
Shenton, M. E., 451
Shepherd, G. M., 207
Sher, A. E., 218
Sherin, J. E., 230
Sherman, J. E., 474
Shi, S.-H., 345
Shields, J., 445
Shim, S. S., 453
Shimada, M., 320
Shimamura, A. P., 362
Shimokochi, M., 264
Shimura, T., 264
Shin, C., 440
Shin, L. M., 488
Shipley, M. T., 207
Shipp, S., 162
Shoulson, I., 113
Shryne, J. E., 264
Shu, T., 64
Shuto, Y., 320
Sidman, M., 361
Siega-Riz, A. M., 324
Siegel, J., 224
Siegel, J. M., 230
Siegel, R. M., 169
Siegel, S. A., 508
Siegle, G. J., 461
Sienkiewicz, Z. J., 204

Sigmundson, H. K., 272
Silber, M. H., 221
Silva, A. J., 346
Silver, J. M., 440
Silver, R., 238–239
Silveri, M. C., 404
Simpson, J. B., 307
Simuni, T., 429
Sinclair, A. H., 246
Sindelar, D. K., 320
Singer, C., 216
Singer, F., 474
Singer, T., 199
Singh, D., 257
Sinha, R., 495
Sinha, S. R., 416
Sipos, M. L., 264
Sisodia, S. S., 432
Skaggs, W. E., 369
Skene, D. J., 240
Skutella, T., 474
Slotkin, T. A., 498
Smiley, D. L., 313
Smith, A. P., 489
Smith, G. P., 316, 331
Smith, H. G., 271
Smith, J. E., 497
Smith, M. J., 246
Smith, R. E., 485
Smith, R. G., 313
Snowman, A. M., 109
Snyder, B. J., 427
Snyder, L. H., 172
Snyder, S. H., 109, 445
Soares, J. C., 457, 459
Södersten, P., 332–333
Solyom, L., 472
Soria, G., 502
Sormani, M. P., 436
Sotillo, M., 388
Soto, C., 425
Sotthibundhu, A., 432
Speelman, J. D., 429
Speh, J. C., 237
Spence, C., 86
Sperry, R. W., 4
Spiers, H. J., 360
Squire, L. R., 361–364, 458
St. George-Hyslop, P. H., 432
Staddon, J. M., 33
Stahl, S. M., 457
Stanislavsky, C., 292
Stanley, S., 322
Starkey, S. J., 240
Steele, A. D., 424
Steeves, J. K. E., 168
Stefanacci, L., 277
Stefanatos, G. A., 384, 408
Stein, M. B., 468, 488
Steinhausen, H. C., 333
Steininger, R. L., 229
Steinman, J. L., 210
Stellar, E., 319
Stephan, F. K., 236–237
Steriade, M., 228
Stevens, D. R., 229
Stevens, J. R., 446
Stewart, C., 368
Stickgold, R., 225
Stinson, D., 466
Stoddard, L. T., 361
Stolerman, I. P., 498, 505
Stone, A. A., 489
Stout, J. C., 495
Stowers, L., 257
Strange, P. G., 445
Strecker, R. E., 231
Sturgis, J. D., 272
Styron, W., 456
Sugishita, M., 404
Sulik, K. K., 420
Sullivan, S. L., 208
Sun, Y., 313
Sundqvist-Stensman, U. B., 283
Suntsova, N., 230
Suzdak, P. D., 501
Swaab, D. F., 261
Swanson, H. H., 271
Sweet, W. H., 295
Swerdlow, N. R., 474
Swift, R., 501
Switz, G. M., 257
Szerb, J. C., 228
Szuba, M. P., 465

Tabata, H., 63
Takahashi, L. K., 254, 474
Takahashi, Y. K., 209
Takao, M., 237
Takashima, A., 365
Tan, L. H., 401
Tan, T. M. M., 334
Tannet, C. M., 113
Tarter, R. E., 496
Taub, E., 418
Tavera-Mendoza, L. E., 449
Taylor, J. R., 495
Taylor, J. S., 314, 319
Taylor, M. J., 405
Teather, L. A., 355
Teitelbaum, P., 319
Tejwani, G. A., 506
Tekkök, S. B., 30
Terenius, L., 109
Terman, M., 466
Terry, R. D., 430
Tetel, M. J., 266
Tetrud, J. W., 89, 113
Teuber, H.-L., 359
Thaker, G. K., 443
Thapar, A. A., 482
Thase, M. E., 461, 464
Theorell, T., 485
Thiels, E., 348
Thomas, C., 167
Thompson, C., 466
Thompson, K., 257
Thompson, R. F., 351
Thompson, S. M., 348, 415
Thompson, W. W., 475
Thomson, J. J., 285
Thorell, L., 159
Thuy, D. H. D., 400–401, 403
Tian, B., 183
Toga, A. W., 170
Toh, K. L., 239
Tonegawa, S., 372
Tootell, R. B. H., 161, 167
Topper, R., 293
Tordoff, M. G., 316
Tracy, J. L., 290
Tranel, D., 291, 391
Treasure, J., 332
Tremblay, J., 456–457
Triarhou, L. C., 230
Trulson, M. E., 228
Tsacopoulos, M., 30
Tsai, L.-H., 64
Tsao, D., 167
Tsao, D. Y., 165, 172
Tschöp, M., 313
Tsien, J. Z., 372
Tsuang, M. T., 445
Tucker, M. A., 225
Turnbull, I. M., 472
Turner, S. M., 471
Tyrell, J. B., 485
Tyrrell, D. A. J., 489
Tzourio-Mazoyer, N., 401, 403

Uhde, T. W., 468
Unger, J., 317
Ungerleider, L. G., 164, 172
Uno, H., 486
Urban, P. P., 292
Urgesi, C., 168
Uttal, D. H., 172
Uutela, K., 406

Vaina, L. M., 169, 171
Valenstein, E. S., 474
Valenza, N., 198
van de Beek, C., 260
Vandenbergh, J. G., 256
Vandenbulcke, M., 351
Van den Hoofdakker, R. H., 465
Van den Top, M., 320
van der Lee, C., 255
VanderWeele, D. A., 314
Vanderwolf, C. H., 228
Vanduffel, W., 167
Van Gelder, R. N., 239
Van Goozen, S., 258
van Heijnsbergen, C. C., 290
Van Leengoed, E., 271
van Wezel, R. J., 170
Vargha-Khadem, F., 381
Vassar, R., 208
Veldman, B. A., 113
Vergnes, M., 282
Verney, E. B., 305
Vewers, M. E., 506
Vgontzas, A. N., 219
Vikingstad, E. M., 379
Vinckier, F., 402
Virkkunen, M., 283
Vocci, F. J., 504
Vogel, G. W., 464
Vogels, R., 166
Volkow, N. D., 492, 494–495
Volpe, B. T., 86
Volpicelli, J. R., 506
Volpicelli, L. A., 506

Wada, H., 227
Wagoner, N., 237
Wahlström, A., 109
Walker, J. A., 389
Wallen, K., 258–259
Walsh, B. T., 170, 330, 332
Walsh, C. A., 67
Walsh, T., 445
Walsh, V., 165
Walters, E. E., 382
Wandell, B. A., 148, 162
Wang, G. J., 504
Wang, Z., 268, 494
Ward, H. E., 486
Warne, G. L., 246, 248
Watkins, K. E., 381, 394–395
Watson, R. T., 290
Wattendorf, D. J., 334
Weaver, D. R., 239
Wehr, T. A., 465
Weiman, A. L., 299
Weinberg, M. S., 259, 262
Weinberger, D. R., 447, 451
Weiner, H. L., 434
Weiner, R. D., 458
Weiner, W. J., 216
Weiser, M., 495
Wenk, G. L., 433
Wernicke, C., 381
Westwood, D. A., 172
Whalen, P. J., 291
Whipple, B., 210
White, A. M., 369
White, F. J., 492
White, J., 280
White, J. H., 449
Whiteside, S. P., 471
Whitsett, J. M., 256
Whitten, W. K., 256
Wickelgren, I., 506
Wiedl, D., 500
Wiegand, M., 465
Wiesel, T. N., 158
Wiesner, B. P., 270
Wigren, H.-K., 227
Wilcox, C. L., 346
Wilensky, A. E., 352, 472

Wilhelmus, M. M. M., 432
Willesen, M. C., 320
Williams, J. R., 268
Williams, R. L., 216
Williams, Z. M., 355
Willingham, B., 290
Willour, V. L., 471
Wilson, B. E., 317
Wilson, M. A., 370
Wilson, R. A., 218
Winans, E., 454
Winans, S. S., 256
Winkielman, P., 292
Wirz-Justice, A., 465–466
Wise, M. S., 218
Wise, R. ., 357
Wise, R. A., 497
Wise, R. J. S., 384
Wise, S. P., 471
Wiskott, L., 372–373
Wissinger, B., 156
Witte, E. A., 227
Wokke, J. H., 435
Woldbye, D. P., 458
Wolfe, J. B., 443
Wolfe, P. A., 416
Wolpaw, J. R., 420
Wong-Riley, M. T., 160
Wood, E. R., 370
Wood, R. I., 264
Woodhead, G. J., 67
Woodruff-Pak, D. S., 361
Woods, B. T., 450
Woods, S. C., 317
Woodworth, R. S., 289
Wu, J. C., 465
Wyart, C., 257
Wyatt, R. J., 447
Wynne, K., 322
Wysocki, C. J., 256
Yadav, J. S., 418
Yamamoto, T., 264
Yamanaka, A., 232
Yamasaki, T., 168
Yan, L., 239
Yang, T., 350
Yaxley, S., 204
Yehuda, R., 487
Yeni-Komshian, G. H., 384
Yokoo, H., 474
Yoshikawa, K., 404
Yoshioka, T., 161
Yost, W. A., 188
Young, A. W., 291
Young, E. D., 188
Young, L. F., 268
Young, R. C., 316
Youngren, K. D., 452
Yox, D. P., 315
Zajac, J. D., 246, 248
Zandian, M., 331–333
Zatorre, R. J., 190
Zayfert, C., 488
Zeffiro, T. A., 406
Zeilhofer, H. U., 197
Zeki, S., 162, 164–166, 256,
Zenner, H.-P., 184
Zentner, M., 190
Zhang, Y., 314
Zhong, C.-B., 471
Zigman, J. M., 313
Zihl, J., 170
Zimmermann, U., 184
Zorrilla, E. P., 323
Zubieta, J.-K., 210
Zuch, J., 216
Zucker, I., 236
Zukin, R. S., 347

Konu İndeksi

Kalın yazılı sayfa numaraları tanımları; yanında *f* harfi bulunan sayfa numaraları şekilleri; yanında *t* harfi bulunan sayfa numaraları da tabloları göstermektedir.

