

Öğrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi

Sevda DEMİRCİ,¹ Ertuğrul EŞEL²

ÖZET

İnsan ve hayvanlarda çevrenin davranışı değiştirme yollarından en önemlileri öğrenme ve hafızadır. Bu davranış değişikliklerinin amacı organizmanın değişen çevreye uyum sağlaması, bu şekilde organizmanın hayatını sürdürebilmesidir. Öğrenme çevre hakkında bilgi edinme sürecidir, hafızada ise bilgi kodlanmakta, depolanmakta ve daha sonra hatırlanmaktadır. Öğrenme ve hatırlama yeteneği insanın en önemli yetenekleri arasındadır ve insanlığın kültürel gelişiminin tek yoludur. Son yıllarda öğrenme ve hafızanın altında yatan biyolojik düzenekler giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Bu yazıda omurgasızlarda hafıza deposunun basit kapalı türleri, omurgalılarda ise daha karmaşık açık şekilleri gözden geçirilecek ve hafızanın bu iki türünü oluşturan hücresel ve moleküler düzenekler incelenecektir. Ayrıca, öğrenme ve hafızanın hücresel karşılıkları olan uzun süreli potansiyasyon ve nöral plastisite ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkilere de değinilecektir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5:239-248)

Anahtar sözcükler: Öğrenme, hafıza, uzun süreli potansiyasyon, nöral plastisite

The biological mechanisms of learning and memory, and their relationships with psychiatric disorders

ABSTRACT

In humans and animals, the most important mechanisms by which environment alter behaviour are learning and memory. The aim of these behavioural alterations is adaptation of the organism to changing environment, and maintaining the life. Learning is information obtaining process about the environment, while memory is the process by which knowledge is encoded, stored and later retrieved. The abilities of learning and recall are among the most important skills of the human beings, and the only way of the cultural development of humanity. In recent years, the biological mechanisms of learning and memory are receiving an ever-increasing attention from scientific quarters. In this article, simple implicit forms of the memory storage in invertebrates, and more complicated explicit forms in vertebrates will be reviewed, and cellular and molecular mechanisms underlying these two forms of memory will be assessed. Furthermore, the relationships between long term potentiation (LTP) and neural plasticity, which are cellular equivalents of learning and memory, and psychiatric disorders will be summarised. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2004; 5:239-248)

Key words: Learning, memory, long-term potentiation, neural plasticity

¹ Araş.Gör., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

² Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

Yazışma Adresi: Dr. Ertuğrul EŞEL, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

E-posta: ertugrulesel@hotmail.com

Davranış beyin bir işlevidir ve öğrenmeyle şekillenmektedir. Öğrenmenin beyin nasıl etkileyerek davranışı değiştirdiği, yeni bilginin nasıl kazanıldığı ve bir kere kazanıldıktan sonra nasıl korunduğu sorularının yanıtları son yıllarda giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır.

Öğrenme, doğumdan ölüme kadar normal insan davranışının gelişiminde olduğu kadar psikopatolojisinin oluşmasında ve sürdürülmesinde de rol oynayan bir yetidir. Nitekim psikoterapi yoluyla psikolojik bozuklukların düzeltilmesi de yeni ve daha uyumsal davranışların öğrenilmesi anlamına gelmektedir.

Hafızanın bilinen iki alt türü vardır. Kapalı (implisit ya da prosedürel) hafıza algılama ve motor ödevler içindir, bilinçdışıdır. Açık (eksplisit, epizodik ya da deklaratif) hafıza ise bilinçli, hatırlama gerektiren hafızadır. Kişi, yer, nesne ve olguları hatırlamak için gereklidir.

Öğrenme santral sinir sisteminde nörokimyasal değişikliklere neden olmaktadır. En basit öğrenme formları habitüasyon, sensitizasyon, klasik şartlanma ve operan şartlanmadır. Bu öğrenme biçimlerinin hepsi de duysal nörondaki nörokimyasal bir değişikliğin (eksitator nörotransmitter salınmasında azalma ya da artma) sonucudur.¹

Habitüasyon (Alışma)

Kapalı hafızanın en basit formu olan habitüasyonda, hayvan zararsız bir uyarının özelliklerini ve tekrarlayan uygulamalar sonucunda ona aldırış etmemeyi öğrenmektedir. Uyarın yinelenğinde, duysal nöronlarca oluşturulan monosinaptik uyarıcı potansiyeller giderek azalmaktadır. Sinaptik geçişteki bu azalmanın ise duysal nöronların presinaptik terminallerinden salınan nörotransmitter miktarındaki azalmaya bağlı olduğu bulunmuştur.²

Sensitizasyon (Duyarlılaşıma)