β interferon, 436
α-melanosit-*stimüle* hormonu (-MSH), 322, *329t*
β-amiloid prekürsör protein (APP), 431, *432f*
β-amiloid protein, 430, *432f*, *433f*
  immunizasyon karşıtı, 433–434, *434f*
β-katenin, 67
α-sinüklein, 426
2- deoksiglukoz (2-DG), 131, *132f*, 416
5–HIAA, 282
5-HT geni, 461, *462f*, 463
5–hydroxytryptophan, 105
Abdusens siniri, *82f*
Ablasyon, deneysel, 9
Acı
  algılanması, 197–198
  algısı, 199–201
  bileşimi, 199–200, *200f*
  kullanışlılığı, 198
  nörotransmisyonu, 99
Acılık, 201, 202, 203
Açık hafıza, 224, 362
Açıklama, çeşitleri,10
Adaptasyon çalışmaları, 141-142
Adenozin trifosfat (ATP), 29
Adenozin, 110-111, 227
  ve uyku-uyanıklık döngüsünde, *232f*
Adet döngüsü, 252
  hormonal kontrolü, *253f*
Adipoz doku, 309-310
  ve uzun-süreli doygunluğu, 317-318
Adrenal yetersizlik, 307
Adrenalin, 104
Adrenokortikotropik hormon (ACTH), 484
Afazi, 378, *396t*
  anomik, 390–392
  Broca, 380, 381–382
  değerlendirilmesi, 380
  iletim, 388–390, *389f*, 389, *390f*
  sağır kişilerde, 392–393
  transkortikal duyu, 385, *386f*
  Wernicke, 382–388
Afinite, 92, 93
Agonist, 95
Agorafobi, 467
Agouti-ilişkili peptid (AGRP), 321, *329t*
Agramatizm, 381
Ağır dalga uykusu, *215f*, 215
  bozuklukları, 220–221
  egzersiz ve, 223
  fonksiyonları, 222–223
  karakteristikleri, *216t*
  nöralkontrolü, 230–232
  ve öğrenme, 225, *225f*
Ağız hissi, 203
Ahlaki değer yargısı, vmPFC ve 285–287, *287f*
AIDS demans karmaşası (ADC), 438
Akamodasyon, 150
Akamprozat, 506
Akciğere hava verme, 91
Akinetopsia,170
Akmadde, *68f*, 68
  omurilik, *79f*
Akort eğrileri, 185, *186f*
Akral yalama dermatitisi, 472
Aksiyon Potansiyeli, 26, *38f*
  iletimi, 42-44, *43f*
  iyon akımı suresince, *42f*
  tanımlanışı, 40-42
Aksiyon potansiyeli, 37
Aksoaksonik sinapslar, 45, *46f*, 52–53, *53f*
Aksodendrit sinapsları, 45, 46, *46f*, *122f*
Akson, 26, *27f*, *28f*, *32f*, 34–35
  elektrik potansiyeli, 36–40, *38f*
  cortex, 67
  korpus kallosum içinde, *72f*
Aksonsuz hücreler, 150, *152f*
Aksoplazmik taşıma, 29, 30
Aksosomatik sinapslar, 45, *46f*
Aktivasyonal etkiler (hormonal), 246, 258-259
Akut anterior poliomyelit, 437
Aldosteron, 307
Aleksi-agrafisiz, 397
Alfa aktivitesi, 214, *215f*
Algısal öğrenme, 337, *340f*
  mekanizmaları, 349–351
  tarifi, 349
Alın (frontal) lobu, 69, *70f*
Alkol
  bağımlılık yapıcı madde olarak, 491, *491t*, *502f*
  etkileri, 500
  farmakolojik etkileri, 500-501
  fetüs gelişimi üzerine etkileri, 420
  kötüye kullanımının tedavisi, 501, 506, *506f*
  kullanımındaki genetik faktörler, 503
  kullanımının sonuçları, 500
  yoksunluk etkileri,501
Allyglisin, 107, *112t*
Alman kızamığı, fetal gelişimde etkileri, 420
Alt orta hipotalamus (VMH), 266, *267f*, *268f*
Alzheimer hastalığı,430
  araştırmaları, 433
  fizyolojik etkileri, *431f*
  genetik risk faktörleri, 432-433
  mikroskopik özellikleri, 430-432, *413f*
  tedavisi, 433-434
Amanita muskaria, 101, *101f*
Amerikan İşaret Dili (ASL), 392-393
Amfetamin, 103, 112t, 445, *491t*
  kötüye kullanımı, 497-498
Amfibi, evrimi,12
Amigdala, 73, 102
  beyin bağlantılarında, *278f*, *279f*
  emosyonel tanımadaki rolü, 291 duygusal korkudaki rolü, 277–281, *281f*, *284f*, 287
  öğrenmedeki rolü, 352–353
  ve depresyonda, 461
  ve prenatal streste, *486f*
  ve TSSB'de, 488, *488f*
Amigdaloid kompleks, 277
Amiloid plak, 430
Amino asit nörotransmiterleri, 106-108
Amnezi, 337
  anterograd, 358-361,363
  retrograd, 358
AMPA reseptörleri, 108, 345, *346f*
AMPA, *112t*
Amplitüd, 179, *179f*, 180 Genlik
AMPT, 103, *112t*
Ampulla, 193
Amusia, 188–190
Amyotrophic lateral sklerosis (ALS), 434-435
  gen terapisi için, 435, *435f*
Anabolik davranışı, 269–270
  hormonal kontrol, 270–271
  sinirsel kontrol, 271
Anandamit, 110
  analogları, 502
Anapsidler, 12
Androjen, 247–248, *250t*
  organizasyonel etkileri, 255, *255f*
Androjen duyarsızlık sendromu, 248, 261
Androstenedione, 250
Animizm, 2
Anjiyom, *412t*
Anjiyotensin, 109, 307
Anjiyotensinojen, 307
Anksiyete bozuklukları, 467
  ve beyin, 468
  kalıtımsal yönü, 468
  5–HTT promoter ve, *469f*
Anksiyolitikler, 107
Anlamlı sözcükler, 380
Anomi, 381, 382
Anomik afazi, 390–392, *396f*
Anoreksiya nervoza, 330
  çalışmaları, 330–331
  insidansı, 330
  olası sebepleri, 330–332
  tedavisi, 332–333
Anozmi, 202
Ansefalit, 437
Antagonist, 95
Anterior hipofizbezi, 75, *76f*
Anterior intraparietal bölge, *174t*
Anterior, 58, *58f*
Anterograd amnezi, 358, *359f*, 364
  anatomisi, 363
  çalışmaları, 360
  öğrenme yeteneklerinin idaresi bakımından, 360–361
  sebepleri, 359
Anterograd etkiedeme, 123, *124f*, *125t*
Anterograd, tanımı, 29
Antijenler, 123, 489
Antikorlar, 123, 489
Anti-müllerian hormonu, 247
Antisense oligonukleotit, *141t*, 142
Anyon, 39
AP5(2 amino-δ-fosfonopentanoat), 106, *112t*, 344
Apolipoprotein E (ApoE), 432
Apomorfin, *96f*, *112t*
Apoptoz, 65, 425
Ara sıra/düzensiz hasralık, 424
Araçsal (operant) koşullanma İletimi
  aksiyon potansiyeli, 42–44, *43f*
  saltatory, 43, *44f*
Araçsal (operant) koşullanma, 339
  basal ganglia ve 353–355

nöral modeli, *340f*
pekiştirme ve, 355–358
Araknoid asit, 110
Araknoid membrane, 60, *61f*, *81f*
omurilikte, *79f*
Araknoid trabekulae, 60, *61f*
Araştırma
hayvanlar ve etik ilkeler, 16–18
hedefleri, 6–7
nörobilimde, 6–7simirbilimde
özel durumlardan genelleme, 175
Araştırma metodları
deneysel ablasyon, 117–128
genetikmetotlar, 140–143
histolojikmetotlar, 121–122
nörokimyasal metotlar, 137–140
nörosimulasyon, 128–136
Aripiprazole, 454
Arkabeyin, 63, *64f*, 64, *64t*, 78
anatomisi, 78
Arkabeyin, *78*
Artikülasyon, zorlukları, 381, 382
Aseteminofen, 110
Asetat,100
Asetik asit, 100
Asetil koenzim A (Asetyl-CoA),100
Asetilkolin (ACh), 48, 50, *96f*, 99,137
biyosentezi, *100f*
işlevi, 99-100
kimyası, 100
reseptörler için, 101
uyanıklık durumunda, 227,228
ve uyku-uyanıklık döngüsü, *228f*
yıkılımı, *101f*
Asetilkolinesteraz (AChE), 50, 100, *101f*
Asimetrik bölme, 65
Aspartame, 205
Asperger bozukluk, 477, 480
Astroglia, 30
Astrositler, 30
yapısı ve lokasyonu, *31f*
Astrositom, *412t*
Aşırı iştah, 477, 493–494, *494f*, 508
Atardamar stenti, 418, *419f*
Ateroskleroz ik plak, *417f*, 418, *418f*
Ateşleme, 45
Atlantik yunusu, uyku habiti, 222, *222f*
Atriyal baro reseptörleri, 308
Atropine, *96f*, 99, 101, *112t*
Aura, 413
Ayna nöronlar, 385, *385f*, *392f*
Ayrık beyin operasyonu, 4, 5
Ayrık Korteks, *69f*, 196
ve sigara içme, 499–500, *500f*

Bağımlılık, 490
aracıları, *491t*
ayrıca bkz. Madde kötüye kullanımı
tarihçesi, 491
Bağımsız sinir uçları, 195
Bağışıklık tepkileri, stres ve 488–489
Bağlanma yeri, 45
Bağlanı alanları, 69, *70f*
Baklofen, 108
Balint sendromu,116
Barbitüratlar, 107, 108, *491t*
Bariatrik cerrahi, 326, *326f*
Baykuş kelebeği, *11f*
Bazal çekirdekler, 278
Bazal ganglion, 64, 78–74, *74f*, 102
bağlantıları, *355f*, *428f*
ve öğrenme, 353–355
Bazller hücresi, 180, *181f*, *182f*
Beden duyguları, 194
Beklenti anksiyetesi, 467
Belladonna alkaloids, 101
Bellek, 20
Bellek, 337
deklaratif vs. deklaratif olmayan, 224, 361–363
epizodik vs. semantik, 365–365
hipokampal dahil olması, 363–365,*365f*, 370–372
hippokampal nörojenesiz ve, 372–373
kelimeleri, 390–392
tekrar işlemlenmesi, 371–372
uzaysal, 366–367, *370f*
uzun vs. kısa süreli, 360
Bening tümör, 411
Benzodiazepinler, 107, 108, *112t*, 469, *491t*
Beta aktivitesi, 214, *215f*
Beyin lezyonları, 117
Beyin epitizi tümörü, *412t*
Beyin kıvrımı girintisi, *77f*, 78, 103
Beyin sapı, 64, *64f*, *64t*, 76, *77f*
ve yeme davranışı, 318–319
Beyin yarımküreleri, 4, 67, 72
Beyin zarı alt bölgesi, 67
Beyin, *61f*
anatomisi, *9f*, *62f*, 67–80, *69f*, *70f*
besin reseptörleri, *314f*
bilgisayar modelleri, 22–23
Bkz. beynin spesifik bölümlerinin isimleri
canlı içindeki çalışmalar, 125–127
dejeneratif bozukluklar, 423–437
duyusal fonksiyonlar, 8–9, *69f*
enfeksiyöz hastalıklar, 437–439
evrimi, 14–15
gelişim, 66–67
kayıt aktivitesi, 131–133
kesit bakışı, *59f*
kesiti, *68f*
nörojenez, 463–464
özellikleri 60
stres etkileri, 485–487
tarihsel bakış, 7
ve bozuklukların gelişimi, 420–423
ve seksüel davranış, 264–267, *265f*
ve yeme davranışı, 318–322, *320f*, *321f*
yarımküre, 3–4hemisfer
Beyin-içi administrasyon, 91
Bigrams, 402
Bikukulin, 107, *112t*
Bilgisayarlar, fonksiyonları, 22–23
Bilgisayarlı tomografi (CT), *126f*, 126, *129t*
Bilinç, 3
alterasyonu, 3
psikolojik yaklaşım, 5
Bilişsel nörobilim, 19
Bilişselsemptomlar, 444, *444t*
Bipedalism, 14
Biyolojik psikoloji. *Bkz* Davranışsal sinirbilim
Biyolojik saat, 236
doğası, 238–240
süperkiyazmatik çekirdek (SCN), 236–238
Biyopsikoloji. *Bkz* Davranışsal sinirbilim
Boşalma, 253
Boşluk, ses saptamasında, 186–187, *188f*
Botulinum toksin, *96*, 100, *112t*
Boutons. *Bkz* Terminal düğmeler
Boyun omuru, *78f*, 79
Böbreküstü bezleri (adrenal bezler), 104
ve savaş -ya da- kaç, 483–484,*484f*
Bölümleme, 121
Bregma, 119
Broca afazisi, 380, 381–382, *396f*
Broca alanı, *9f*, 380–381, *381f*, *386f*, *392f*, 401, 403
Bruce etkisi, 256
Bulaşıcı hastalıklar
Beyin etkileri , 437–439
stres ve, 488–489
Bulaşıcı spongioform ensefalopati (TSE), 423
çeşitleri, 424–425
tedavisi, 425, *425f*
Bulimia nervoza (yeme bozukluğu), 320
Bupernorfin, 504
Bupropriyon, 505, *506f*
Büyüklük, delüzyon, 444
Büyüme hormonu, 75

Cajal-Retzius (C-R) hücreleri, 65
Caki-Kil, 346
CART peptidleri, 322, *322t*
Cezalandırıcı uyaranlar, 339
Cinsel dismorfik çekirdek (SDN), 264
Cinsel dismorfik davranış, 245
Cinsel gelişimi, 245–246, 272–273
dış genital, 249
gonadları, 246–247
hormonal kontrolü, *249f*
iç genital, 247–248
olgunlaşma, 249–251
Cinsel kimlik*246f*, 246
Cinsel organ, 249, *249f*
Cinsel organlar, 246
dış genital, 249
gonadlar, 246–247
iç, 247–248, *247f*
Cinsel oryantasyon, 259–261
beynin rolü, 261–262
kalıtım ve, 262–263
Cinsiyet kromozomu, 245–246
Clarinet, 186, *187f*
Clostridjium botulinum,100
CoA, 100
Coolidge etkisi, 253
Copakson, 436
Creutzfeldt-Jakob hastalığı, 223, 424, *424f*
CT scan, *126f*
deneysel olarak oluşturulan, 117–119
geri dönüşümü olan, 119
Çabuk yorulma, tanımı, 54
Çalışma, ipuçları, 21
Çekicilik, 254
Çekiç kemik, 179, *180f*, *182f*
Çekirdek accumbens, (NAC), 102, *356f*, 356, 357, *490f*
Çekirdek, 29, *29f*, 73
Çift bağ, 267–268
Çikolata, 502
Çinli karakterler, 400
Çizgili beyin zarı, 153, *164f*, *174t*
anatomisi, 158, *158f*
fonksiyonu, 158–161
organizasyonu, 161–162, *161f*
Çocukluk çağı dizintegratif bozukluğu, 478
Çözünebilinir gazlar, nörotransmiter, 111

Damarı tıkayan pıhtı, 416, *417f*
Davranış sinirbilimci, 19
Davranışsal defeminizasyon, 255
Davranışsal maskulinizasyon,255
Davranışsal sinirbilim, 2-3
araştırması, 10
araştırması, 6-7
biyolojik kökenler, 7-9
doğası, 10
kariyerler,18-20
profesörleri, 7-8
taşıyıcı 18-20
yetki alanı, 18-19

Defeminizasyon, 255
Defemünize etkisi, 247
Defter hücreleri, 180
Deklaratif olmayan hafıza, 224, 361, 362
  görevleri, *363t*
Deklaratif hafıza, 224, 361, 362
  görevler, *363t*
Deli dana hastalığı (DDH), 223, 423–424, *424f*
Deli dana hastalığı, 423
Delta aktivitesi, *215f*, 215
Delüzyon, 444
Demans, 430
Dendritik omurga, *30f*, 46, *47f*, *347f*
Dendritik Spike, 344, 345
Dendritler, 26, *27f*, *28f*, *30f*, 34
  korteksde, 67
Deneyde kesilen parçayı renklendirme, 129
Deneysel ablasyon, 9, 117
  metodları, 117–128
Deneysel alerjik ensephalitis (EAE), 435
Denge, 82
Dentat girus, 342
  Nörojenez, 463–464
Deoksiribonukleik asit (DNA), 29
Depolama bozuklukları, 422
Depolarizasyon (EPSP), 37, 99
Deprenil, 104, *104f*, *112t*, 113, 427
Depresyon, 455, 456
  Beyin rolünde, 461, *462f*
  monoamin hipotezi ve, 460–461
  nörojenez ve, 463–464
  stres ve, *462f*
Deri altı ilâhabı (SC), 90
Deri, anatomisi, 195
Derin beyin uyarımı, 457, 459, *459f*, 472
Derin serebellar çekirdeği, 78
Deserebrasyon, 319, *319f*
Desinkroni, 214, *215f*
Desmoteplaz, (DSPA), 418, *418f*
Detektor, 303
Dev mürekkepbalığı, sinir sisteminin, 36, *40f*, 41
Devamlılık, yetersizlik, 444
Devirsel AMP, 48
DISC1 gen, 445
Dışsal saç hücreleri, 181
Diasetilmorfin, 92, 109, *112t*
  etkileri, 94
Diensefalon, 63, *64f*, *64t*, 74, *74f*
  anatomisi, 74–76
Difüzyon tensor Görüntüleme (DTI), 72, 127, *127f*
Difüzyon tensor Görüntüleme, 72
Difüzyon, 38
Dikiş, 119
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluk (DEHB), 481, *481f*
  olası sebepleri, 482–483
  sıklık, 482
  teşhisi, 482
Dikkat eksiklikleri, 444
Dikkatsizlik, belirtileri, 482
Dikronik ikizler, 449, *450f*
Dil
  anlam, 386–387
  ayrıca bkz. Sözlü iletişim
  Dilbilgisi yeteneği, 381, *383f*
Dil altı siniri, *82f*
Dil ve yutak siniri, *82f*
Dil, *203f*
Dilaltı yönetimi, 90
Dini yönetmeler çalışması, 433
Dinlenme potansiyeli, 37
Direk agonist, 97
Direk disgrafi, 405, *407t*
Direk disleksi, 402, *407t*
Disfori, 93–94
Disgrafi, 404, *407f*
  ortografik, 405, *405f*
  fonolojik, 404–405, *405f*
Diskinezi, 427
Disleksi, *407f*
  direkt, 403
  fonolojik, 400, *401f*
  gelişimsel, 405–406
  sonradan edinilen, 399
  yüzeysel, 399, *401f*
Diviziyon, simetrik vs. asimetrik, 65
Diyabet, obezite ve *323f*
Diyaliz, 138
Diyapsid, 12
Diyazepam, 107
Diydrotestosteron,248
Dizigotik ikizler, 141
Doğal aynklanma, 10, 11
  örnekleri, *11f*
  ve evrim, 16
Doğum, 269
Dokunma duyusunda işlev yitimi, 198
Dokunma, hisseme, 195–196
Donepezil, 433
Dopamin, *96f*, 99, 102–104, *104f*
  reseptörler, 103
  ve Pekistireç, 355–356, *356f*
  ve şizofreni, 445–446, 451
  ve uyuşturucu bağımlılığı, 492, 499, *499f*
Dorsal akım, *164f*, 164, *350f*
  bileşenleri, *173f*
  fonksiyonu, 172, 349
Dorsal kök gangliyon, 81, *81f*
Dorsal kökler, *79f*, 79, *81f*
Dorsal lateral genikulet çekirdeği, (LGN), 152,
Dorsal lateral tegmental çekirdeğive korku, *279f*
Dorsal motor vagus çekirdeği ve korku, *279f*
Dorsal,58, *58f*
Dorsomedial hipotalamus çekirdeği (DMH), 237
Down sendromu, 422–423
Doygunluk, 148, 149, *149f*
Doyum
  adipoz dokusu, 317–318
  ciğer belirtileri , 316–317
  hipotalamik rolü, 321–323
  intestinal belirtileri, 315–316
  mide belirtileri, 315
Doz-tepki bükülmesi, 92, *93f*
Döllenme, 245
Dördüncü ventrikel, 62, *62f*, 64, *73f*
D-serine, 453
D-sikloserin, 453
Dualizm, 7
Duchenne kası, 292
Dura mater, 60, *61f*
  omurilik, *79f*, *81f*
Duyarlılaşırma, 92, 93
Duyarlılığını azalma, 54
Duygu durum bozuklukları, 455
Duygular
  bileşimi, 277–278
  geri bildirimi, 296–297
  hissi, 295–297
  iletilmesi, 288–294
  korku, 277–281
  nöral temel iletişimi, 290–294
  öfke, 281–287
  tanıma, 290–292, *291f*, *292f*
  ve ahlaki yargılama, 285–286
  yüz ifadeleri, 288–290
  zeka ve, 276, 298–299
Duygusal yüz paresisin, 292, 293, *293f*
Duyma, 82
  anatomisi, 179–182, *179f*, *180f*, *181f*, *182f*
  duyusal geçiş yolları, *184f*
  karmaşık seslerin algılanması, 188–191
  mekansal algılama, 187–188
  nörolojisi, 182–183
  perde algılama, 183–186
  tanıyı algılama, 186–187
Duyma. Bkz. İşitsel
Duyusal iletim, 148, *148f*
Duyusal ilişkili korteks, 69
Duyusal nöron, 25
Duyusal reseptörler, 147
Düşünce bozukluğu, 444
Düz duygusal tepki, 444
Düzeltici mekanizma, 303

Eardrum, 182*f*
Ebeveyn davranışı, 269
  anaık, 269–271
  paternal, 271–272
Edimsel koşullanma, 339
Efektör hücreleri, 183
Eferent akson, 81, *81f*
  iz sürmesi, 123–124, *124f*
Eksitatori postsinaptik potansiyel (EPSP), 49, *49f*, *51f*
Eksitotoksik lezyon, 118, *118f*, *129t*
Eksternal genitalia, 249, *249f*
Ekstrastriat korteks, 162, 163, *164f*, *350f*
  bölgeleri, *163f*
Ekstrastriat vücutalanı (EBA), 168, *168f*, 169, *174t*
Ekşilik, 201, 202, 203
Elekrostatik basınç, 38–39
Elektomiyogramı, (EMG), 214
Elekto-okulogram (EOG), 214
Elektrik şarjı, ölçümü, 37
Elektroensefalografi (EEG), 130, 131, 143
  uyku, 213, *215f*
Elektrokonvulsif terapi (ECT), 457–458, *458f*
Elektrolit, 38
Elektromanyetik spektrum, *148f*
Elektron mikroskopi, 122
Elektrot, 36
Embolus, 416, *417f*
Endojenoz opiyotları, 109
Endokannabinoidler, 109
  ve yeme, 321, 327–328
Endokrin bezi, 53
Endolimfe, *192f*, 193
Enkapsülasyon, 411
Enkefalinler, 109
Entegrasyon, açıklanmış, 51
Entorhinal formasyon, 342
Entrakranial kanula, *134f*
Entraserebral administrasyon, 91
Enurezis, 220
Enzim, 29, 30
Enzimatik etkisizleştirme, 50
Ependimoma, *412t*
Epidemiyoloji, 447
Epididymis, 247, *247f*
Epifiz bezi, 240
Epilepsi, 4, 107, 413
Epinefrin, 104, 277, 484
Epizodik hafıza, 365
Epizodik öğrenme, 341
Ergenlik, 249, *250t*
Eroin, 92, 109, *112t*, 496
  etkileri, 94

Eski hale dönme, maddeyi kötüye kullanımı, 494–496
Esrar, 91, 110, 321, 327, *491t*
  kullanımı, 501–503
Estradiol, 259, *250t*, 251, 252, 254, 266, 270
Estrateuraen, 257
Estrus döngüsü, 252
Eşleşmeyen protein (UCP), 325–326
Eşlik eden, 495
Etil alkol. Bkz. Alkol
Eustachian tüp, *180f*
Evladık edinme çalışmaları, 141–142
Evrim, 10, 12
  ve doğal ayıklanma, 15

Fagositoz, 30
Fallopian tüpleri, 247, *247f*
Fantom limb, 200
Fareler, zorlanması, 6
Farmakokinetik, 90
Faz
  tespiti, 186
  farklılıkları, 187
Faz dışında, 187
Felç, 416
  çeşitleri, 416
  etkileri, 57, 71
  insidansı 416
  önlenmesi, 418
  tedavisi, 417–419
Fenestration, 181
Fenfluramin, 105, *112t*, 327f
Fenilketonurya (PKU), 421–422
Feromonlar, 255–256
Fiiller, 391–392, *392f*
Fiksatif, 121
Fimbriae, 247, *247f*
Fizostigmin, 54, *96f*
Fizyolojik psikoloji. *Bkz. davranışın sinir bilimi*
Flip-flop döngüsü 230
  REM, 232–234, *233f*
  uyur gezer, *231f*, 231
Flumazenil, 469
Fluorogold, 124, 125, *129t*
Fluoxetine 105, *112t*, 469, 472
Fluvoksamine, *469f*, 472
Fobiler, 288
Fokus, epilepsi, 413
Folikül uyarıcı hormon (FSH), 250, *250t*, *251f*, 252
Fonetik okuma, 399
Fonksiyon kaybı, 426
Fonksiyon kelimeleri, 380
Fonksiyonel görüntüleme, 133
Fonksiyonel MRI (fMRI), 133, *134f*, *136f*
Fonolojik disgrafi, 404–405, *405f*, *407t*
Fonolojik disleksi, 400, *401f*, *407t*
Fonolojik okuma, *402f*
Fonsiyonalizm, 10
Fontanelle, 16
Forelimb, evrimi, *11f*
Formaldehyde, 121
Formalin, 121
Forniks, 73, *75f*
Fos Protein, 132, *132f*, *136f*, 278
Fotopigmentler, 151
Fotoreseptörler, 150, *152f*
  anatomisi, 151
  çeşitleri, *150t*
  fonksiyonu, 155–156
Fototerapi, 457, *465f*, 466
Fovea, 150
Frontal bölümler, 59
Fruktoz, 324

Fusiform girus, 400
Fusiform yüz alanı (FFA), 167, *174f*, 402, 480, *481f*
Fuzzarik asit, 104, *112t*
Fuziform korteks, 402

G proteinleri, 48
GABA (gamma-aminobutirik asit) 99, 107
GAD (glutamik asit dekarboksylase), 107
Galantamine, 433
Galvanik tepki, 8
Gamet, 245
Gangliyon hücresi, 150, 151
Gastrik bypass, 326, *326f*
Gece Korku nöbümü, 220
Gece terörleri, 220
Gecikmiş uyku faz sendromu, 239
Gecikmiş uyku faz sendromu, 239
Geçici reseptör potansiyel katyon kanalı, 182
Gelişimsel disleksi, 405–406
Gelişimsel prosopagnosi, 167
Gen, 29
Genelleme, 6, 10
Genetik araştırma metotları
  anti duyusal oligonukleotidler, 142
  Evladık edinme çalışmaları, 141–142
  hedeflenmiş mutasyon, 142
  ikiz araştırmaları, 140–141
Geri alımı, 50, *50f*
Geri çekilme belirtileri, 92, 93, 94, 493
Geri çekilme refleksi, 34–36, *35f*
Geri tepme fenomeni, 224
Gestagens, *251f*
Geürici akson,81, *81f*
  yolakları, 124-125
Girelin, (GH releasin), 312–313, *313f*, 326, 327, *329t*, 334
Girişim, eksikliği, 444
Girus, 67, *68f*
Glaniramer asetat, 436
Glia (glial cells), 30
  Korteks içinde, 67
  radial, 65
Glikojen, 309, *309f*
Glioblastoma multiform, *412t*
Gliserol, 309
Glisin, 99, 108, 453
Gliyom, *412t*, 413
  çeşitleri, *412t*
Globlar, 165
Globus pallidus internal divizyonu (GPi), 428
Globus pallidus, 73
  internal divizyonu, 428
Glukagon, 309, *309f*
Glukokortikoit, 484, 485
Glukoprivasyon, 314
Glukoz taşıyıcıları, 310
Glukoz, 309, *309f*, 313–314
Glutamat, 99, 106–107, 202, 417
Gonads, 246–247
Gondadotropik hormon (gonadotropin), 75, 250, *250t*, *251f*, 252
Gondadotropin-salgı hormonları (GnRH), 75, 250, *250t*, *251f*
Göğüs anjini, 116
Görme, 8, 82
  anatomisi, *164f*
  çizgili kortekste, 158–162
  görsel assosiyasyon korteksin rolü, 162–175
  gözlerdeki roller, 149–157
  ışık ve, 148–149
  merkez vs. periferal. *154f*
  primary yollar, *153f*

Görme. *Bkz.* vizyon
Görsel açı, *160f*
Görsel agnozi, 147, 166–167, 175
  sebebi, 167
Görsel bağlantı korteksi, *70f*, *164f*
  akışı, 164
  görme analizi, 162–164
  hareket algılamada, 169–171, *350f*
  renk algılamadz, 164–166
  şekil algılama, 166–169
  uzaysal bölge algılamada, 171–173
  ve öğrenme, 350–351
Görsel kelime-form alanı (VWFA), 400, 401, 402, 403, *403f*, *404f*, 406
Görsel korteks, 68, *69f*, *70f*, *153f*, 161,*161f*, *350f*
  bölgeleri, *174f*, *350f*
Gözler
  anatomisi, 149–151
  beyinle bağlantıları, 151–153
Gramer yeteneği, 381, *382f*
Grand mal, 413
Gri madde, *68f*, 68
  omurilikte, *79f*
Gustatory korteks, *204f*
Güç besleame, *317f*
Gülümseme, 292–293
Güzel avrat otu, 101
Güzel avrat otu, 101

Hacimsel susuzluk, 305, 306–308
Halisünasyon, 444
Hareket, algı
  hayvan çalışmalarında, 169–170
  insan çalışmalarında, 170–171
Havale, 413
Hayali yürler, 294
Hayvan araştırmaları
  etik yönleriyle birlikte, 16–18
  model, 54
Hayvan araştırmasında etik, 16–18
Haz yitimi, 444
Hebb kanunu, 339
Hedef hücreler, 58
Hedeflenmiş mutasyonlar, *141t*, 142
Hepatik portal damarı, 314, *314f*
Herpes simpleksvirüsü, 437
Hertz (Hz), 179
HIV, 438
Hiperkompleks Hücre, 158, 159
Hiperpolarizasyon (IPSP), 38, 99
Hipertansiyon, ve stres, *485f*
Hipertonik, 304, *305f*
Hipnoz, 299
Hipofiz adenoma, *412t*
Hipofiz bezi *73f*, *75f*, *76f*
  anterior ve posterior, 75
Hipofrontaliti, 451–452, *453f*
Hipoglesimi, 313
Hipokampus, 72, 73, *73f*, 102
  nörojenesiz, 66, 372–373
Hipokretin, 219
Hipotalamik hormonlar *251f*
Hipotalamus, *64f*, 64, *64t*, 74, *74f*, 75, *75f*
  dorsomedial çekirdeği (DMH), 237
  paraventrikülar çekirdeği, 240, 321
  ventromedial çekirdeği, 266, *267f*, *268f*
  vesindirim davranışı, 319–323, *322f*
Hipotonik, 304, *305f*
Hipovolemi, 304, *307f*
Hippokampal formasyon, 341–342, *342f*
  kortikal bağlantıları, 364*f*
  stres etkilerinde, 486
  ve bellek, *363t*, 363–365, *365f*, 366,370–372

ve navigasyonu, 367
yer hücrelerinde, 368–370
Histamin, uyanımada, 227, 229
Histolojik metotlar, 121–122
Homeostaz, 302
Hominids, 14
DNA of, *14f*
Homo erektus, 14
Homo neanderthalis, 14
Homo sapiens, 14
Hormon, 53
ayrıca bkz. spesifik çeşitleri
cinsel etkileri, 246
ve duygular, 277
Hue, 148, 149, *149f*
Huntingtin (htt), 430
Huntington hastalığı, 429–430
Hücre dışı sıvı, 39, 304
Hücre-içi sıvısı, 39, 304
Hücresel vücut pigmenti, 121, *122f*

İdaroxan, *96f*, 105, *112t*
İmmunositokimyasal metotlar, 123, 138, *138f*, *141f*
İndolaminler, 101, *102t*
İnferior frontal korteks, 349–350, *350f*
İnferior kollikuli, 76, *77f*
İnferior, açıklanmış, 58
İnfiltration, 411
İnkus, 179, *180f*, 180, *182f*
İnterleukin 4, 436
İnternal cinsel organlar, gelişimi, 247–248, *247f*
İnternöronlar, 25, 35
lokal, 25–26
rôle, 26
İnterstisyel sıvılar, 304
İpsilateral, 59
İris, 149, *149f*
Isı algısı, 196–197
Işık
kodlaması, 154–155
spektrum, *148f*
ve vizyon, 148–149
İç kulak, *180*, 180
İçki alışkanlığı,
regülasyonu, *303f*
Sıvı dengesi ve 304
Susamışlık ve 305–308
İçsel kil hücreleri, 181
İki gözle görme, 160
İki Üçlu Bozukluk, 456, 457Bipolar Bozukluk, Çift Kutuplu Bozukluk
İki uçlu hücre, 150, *152f*
İki uçlu nöron, 27, *27f*, 82 İki kutuplu nöron
İkinci haberci, 48
İkincil cinsiyet özellikleri, 249
İkiz araştırmaları, 140–141, *141f*
İktidarsızlık, teşhisi, 216
İlaçlar
administrasyon rotası, 90–91
aksiyon bölgeleri, 95–98
bağlamları, 97, *98f*
distribüsyonu, 91–92
etkililiği, 92–98
İnaktivasyonu ve salgısı, 92
toleransı, 93–94
İletim afazisi, 388–390, *389f*, 389, *390f*, *396t*
İlişkili öğrenme, 340
hayvan çalışmaları, 367–372
modeli, *360f*
İmitasyon ve duygular, 296–297, *297f*
İndirek agonist, 97
İndirek antagonist, 97
İnsan cinsellik davranışı
erkeklerde hormonların aktivasyon etkileri, 259
erkeklerde nöral kontrol, 264–266, *266f*
kadınlarda hormonların aktivasyon etkileri, 258
kadınlarda nöral kontrol, 266–267, *268f*
İnsertional plaklar, 182, *183f*
İnsomnia, 217–218
İnsülin benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1), 435
İnsülin, 309, *309f*, 310, 317, *329t*
İntihar, 456
İntramasküler (IM) enjeksiyon, 90
İntraparietal sulkus (IPS), 172
İntraperitoneal (IP) enjeksiyon, 90
İntraserebroventriküler (ICV) administrasyon, 91
İntravaskuler sıvısı, 304
İntravenor (IV) enjeksiyon, 90
İntromisyon, 253
İproniazid, 457
İpucu bağlantıları, 181–182, *183f*
İradeli yüzeysel felç, 292, *293f*
İsimler, hafızada, 391
İskemi, 416
İstemsiz tepki (UR), 338
İstemsiz uyarıcı (US), 338
İşaret dili, 392
İşitme asosiyasyon korteksi, *70f*, 190, 281
İşitme geçiş yolları, *184f*
İşitme korteksi, birincil, 68, *69f*, *70f*, 183, 189, *385f*, *386f*
İşitme siniri, *82f*
İşleyen (Çalışan) Bellek, 482
İyon kanalı, 41, *41f*, 96
nöroransmiter bağımlı, 49, *49f*
voltaj bağımlı, 42
İyon, 38
İyonotropik reseptörleri, 47, *48f*
İzotonik, 304

James-Lange teorisi, 295–296, *295f*
Japon dili, 400, *401f*

K Kompleksleri, 214, *215f*
Kafein, 111, *112t*
Kainatreseptörü, 106
Kainik asit, 107, *112t*, 118, 134–135
Kalkarine yarığı, 68, *69f*, 153 Kalkarin
Kalsiyum kanalları, 95–96
Kamuflaj, 11
Kana sembolleri, 400
Kanabis (esrar) Marijuana
Kanamalı felç, 416, *417f*
Kan-beyin bariyeri ve, 33, *33f*, 91
Kanji sembolleri, 400
Kannabinoid alıcıları, 110, *110f*
Kanula implantasyon, 134
Kapalı hafıza, 224, 362
Kapsaisin, 197
Kapsulotomi, 472
Karaciğer
fonksiyonu, 309, 310
kan akışı, 314, *314f*
ve tokluk, 316–317
Karadul örümcek zehiri, *96f*, 100, *112t*
Karanlık, kodlaması, 154–155
Karatoid endarterektomi, 143–144, 418
Karbamazepin, 460
Kare dalga şebekesi, *160f*
Karıncık bölgesi, 64
Karıncık, 60, 61
Karmaşık kısmi felç, 413
Karsinomâ, metastatik, *412t*
Karşıt işlem kodlaması, 157
Kartezyen ikilemesi, 7
Kastrasyon, 259
Katapleksi, 218
Katekolaminler, 101, 102, *102t*
Katiyon,39
Kauda ekina, *61f*, 79
Kaudal blok, 79
Kaudal intraparietal alan, *174t*
Kaudal parietal disparity bölge, *174t*
Kaudal, 58, *58f*
Kaudat çekirdeği, 73, 102, 354
Kedi ailesi, tat reseptörleri, 202, 203
Kekeleme, 394–395
tedavisi, *395f*
Kelime tanıma, *402f*
Kemikcik, 179, *180f*, 180
Kesit düzeyi, 59
ket vurma, 85, *86f*
ket vurucu postsinaptik potansiyel (IPSP), 49, *49f*, *51f*
Ketamin, 451, *491t*
Ketogenic diet, 416
Ketones, 416
Kırmızı çekirdek, *77f*, 78
Kırmızı-yeşil hücreler, 157, *157f*
Kısa süreli bellek, 360
Kısıtlıkla uyarılan hareket terapisi, *419f*, 419
Kilolu, açıklama, 323
Kindling, 439–440
Kinestezi, 194
Kiraniyal sinirleri, *61f*, 81, *82f*, *85t*
Kiraniyosakral sistem, 85
Kiresil menekşe, 122
Klasik koşullanma, 6, 278, 338
amigdala, ve, 352–353, *353f*
nöral model, *338f*
Klomipramin, 472
Klonik faz, 414
Klordiazepoksid, 107
Klorid iyonlar, 39
ve nörotransmiter-bağımlı iyon kanalları, 49
Klorpromazin, 104, *112t*
Koenzim A (CoA), 106
Kokain, 91, *96f*, 103, *112t*, 445, *491t*
aşı tedavisi, 504
kan konsantrasyonu, *92f*
kortikal etkileri, 495, *495f*
kötüye kullanımı, 497–498
Koku alma, bkz. olfaksiyon
Koku, 206
Koleksistokinin (CCK), 316, *329t*
Kolin asetiltransferez (ChAT), 100, 137
Kolin, 100
Kompetetif avantaj, 12
Kompetetif bağlayıcı, *98f*
Kompleks hücreler, 158, 159
Kompulsiyon, 469
türleri, 470
Konfabulasyon, 359, 374–375
Konik hücresel alt tabaka, 152, 164, *165f*
Konjenital adrenal hiperplazi (CAH), 260
Konjenital prosopagnozi, 167
Konjoktiv, 149, *149f*
Konlar, 150, *151*
fotosensiviti, *156f*
Konsolidasyon, 360
Kontralateral, 59
Kontrol, Delüzyonlar, 444
Konuşma
anlama, 382–392, *384f*
anlamı ve 386–387, *387f*
aynalı nöronlar ve 385, *385f*

ilgili beyin bölgeleri, *381f*
prodüksiyonu, 380–382
Konuşma yoksunluğu, 444
Korku
amigdala ve, 277–281
hayvan araştırmaları, 277–280
insan araştırmaları, 280–281
Kornea, 149, *149f*
Koroid pleksus, 62, *73f*
Korpus kallosum, 4, 5, 72, *73f*, *75f*
akson demeti, *72f*
korpus luteyum, 252
Korsakoff sendromu, 359, 374
Korteks. *Bkz.* Serebral Korteks
Korti organı, 160, *181f*
kortikotropin salgı hormonu (CRH), 484
Kortizol, 484
Kortizon
Koşullanma. Bkz. Klasik koşullanma;
Koşullu duygusal tepkiler, 278, 35
Koşullu tepki (ST), 279–280, 338
Koşullu uyarıcı (SU), 279–280, 338
Kör nokta, 150
Kötü huylu tümör, 411
Kribriform plaka, 206
Kromozomlar, 29
Kuduz hastalığı, 438
Kulak salyangozu çekirdeği, 183
Kulak salyangozu implantasyonu, 184, *185f*
Kulak salyangozu siniri, 182–183, 193
Kulak salyangozu, 179, *180f*, 180, *181f*, *182f*, *192f*
Kulak zarı, 179, *180f*
Kulak zarı, *182f*
Kulak, anatomisi, 179, *180f*
Kupula, *192f*, 193
Kurar, *96f*, 101, *112t*
Kuru, 424
Kutanoz duyu, 194, 195–196
uyaran, 194–195
Kutanoz reseptörleri, 195–198, *195f*
Kutuplaşma, 37
Kuyruk sokumu, *78f*

Labia, *247f*
Lamel, 151
Lamotrigine, 460
Latent kontent, 241
Lateral çekirdeği (LA), 278
Lateral ganliyonlu çekirdek (LGN), 74, *152f*, *153f*
dorsal, 151, *164f*
Lateral hipotalamus, ve korku, *279f*
Lateral intraparietal alan, *174f*
Lateral lemnisci, 183
Lateral oksipital kompleks (LOC), 167, *174f*
Lateral ventrikül, 61, *62f*, 64
ve şizofreni, *447f*, *447*
Lateral, *58f*, 59
Lateset yarık, 68, *69f*
L-DOPA, *96f*, 102, 103, *112t*, 113, 426
L-DOPA, *96f*, 102, 103, *112t*, 113, 426
Lee-Boot etkisi, 255
Lens, *149f*, 153
Leptin, *318f*, 318, 321–322, 325, *329t*, 334
Levorfanol, 109
Lewy body, 426
Lezyon çalışmaları, 117
Lezyon, açıklanmış, 117
Lityum, 107
Ligand, 45
Limbik korteks, *70f*, 72, 366
Limbik sistem, 64, 72, 72–73, *73f*
Lingual lipase, 203
Lipid neurotransmiterler, 109–110
Lipoprivasyon, 314
Lityum, 457, 459–460
Lizozomlar, 422
L-NAME, 110, *112t*
L-NAME, 110, *112t*
Lobotomi, prefrontal, 443, 474–475
Lokal inzanröonlar, 25–26
Lokus koeruleus, 105, 228
ve korku, *279f*
Lorazepam, 469
Lordoz, 254
LSD, 105, *112t*, 496
Lumbaris omurgası, *78f*, 79
Lutenis Hormonu (LH), 250, *250t*, *251f*, 251, 252, 258

Madde kötüye kullanımı, 477, 508
etkileri, 490
istenmesi ve nüksetmesi, 493–496
kahısalfaktörleri, 503–504
olumlu pekiştireç ve 491–492
olumsuz pekiştireç ve 492–493
reinstatement modeli 493–494, *494f*
sebepleri, 490
tedavisi, 504–506
Major depresif bozukluk (MDD), 456
Major duyusal bozukluk, 455
beyin anormalliklerinde, 460–463, *462f*, *463f*
biyolojik tedavisi, 457–460
kalıtımı, 456–457
monoamin hipotezi ve, 460–461
nörojenesis ve, 463–464
uyku yoksunluğu ve, 464–465
Makroelekrot, 130–131, *136f*
Mallard ördeği, uyku alışkanlığı, 222
Mamilları vücudu, 73, *75f*, *76f*
Mani, 455, 456
Manifest içerik, 241
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), *127*, *127f*, *129f*
fonksiyonel (fMRI), 133
Manyetoensefalografi, (MEG), 130, 131, *131f*, *136f*
Manyohücresel tabaka, 152, 164, *165f*
MAO (monoamin oksidaz) inhibitörleri, 113
Maskulinizasyon, 255
Maskulizin etkisi, 248
Massa intermedia, *62f*, *73f*, 74, *75f*
MC4 reseptör, 322, 324, 325, 328
MDMA, 105–106, *112t*
Medial amigdala, 264, *266f*, *268f*
Medial genikulat çekirdek, 74
Medial lemniscus, 198, *199f*
Medial preoptik alan (MPA), 264, *266f*, 271, 272
Medial superior temporal (MST) alan, 169, 170, *174f*, 351
Medial temporal (MT) alan, 169, *174f*, 351, 366
Medial, *58f*, 59
Median preoptik çekirdek 307
Medula oblongata, *64f*, 64, *73f*, *77f*, 78, 79
Medulablastom, *412t*
Meissner kan hücresi, *195f*, 195
Melanin konsantre hormon (MCH), 319–320, *329t*
Melanin, 252
Melanokortin-4 reseptörü (MC-4R), 322
Melanopsin, 237, *238f*
Melatonin, 240, *466f*, 466
Memantine, 433
Membran,28, 29, *30f*
Membrana potansiyeli, 36, 37–40
araşturması, *38f*
kontrolü, *40f*
Memeliler, evrimi, 13
Menenjiom, 411, *412t*, 413, *413f*
Menenjit, 438–439
Meninksler, 60, *61f*, *73f*
Menstrasyon, 252
Çift bağ, 267–268
Mentol, 197
Merkel diski, *195f*, 195, 196
Merkezi çekirdek (CE), 278
merkezi işitme sistemi, 183
merkezi sinir sistemi (CNS), 26, 60
anatomisi, 67-80
gelişimi, 63-67
Merkezi sulkus, 68, *69f*
Merkezi tegmental alanı, 264
Metabolizma, 309
fazları, 310–311, *311f*
Metabotropik glutmat reseptörleri, 106
Metaboıropik reseptörleri, 48, *49f*
Metadon, 504
Metaforlar, değerlendirme, *389f*
Metamfetamin, 496
Metastatik kanser, *412t*
Metastaz, 411, 413
Metencsefalon, 63, *64f*, 64, *64t*
anatomisi, 78
Metilen mavisi, 121
Metilfenidat, 103, *112t*, 219, 482
Mevsimsel afektif bozukluk, 465, *465f*
Tedavi için, 466
Mevsimsel etkisi, 447
Mezencsefalon, 63, *64f*, 64, *64t*, 76
anatomisi, 76–78
Mezokortikal sistem, 102, *103t*
Mezolimbik sistem, 102, *103t*
Mide ve iştah, 312–313
Midsagittal plane, 59
Mikro elektrot, 36, 136, *136t*
Mikrodiyaliz, 138–139, *139f*, *141f*, 356
Mikroglia, 30, 31
Mikrometer, 30, 121
Mikrotom, 121, *121f*
Mikrotubul, 29, *29f*, *32f*, *47f*
Miyasteniya gravis, 25, 53–54, 100
Mitokondri, 29, *30f*, *32f*, *47f*
Mitral hücreleri, 207
Miyelensefalon, 63, *64f*, 64
anatomisi, 78
Miyelin kılıfı, 26, *27f*, *28f*, *29f*, 30, *32f*
Miyelin, *32f*
fonksiyonları, 44
Mizah, ve narkolepsi, *234f*
ghrelin ve 312–313
hipotalamik rolü, 319–321
metabolik belirti, 313–314
mide ve, 313
neuropeptit Y ve 320
oreksin ve 232
PYY ve *316f*
Modafinil, 219
Model, 8, 9
Monoamin hipotezi, 460–461
Monoamin oksidaz (MAO) 104, 113
fonksiyonu, *104f*
Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, 457
Monoaminler, *96f*, 101, 101–106
Monokrotonik ikizler, 449, *450f*
Monozigotik ikizler, 140, 449, *450f*
Morfin, 92, *112t*
doz-tepki eğrisi, *93f*
Morris su labirenti, 368, *369f*

Motor ilişkili korteks, *70f*, 71
Motor korteks, birincil, 68, *69f*, *70f*, *415f*
Motor nöron, 25, *81f*
Motor öğrenme, 339, *340f*
MPP+, 113
MPTP, 89, 113
Multiple skleroziş (MS), 31–32, 435–436, *435f*
Multipolar nöron, 27, *30f*
Muskarin reseptörleri, 101
Muskarin, *96f*, *112t*
Muskimol, 107, *112f*, 119, *129t*
Mutasyon, 11, 12
Müller sistemi, 247, *247f*
Müzik, algısı, 190–191

Nakledilen, nörotransmiter, 97
Nalokson, 109, *112t*, 504
Naltirekson, 501, 506, *506f*
Narkolepsi, 213, 218–219
  mizah ve, *234f*
Navigasyon, beyin aktivitesi süresince, 367
Neandertaller, 14
nefes alma, 91
Negatif belirti, 444, *444t*
Negatif geribildirim, 303
Negatif pekiştireç, 492–493
Neokorteks, 72
  ve bellek, 366
Neostigmin, 100, *112t*
Neostriatüm, 73, 102, 354
Neoten, 15, *15f*
Nicotiniana tabacum, 101
Nigrostriatal sistemi, 102, *103t*
Nikotin, 91, *96f*, 101, *112t*, 328, *491t*
  aşı tedavisi, 504
  etkileri, 498–499, *499f*
  kötüye kullanım tedavisi, 505
  kullanımı, 498–501
  ve şizofreni, 495, *497f*
Nikotinik reseptörleri, 101
Nissl maddesi, 121
Nistagmus, 192
Nitrik oksit (NO), 111
Nitrik oksit sentezi, 111, 346
Nitrogliserin, 116
NMDA reseptörleri, 106, *107f*, 343–345, *344f*, 372, 452
NMDA, *112t*
Nokturnal emisyon, 216
Nokturnal enurezis, 220
Nonkompetitif bağ, 97, *98f*
Noradrenalin, 104
Noraksis, 58, *58f*
Norepinefrin (NE), *96f*, 99, 104
  ve uyarılma, 227, 228, 277, 484
  ve uyku-uyanma döngüsü, *229f*
Norimoma, *412t*
Norofibril tangle, 430, 431
Norogliya, 30
Norojenez, 65, 463–464
  exercise and, *464f*
  learning and, *66f*, 66
Noroloji, 19
Noromanyetometre, 131
Noromodulator, 52
Noropeptit Y (NPY), 320, *329t*, 331
Norosekrotori hücresi, 75, *76f*
Nosiseptorler, 197
Nöbet bozuklukları, 413
  beyinc etkileri, *414t*, 415, *415f*
  çeşitleri, 413
  çocuklarda, 415
  sınıflandırmaları, *414t*
  tedavisi, 415–416
Nöbet cerrahisi, 439
Nöbet, 413
  ilerleyişi, 414
Nörokimyasal araştırma metotları
  beyin kimyasallarını ölçme, 138–140
  nöronları bulma, 136–137
  reseptörleri lokalize etme, 137–138
Nöron(lar), 25, *47f*
  arasındaki iletişim, 45–54, 66
  arasındaki sinaptik bağlantılar, *28f*
  fonksiyon tanımlama, 136–137
  ile iletişim, 34–35
  internal yapısı, 28–29, *30f*
  migrasyonu, 65–66
  yapısı, 26–28
Nöron aktivitesi
  kayıt tutma, 128–131
  stimülasyonu, 133–135, *136t*
Nöron bağlantılar, 128–125, *124f*
Nöron entegrasyon, 51, *51f*
Nöron tüpü, 63
Nörotransmiter-bağlı iyon kanalı, 47
Nörotransmiterler, 28
  amino asitler, 106–108
  asetilkolin, 99–101
  çeşitleri, 99
  çözünebilir gazlar, 111
  fonksiyonu, 34–35
  ilaçların etkileri, 96–98, *97f*
  lipidler, 109–110
  monoaminler, 101–106
  nucleosidler, 110–111
  peptidler, 108–109
  salınması, 46–47, *48f*, 95
Nucleus paragigantocellularis (nPCi), 265, *266f*
Nucleus reticularis pontis kaudalis, Ve korku, *279f*
Nukleosit transmiters, 110–111

Ob fare, 317, *317f*
Obezite
  açıklaması, 323
  insidansı, 323–324
  sebepleri, 328–325
  sonuçları, 322
  tedavisi, 326–328
Obicularis oculi, 292
Obsesif-kompulsif bozukluk (OCD), 330, 469
  beyin aktivitesi, 471
  genetik bileşeni, 471
  olası nedenleri, 470–472
  sıklığı, 470
  tedavisi, 471–473
Obsesyon, 469–470
Obstruktif inme, 416
OFF gangliyon hücreleri, 154, *155f*
Oksipital lob, 69, *70f*
Oksipitotemporal korteks, 406
Okitokin, 75, *251f*, 270
Okulomotor sinir, *82f*
Okuma
  çeşitleri, 399, *402f*
  kelime tanıma, *402f*, *403f*
  süreci, *400f*
Oleik asit, 309
Olfaksiyon, 68, 82
  amacı, 204–205
  anatomisi, 205–207, *207f*
  bilgi kodlanması, *208f*
  reseptörleri, 207
  spesifik koku algısı, 207–209
  uyarıcı için, 206
  ve beyin lateralizasyonu, 4–5
Olfaktor bulb, *206f*, 267, *208f*
  fonksiyonu, 82
  nörojenesis, 66
Olfaktor epitelyum, 206
Olfaktor glomeril, 207, *208f*
Olfaktor mukoza, *206f*
Olfaktor siniri, *82f*
Olgunlaşma, 249–251, *250t*
Oligodendrokit, 30, 31, *32f*, 33
Oligodendroksitoma, *412t*
Olumlu tutum,444, *444t*
Olümcül kalıtsal insomnia, 223, 424
Omur deliği, *78f*
Omurga kökü, 79
Omurga sinirleri, *79f*, 80, *85t*
Omurga yardımcı siniri, *82f*
Omurga, *61f*, *64f*, *64t*, *73f*, 78, 79
  kesiti, *81f*
  ventral görünümü, *79f*
Omurga, *78f*, 79, *79f*
Omurga, anatomisi, *78f*
Omurgalılar,evrimi, 12, *13f*
Omurilik sıvısı (CSF), 60, *61f*
  üretimi, 62
ON gangliyon hücreleri, 154, *155f*
On iki parmak bağırsağı, 313
Opiat, 78, 109, *112t*, *491t*
  bağımlılık tedavisi, 504
  kötüye kullanımı, 496–497
  reseptörleri, 109
Opsin, 151
Optik akımı, 170, 171
Optik disk, 150
Optik kiyazma, 75, *75f*, *153f*, 153, 154
Optik radyasyonu, 153
Optik siniri, *82f*, *149f*, *153*, *164f*
Oral yönetimi, 90
Oran kodlanması, 185–186
Oran yasası, 43, *44f*
Oran, ateşlenmesi, 43
Orbit(ler), 149
Orbitofrontal korteks, 284
Oreksijenler, 320
Oreksin, 219, 319, *329t*
  ve açlık, 232
  ve uyarılma, 227, 229, 230
  ve uyku uyanma döngüsü, *230f*, *231f*
Organik duyular, 194
organizasyonel etkiler (hormonel), 246
Organofosfatlar, 136–137
Orlistat, 327
Orta kulak, 179, *180f*, 180
Ortabeyin, 63, *64f*, 64, *64t*, *73f*, 76, *77f*
  anatomisi, 76–78
Ortaç parietal alan, *174f*
Ortegrafik disgrafi, 405, *405f*, *407t*
Oruç
  etkileri, 331, *331f*, *332f*
  çalışmaları, 330–331
Oryantasyon, algının, 158, *159f*
Osiloskop, 37
Ostrojenler, 250, *250t*, 251
Otistik bozukluk, 477
  anormal ilgi ve davranışlar, 478
  beyin natulumu, 479–480, *481f*
  dil gelişiminde, 478
  kalıtımı, 479
  maskülen ilgileri, 480
  olası sebepleri, 479–481
  sosyal imperman, 478
Otistik spektrum, 479
Otoimmün hastalıklar, 54
Otokonia, *193f*, 193
Otolitik membrane, *193f*

Otonom sinir sistemi, 83, *84f*, *85t*
ve duygular, *277*
Otoradyografi, 131, *132f*, *136f*, 137, *139f*, *141f*
Otoreseptörleri, 52
Ototopagnozi, 388
Oval pencere, 178, *180f*, *182f*
Ovarium Folikul, 252
Overler, 246, *247f*
Ovulasyon, 252, 258
Ozmometrik susuzluk, 305–306, *306f*
Ozmoreseptörler, 305, *305f*
Ozmoz, 305
Öfke
amaçları bakımından, 281–282
hayvan araştırmalarında, 282
nöral kontrolde, 282
vaka çalışmalarında, 283
ve serotonin, 282, 283
ve vmPFC, 283–285
Öfori, 93–94
Öğrenci, 149, *149f*
Öğrenme, 20, 337
ipuçları, 21
sinaptik plastisite, 341–348
uyku ve, 224–226
uzaysal algı ve, 367–368
Ölümcül alkol sendromu, 421, *421f*
Ön tavan bölgesi (VTA), 271, *356f*, 356, 357, 492
ve korku, *279f*
Önbeyin, 63, 64, *64f*, *64t*, 67
anatomi, 64–76
Örtülü zar, 180, *181f*
Öz- farkındalık, 3

P75 nörotrofin reseptörü, 432
Pakinian Korpuskülleri, 195, *195f*
Palmitik asit, 310
Panik Bozukluk, 467
kalıtsal bileşeni, 468
prevelansı, *468f*görülme sıklığı
Pantotenik asit, 100
Papil
deri, 195
dil, 202, *203f*
Parabrakiyal çekirdek, ve korku, *279f*
Parahippokampal bölge, (PPA), 168, 169, *174f*
Parahippokampal korteks, 363
Paralel işleyici, 23
Paralysis nöronları, 234
Parasempatik division, 83, *84f*, *85t*
Parasetamol, 110
Paraventikuler çekirdek, (PVN), 240, 321
Pariatel lob, 69, *70f*
Parietal erişim bölgesi, *174t*
Parjilin, 115
Parkin, 426, *427f*
Parkinson hastalığı, 74, 89, 102, 113, 139–140, 425
beyine etkileri, 425–426
gen tedavisi, 429, *429f*
ilaç tedavisi, 426
PET of, *139f*
stereotaksik tedavi, 427–429
Parlaklık, 148, 149, *149f*
Parsiyal agonist, 454, 455
Parsiyal nöbetler, 413, 414
Parvoselular tabaka, 152, 164, *165t*
Patern tanıma, işitmede, algı, 189
Paternal davranışı, nöral kontrolü, 271–272
PCP (Fensiklidin), 107, 451, *452f*, *491t*, 496
PCPA, *96f*, 105, *112t*
Pekiştireç sistem
dopaminerjik nöronlar ve, 355–356, *356f*
fonksiyonları, 357–358
Pekiştireçli uyarıcı, 339
nöral mekanizmaları, 492
Pelvik itilmesi, 255
Penis, *247f*
Pentylenetetrazole, 423
Peptit bağları, 58
Peptit YY3–36 (PYY), 316
Peptitler, 53, 99
lokalizasyonu, 137, *137f*
nörotransmiterler, 108–109
Percodan, 109
perde, 178, *179f*ses perdesi
algısı 183–184
oran kodlanması, 185–186
yer kodlanması, 184–185, *185f*
Perforant yolu, 342
Perhiz fazı, 310, *311f*
Periferal sinir sistemi (PNS), 26, 60, *60t*
anatomisi, 80–82
divizyonu, 82–85
Perirhinal korteks, 363
Peritoneal boşluk, 90
Periyakeduktal gri madde, *77f*, 77, 265, *268f*
ve korku, *279f*
Persekusyon, delüzyonu, 444
Petit mal nöbetleri, 415
PHA-L, 123, 124, *129t*
Pia Mater, 60, *61f*
onurilik, *79f*, *81f*
Pigment karışımı, Renk karışımından ayrışma, 156
Pikrotoksin, 107, 108, 423
Pima Hindüleri, 325
Pineal gövde, *77f*
Pinna, *180f*, 180
Pirifform ve entorhinal korteks, *206f*
Plasebo etkisi, 178, 209–210, *210f*
Plasebo, 94–95
Poligraf, 130–131, *131f*
Poliyomiyelit, akut anterior, 437
Ponlar, *64f*, 64, *64t*, *73f*, *77f*, 78, 79
Popülasyon eksisator postsinaptik potansiyel, 342
Porpoise, uyku alışkanlıkları, 222
Posterior dil alanı, 385, *386f*
Posterior hipofizbezi, 75, *76f*
Posterior parietal korteks, *172f*, *350f*
Posterior, 58, *58f*
Postganglİyonik nöron, 83, *84f*
Postrema alanı, 33, 319
Postsinaptik reseptör, 47, *47f*
Postsinaptik zar, 46, *46f*
çeşitleri, 49
etkileri, 51–52
son bulması, 50
Posttravmatik stres bozukluğu (PTSD), 487–488
Potansiyel, açıklaması, 36–37
Potasyum iyonları, 39
venörotransmiter-bağımlı iyon kanalları, 49
Pozitron emisyon tomografi, (PET), 133, *133f*, *136t*, *141f*
Prader-Willi sendrom, 302, 334
Prefrontal korteks, 71
pekiştireçile,357, 495
ve ahlaki yargı, 285–286, 495–496
ve alkolizm, 495, *496f*
ve hafıza, *365f*
ve PTSD, *488f*, 488
ve şizofreni, 451–454, *496f*
Prefrontal lobotomy, 443,474-475
Preganglİyonik nöron, 83, *84f*
Premotor korteks, 87
Preoptik nöronlar, 230, *231f*, 231–232
Presenilin, *432f*
Presinaptik inhibisyon, 52
Presinaptik modulasyon, 56
Presinaptik rahatlama, 52
Presinaptik zar, 46, *46f*
Primary cinsel özellikler, 249
Primary gustatori korteks, *204f*
Primary işitsel korteks, 68, *69f*, *70f*, 189, *385f*, *386f*
akışı, 183
Primary motor korteks, 68, *69f*, *70f*, *415f*
Primary somatosensor korteks, 68, *69f*, *70f*, 70
Primary visual korteks, 68, *69f*, *70f*, *153f*, *161f*, *350f*
bloblar ve çizgiler, 161, *161f*
Priyons, 424
aksiyon mekanizması, 424–425
Progenitor hücreler, 64, 65
Programlar, bilgisayar, 22
Projeksiyon fiber, 74
Projesteron, *251f*, 252, 254, 266, 270
Prolaktin, 75, *251f*, 270
Propriosepsiyon, 194
Proseptiviti, 254
Prosodi, 379, 393, *394f*
Afazi ve, 394
Prosopagnoziya, 167
çeşitleri, 167–168
Prostat, *247f*
Protanopya, 156
Protozom, 426
Prozak, 105
Pseudopodia, 30
Psikobiyoloji. *Bkz. Davranış sinir bilimi*
Psikofarmakoloji, 89
ilaç eylem alanları, 95–98
ilkeleri, 90–95
Psikomotor hız, 444
Putamen, 73, 102, 354
PYY peptit, *316f*, 316, 327, *329t*

Quadrigram, 402

Radyal glia, 65
Radyo frekansı RF lezyon, *118f*, 118, *129t*
Rafe çekirdekleri, 105, 229
Ranvier boğumu, 31, *32f*
Redüksiyon, 6, 10 İndirgeme
Refleks, 7
Refraktori periyod, 253
Refraktori, açıklaması, 42
Regülatör sistemler, 302, *303f* Düzenleyici Sistemler
bileşimleri, 305
Reinstatement model, 493–494, *494f*
Rekonsolidasyon, 371–372 tekrar işlememe
REM uykusu davranış bozukluğu, 220
REM uykusu, *215f*, 215, 215–216, *234f*, 241–242
bozukluklar, 218–220
flip-flop, 232–234, *233t*
fonksiyonları 223–224
kontrol, *235f*
nöral kontrolü, 232–235
özellikleri, *216t*
ve depresyon, 464–465, *464f*
ve öğrenme, 225, *225f*
Renin, 307
Renin-anjiotensin sistem, 307, *307f*

Renk
  doğal ve doğal olmayan, 165, *163t*
  hayvan çalışmalarında, 164–165
  insan çalışmalarında, 165–166
  özellikleri, 148, 149, *149f*
  trikromatik kodlanması, 155–156
  zıt işlem kodlanması, 157
Renk hassasiyet gangliyon hücreleri, 157, *157f*
Renk karışımı, 156
Renk körlüğü, 156
Renk sabitliği, 164
Reseptif afazi, 388
Reseptif saha, 154
Reseptivite, 254
Reseptör potansiyelleri, 148
Reseptörler
  aktivasyonu, 47–48
  çeşitleri, 47
  tanımlama, 137–138
  uyuşturucunun etkileri, 97
Reseptörönleyici, 97
Ret bozukluk, 478
Retiküler formasyon, 76, 77
Retiküler zar, 180
Retina, *149f*, 150, *238f*
  devresinin, *151f*
  gangliyon hücresi, 154, 155, 157, *157f*
Retinal uyumsuzluk, 160
Retinal, 151
Retinohipotalamik yolu, 237
Retrograd amnezi, 358, *359f*, 364–365
Retrograd etiketleme, 124, 125, *125f*, *129f*
Retrograd, açıklaması, 29
Retrorubral alan, 271
Rezerpin, *96f*, 103, *112t*, 460
Riluzole, 434
Rimonabant, *110*, *112t*, 328, 499, 505
Riskli davranış, serotonin ve, 282, *282f*
Ritalin, 103, 219
Rivastigmine, 433
Ro15-4513, 501, *501f*
Rod, 150, *150t*
  fotosensitivite, *156f*
Rodopsin, 152
Rostral chamber. *Bkz. ön beyin*
Rostral, 58, *58f*
Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), 326–327, *326f*
Rôle internöronlar, 26
Rubber el yanılması, 86, *86f*
Rubella, fetal gelişimindeki etkileri, 420
Ruffini Korpuskel, 194, 195, *195f*
Rüyalar
  içeriği, 241–242
  motor bileşimleri, 235
  narkolepsi, 218
  REM uykusunda, 215–216

Saç hücreleri, 189, *181f*, *192f*, *193f*
  iç ve dış, 181
  transdüksiyon aparatları, *183f*
Saf kelime körlüğü, 397
Saf kelime sağırlığı, 290–291, 378, 383–384, *384f*, *385f*, *396t*, 408 *saf*
Sağ alt boylamsal demet (ILF), 167, *168f*
Sağır insan, afazisi, 392–393
Sajital bölüm, 59
Sakal çıkması, androjen seviyeleri ve, 273
Sakkadik hareketi, 149
Sakral vertebrae, *78f*
Sakule, 192, *192f*, *193f*
Saldırganlık
  amaçları bakımından, 281–282
  hayvan araştırmalarında, 282
  insan araştırmalarında, 282–284
  nöral kontrolde, 282
  vaka çalışmalarında, 283
  ve serotonin, 282, 285
  vmPFC ve, 283–285
Salt aleksi, *396t*, 397–398, *397f*, *398f*, *399f*, *407f*
Saltatoru konduksiyon, 44, *44f*
  avantajları, 44
Sam lezyonları, 119
Sapan kemiği organı (VNO), 207, 256, *256f*, 258, 264
Saplantı, 121
Sarı-mavi hücreler, 157, *157f*
Sarı-mavi körlüğü, 156
Sarkosine, 453
Schwann hücreleri, *32f*, 32–33
Sekretaz, 431
Seksüel davranış
  hormonal kontrolü, 252–255
  insan. *Bkz. İnsan* cinsel davranışı
Selektif avantajı, 12
Semantik agrafi, 405, *407t*
Semantik bellek, 365
Semantik demans, 366, 388
Seminal veziküller, 247, *247f*
Sempatik divizyon, 83, *84f*, *85f*
  savaş veya kaç, 483–484
Sempatik sinir düğüm zinciri, 83
Sempatik sinir düğümü, 83
Sentez, 72
Serbest bölge, 46, *47f*
Serebelar korteks, 64, 78
Serebellum, 64, *64f*, *64t*, 78, *77f*, 78, *79f*
Serebral akromatopsi, 164, 165
Serebral akuduk, 61, *62f*, 64, *77f*
Serebral korteks, *64f*, 64, *64t*
  anatomisi, 67–72, *68f*, *70f*
Serebrelar pedunkül, *77f*, 78, 79
Serebrovasküler kazaları (CVA), darbeden kaynaklı
Serebrum, *64f*, 64, *64t*
Seri etkinlikler, açıklaması, 22
Seri reaksiyon zaman görevi, *361f*, 361
Serotonin taşıyıcı geni, 283, *284f*
Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri, (SNRI), 457, 461
Serotonin, (5–HT), *96f*, 105–106, 463
  ve anksiyete bozuklukları, 469
  ve depresyon, 460
  ve öfke, 282, 283
  ve risk alma, 282, *282f*
  ve uyarılma, 227, 228
  ve uyku uyanık döngüsü , *229f*
Sert zar, 60, *61f*
Ses
  dalgaları, *179f*
  lokalizasyonu, 186–187, *188f*
  niteliklerinin, 179
  tepkisi, *182f*, *190f*
Ses Şiddeti, 179, *179f*
Set noktası, 303
Sıcaklık sensörleri, 196
Sıklık, 179, *179f*, 180
Sıvı bölümler, 304, *304f*
Sibutramine, 327
Sildenafil, 111
Siliary kaslar, 150
Silium (silia), *181f*, *183f*
Simetrik ayrılma, 65
Simple hücre, 158
Simple paresiyle nöbetleri, 413
Simulatione hipotezi, 292
Sinapsids, 12
Sinapsis, 26, *27f*, *28f*, 35
  çeşitleri, *46f*, 52–53, *53f*
  yapısı, 45–46, *47f*
Sinaptik boşluk, 46, *47f*
Sinaptik esneklik
  uzun süreli potansiyeli, 341–345
  mekanizmaları, 345–348
Sinaptik keseciklер, 46, *47f*, 97
Sinaptik transmisyon, 45
  uyuşturucu etkileri, 96, *96f*
Sindirim davranışı, 302
  bozuklukları, 328–334
  içme, 302–308
  yeme, 309–329
  fizyolojik regulasyon, 302–303
Sine dalga siyah-beyaz çizgiler, 158, 159, *160f*
Singulat girus, *70f*, 72, *73f*
Singulotomi, 471, 474
Sinir bilimi, 19
  Kariyer için yeterlilik, 19–20
Sinir sistemi, 60, *60t*
  anatomisi, 60, *61f*
  bkz. ayrıca Merkezi sinir sistemi (CNS); çevre sinir sistemi (PNS)
  destekçi , 29–33
  erken investigasyonu of, 1–3
  gelişimi, 65, *65f*
  nöronları, 25–29
Sinirler, *28f*
  Uyarıların iletimi yoluyla, 9
Sinodont, 13
Sirkadian ritim, 236
  kontrolü, 238–239, *238f*
  ve depresyon, 464–465
Sirkumlokusyon, 391
Sistem değişkeni, 302
Sitokrom oksidaz (CO) kabarcıkları, 160, *160f*, 161, *161f*
Sitoplazma, 29, *29f*
Sitoskelet, 29, 30
Skala medya, 180, *181f*
Skala timpani, 180, *181f*
Skala vestibule, 180, *181f*
Sklera, 149, *149f*
Sklerotik plakalar, 435
Skrapi, 424
Skrotum, *247f*
Sodyum iyonları, 39
  ve nörotransmiter-bağımlı iyon kanalları, 49
Sodyum potasyum taşıyıcı, 40, *41f*
Sogurgan safhalı metabolizma, 310, *311f*
Soğuk sensörleri, 196
Sol inferior frontal korteks 406
Sol temporoparietal korteks, 400, 405, 406
Soma (hücre gövdesi), 26, *27f*, *28f*, *32f*
Somatik (fiziksel) sinir sistemi, 83, *85t*
Somatik his korteksi, primary, 68, *69f*, *70f*, 70
Somatik hislerin bağlanu korteksi, 69, *70f*, 70–71
Somatotropin, 75
Somatosensöri bilgi, 82
Somatosensöri yolları, 198, *199f*
Sonda, 418
Sosyal anksiyete bozukluk, 468
  Kahtsal bileşimi, 468
Sosyal fobi, 468
Soyun tükenmesi, 279, *281f*
Sözlü iletişim, 3, 378
  anlamı, 386–387
  konuşma üretimi, 380–382
  konuşmayı anlama, 382–389
  Lateralizasyon ve, 379
  metaforlar ve, *389f*
  okuma, 399–403
  yazma, 404–407

Sperm kanalları, 247, *247f*
Spesifik hücre enerjileri doktrini, 8, 9
Spesifik serotonin gerialımı inhibitörleri (SSRIs), 457, 461, 469, 472
Spesifik sinir enerjileri, 8, 9
Spinotalamik sistem, 198, *199f*
SQUID (Aşırı iletken kuantum (nicemsel) girişim aygıtı),131
Sry geni, 246
Status epilepsisi, 415
Stearik asit, 309
Steroids, 107
Sterotaksik ameliyatı, 118, 119, *121f, 129t*
Sterotaksik boyun omuru, 119, *120f*
Sterotaksik cihazı, 119, 120, *120f*
Sures
  anlamı, 483
  beyine etkileri, 485–487, *487f*
  fizyolojisi, 483–487
  hormonların, 483–485, *484f*
  travma sonrası sures, 487–488
  uzun süreli etkileri, 485
  ve depresyon, *462f*
  ve enfeksiyon, 488–489, *489f*
  ve hipertansiyon, *485f*
  ve yara iyileşmesi, 485, *485f*
Stria terminalisin bed nucleusu (STBN), 264
Striknin, 108, *112t*
Subaraknoid boşluğu, 60, *61f*, *79f*, *81f*
Subfornikal organ (SO), 307, *308f*
Subgenual ata singulat korteksi, 284, 458
  Mani ve depresyonda, 461, *462f*
Sublaterodorsal çekirdeği (SLD), 233
Subparaventrikülar alan (SPZ), 237
Sulkus, 67, *68f*
Superior kollikoni, 76, *77f*
Superior olivari kompleks183
Superior, açıklaması, 58
Superoksit dismutaz 1 (SOD1), 434
Susuzluk, 305
  geçişimsel, 305–306, *306f*
  hacimsel, 305, 306–308
Sürekli Mullerian kanal sendromu, 248
Sürüngenler, evrimi,12
Şartlı nakavt, 142
Şekil algısı, 166, *168f*
  hayvan araşırmaları, 166
  insan araşırmaları, 166–169
Şekli hareket ettiren, 171
Şizofreni, 444
  başlangıç yaşı, *450f*
  belirtileri, 444–445
  beyin anormallikleri, 449–454
  dopamin hipotezi, 445–446
  epidemiyolojikal çalışmalar, 447–449
  genetik bileşimi, 445
  ikiz araşırmaları, 449–450
  insidansı, 443
  prefrontal korteksin rolü ,452–454
  tanımlanmış, 443–444
  tedavisi, 452–454, *453f*
  ve bağımlılık davranışı, 495, *497f*
Takip hareketi, 149
Talamus, *64f*, 64, *73f*, 74, *74f*, *77f*, *164f*
  ventral posterior çekirdeği, 198, *199f*
  ventral posteromedial çekirdeği, *204f*, 204
Tam kelime okuma, 399, *402f*
Tarama Elektron Mikroskop, 122
Tat alma duyusu. Ayrıca bkz. Tat alma kalitesi
Tat tomurcukları, 202, *203f*
Tat, 201–202
tadar, typesof, 201
Tatlılık, 201, 202, 203
Tatma duyusu, 68, 82
  algılaması, 202–203
  anatomisi, 202–203
  nöral geciş yolları, 203–204, *204f*
  uyaranı, 201–202
Tau proteini, 431
Tay-Sachs hastalığı, 422
Tegmentum, *64f*, 64, *64t*, 76
Tegretol. Bkz. Karbamazepin
Tek bölge çekirdeği, 203, 319
Tek kutuplu nöron, 27, *27f*, *32f*, 82
Tek taraflı ihmal, 57, 85–87, *86f*
Tek ünite kaydı, 130
Tektum, *64f*, 64, 76
Temel frekans, 186
Temporal lob, 69, *70f*
Tentorium, *73f*
Terapetik içerik, 92
Terapistler, 12
Terminal düğmeler, *27f*, 28, *28f*, 35, *47f*, 52, *52f*
Terminaller, *Bkz.* Terminal düğmeler
Ters U-bükümü, *482f*
Testisler, 246, *247f*
Testosteron, 248, *250t*, 254
  aktivasyon etkileri, 259
  organizasyon etkileri , 255, *255f*
Teta etkisi, 214, *215f*
Tetanoz, 108
THC (tetrahidrocannibinol), 110, *112t*, 321
  farmalojik etkileri, 502, *502f*
Throrarik omuru, *78f*, 79
Tını, 179, *179f*
  algısı, 186
  analizi, 186–187
  ve elevasyonu, *189f*
Tırnak yeme, 472
Tirosin, 102
Tokluk mekanizması, 303
Toksik fonksiyon kazanımı, 426
Tolere etme, 92, 93, 493
Tonic-klonikнöbet, 413, 414
Tonik faz, 414
Tonotopik temsil, 183
Topikal ilaç uygulanması, 91
Torpedo (elektrik ışını), sinir sistemi, 47, 54
tPA, 417
Transdüksiyon, 148
Transfer fonksiyonları, 188
Transkortikal duyusal afazi, 385, *386f*, *396f*
Transkraniyal manyetik stimülasyon(TMS), *134f*, 135, *136t*, 457
Transnöronal izleme, 125, *129t*
Transorbital leukotom, 474
Trigeminal motor çekirdekçiği ve korku, *279f*
Trigliserider, 309
Trikotilomani, 472
Trikromatik kodlama, 155–156
Triptofan tüketme prosedürü, 460
Triptofan, 105
Troklea siniri, *82f*
TRP kanallar, aktiviteleri, *197t*
TRPA1 reseptör, 197, *197t*
TRPA1, 182
TRPM8 reseptör, 197, *197t*
TRPV1 reseptör, 197, *197t*
TRPV2 reseptör, *197t*
TRPV3 reseptör, *197t*
TRPV4 reseptör, *197t*
TSF Bakınız Bulaşıcı sinir hastalığı
Tuberomammilary çekirdek (TMN), 229
Turbinat kemikleri, *206f*
Turner sendromu, 248
Tuzlu, 201, 202, 203
Tümör ve 411, 439
  çeşitleri, 412–413, *412t*
Tümörler, 411
  etkileri, 412
Tüysüz deri, 195, 196
Ubikuitin, 426
UCP3, 326
Uç beyin, 63, *64f*, 64
  anatomisi, 64–74
Uçuş veya uçuş tepkisi, 483
Umamı, 201, 202
Urethra, *247f*
Uterus, *247f*
Utrikel, 192, *192f*, *193f*
Uyarı/heyecan eşiği, 38
Uyarıcı-tepki öğrenimi, 338, *340f*
Uyarılma, sinirsel kontrolü, 227–229
Uyku
  aşamaları, *215f*, *216t*
  bozuklukları, 217–221
  fizyolojisi, 226–230
  fonksiyonları, 221–226
  kimyasal kontrol, 226–227
  nöral kontrol, 230–235
  ve öğrenme, 224–226
  araşırma, 213–215
Uyku yoksunluğu, 222–223
  etkileri, 465, *465f*
Uyku yoksunluğu, 457
Uyku apnesi, 217
Uyku atağı, 218
Uyku bağlantılı yeme bozukluğu, 221
Uyku felci, 218
Uyku ilişkilenmesi, 214, *215f*
Uyum oranı, 140
Uyurgezer, 220
Uyurgezerlik, 220
Uyuşturucu etkisi, 89
Uyuşturucu kullanımı. *Bkz.* Madde kullanımı
Uyuturucu halüsinasyon, 218
Uzaklık, seçilen, *163f*
Uzamsal frekans, 158, 159–160, *160f*
  tepkileri, *162f*
Uzatma merkezi, 170
Uzaysal algı
  beyin lokasyonları, 172
  çalışmaları, 172–173
  ve öğrenme, 367–368
Uzaysal hafıza, 366–367, *370f*
Uzun süreli belleK, 360
Uzun süreli depresyon, (LTD), 348, 349
Uzun süreli potansiyelizasyon (LTP), 341, *343f*, *344f*
  AMPA reseptörlerin rolü *346f*
  CaM-KII rolü, 346
  çağrışımsal, 343, *343f*, *345f*
  indüksiyon of, 341–343, *342f*
  kimyası, *348f*
  ve hafıza, 372
NMDA reseptörlerin rolü, 343–345, 372
Uzun-dönemli arosiyatif potensiyelizasyon, 343, *343f*, *345f*
Üç boyutlu algılama yeteneği, 160
Üç halkalı antidepresanlar, 457
Üçlü çift sinir, *82f*
Üçüncü ventrikel, 61, *62f*, 64, *73f*, *75f*
Üreme davranışı, 245
Üreme döngüleri, kadın, 252
Üst kiyazmatik çekirdeği (SCN), 236–238, *237f*
  anatomisi, 237
  sirkadiyen ritimlerin kontrolü, 238–239, *238f*, *239f*
Üst ton, açıklama, 322
Üzengi kemiği, 179, *180f*, 180, *182f*
V5 alanı, 169, *170f*

Vajina, 247, *247f*
Vajus sinir uyarımı, 457, 459
Vajus siniri, 81, *82f*, 314
Vaka çalışması, 175
Valium, 107
Valproat, 460
Vampir yarasalar, 417–418
Vandenbergh etkisi, 256
Vanilloyitler, 197
Vareniklinin, 505, *506f*
Vazopressin, 75, *251f*, 270
  ve bellek, 366
Ventral akış, *164f*, 164, *350f*
  bileşimleri, *173f*
  fonksiyonu, 172, 349
Ventral intraparietal alan, *174f*
Ventral kökler, *79f*, 80, *81f*
Ventral, 58, *58f*
Ventriküler sistem, 60–62, *62f*
  gelişimi, 63
Ventrolateral çekirdek, 74
Ventrolateral ön optik bölge (vlPOA), 230, 287
Ventrolateral periyakeduktal gri sın (vlPAG), 233
Ventromedial prefrontal korteks (vmPFC), 279
  fonksiyonu, 283–287, *285f*, *287f*
Vestibule, *180f*, 180
Vestibüler gangliyon, 193
Vestibüler kesecikler, 191, *192f*
Vestibüler sinir, *192f*, *193f*, 193
Vestibüler sistem, 82
  anatomisi, 192–194
Viagra, 111
Vitamin A, 151
Vitamin D, 448–449
Vitreous humor, *149f*, 150
Voltaj kontrollü iyon kanalları, 42
Wernicke alanı, *381f*, 382, *385f*, *386f*
  fonksiyonu, 384–385
Wernicke tipi konuşma zorluğu, 382
  tanımlama, 382–383, *396t*
  ve kelime sağırlığı, 383–384
Whitten etkisi, 256
Wolffian sistemi, 247, *247f*
Ya hep ya hiç kuralı, 43
Yağlı asit, 309
Yapay seleksiyon, 11
Yapay, Açıklanmış, 22
Yardımcı bulbus olfaktorius, 256, *256f*
Yarık, 67, *68f*
Yarım daire kanalları, 192, *192f*, *193f*
Yarımküreler, beyin, 3–4, 67
  hemisferler fonksiyonları, 72
Yatak ıslatma (enuresis), 220
Yatay hücre, 150, *152f*
Yatay kesimler, 59
Yay çekirdekleri, 320
Yay fasikülleri, 388, *390f*
Yaygın anksiyete bozukluğu, 468
  kalıtımsal bileşimi, 468
Yaygın epilepsi, 413, 415
Yazma
  hastalıkları, 404–407
  yer alan beyin bölgeleri, 404
Yeme
  bağırsak belirtilerinin kesilmesi, 315–316
  ciğer belirtilerinin kesilmesi, 316–317
  çevresel belirtiler, 312
  metabolik belirtiler, 313–314
  metabolizma ve, 309–311
  mide belirtileri, 312–313
  mide belirtilerinin kesilmesi, 315
Yer kodlaması, 184–185
Yer hücreleri, 368–370
Yeşil renk körlüğü, 156
Yoğunluk, 179, *179f*, 180
  tespiti, 186
Yokluk nöbetleri, 415
Yuvarlak pencere, *180f*, 180, *182f*
Yüksek fruktozlu mısır şurubu, 324
Yüz motor çekirdekçiği ve korku, *279f*
Yüz siniri, *82f*
Yüzey disleksisi, 399, *401f*, *407t*
Yüzler, algısı, 166–167, *168f*, 169, *169f*
Zeitgeber, 236, 465–466
Zihin, içeriği, 7–8