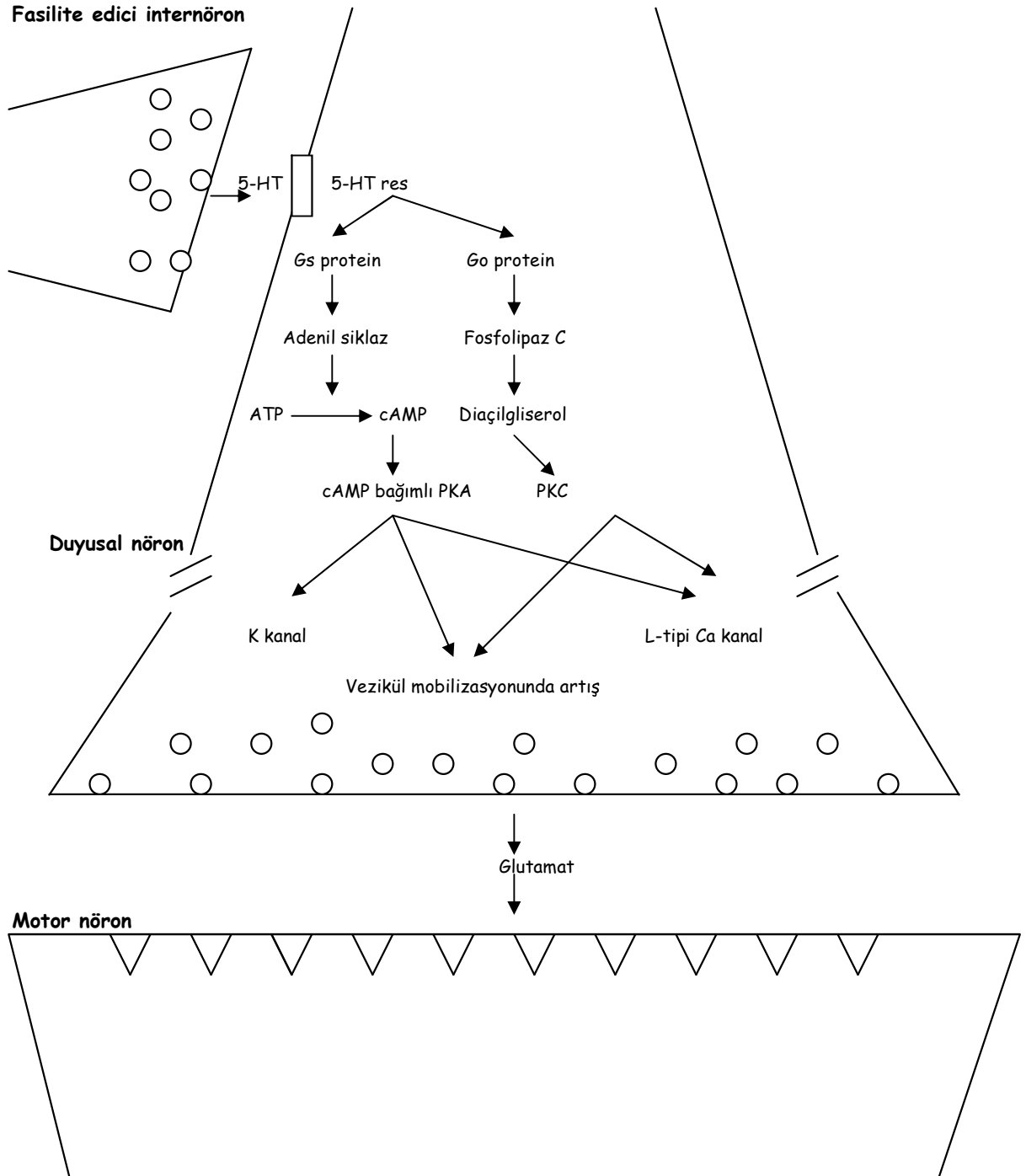
Sensitizasyonda habitüasyonun tersi biçimde, organizma zararlı bir uyarana maruz kaldığında hem o uyarana hem de zararsız başka uyarılara daha güçlü cevap vermeyi öğrenmektedir. Sensitizasyon heterosinaptik bir süreçtir.³ Sinaptik gücün artması zararlı uyarınla aktive olan modülatör internöronlarla tetiklenmektedir. Modülatör internöronlar duysal nöronların presinaptik terminalleri üzerinde akso-aksonik sinapslar oluşturmaktadır. Zararlı uyarın sonrası internöronlardan

serotonin ve diğer nörotransmitterler salınmaktadır. Bu nörotransmitterler presinaptik bölgedeki reseptörlerine bağlandıktan sonra gen ifadesini değiştirerek dakikalar süresince duysal nöronun terminallerinden transmitter salınışını artırmaktadır (Şekil 1). Tekrarlayan uyarınlar ise bağlantılarda günler süren güçlenmeye neden olmaktadır.⁴

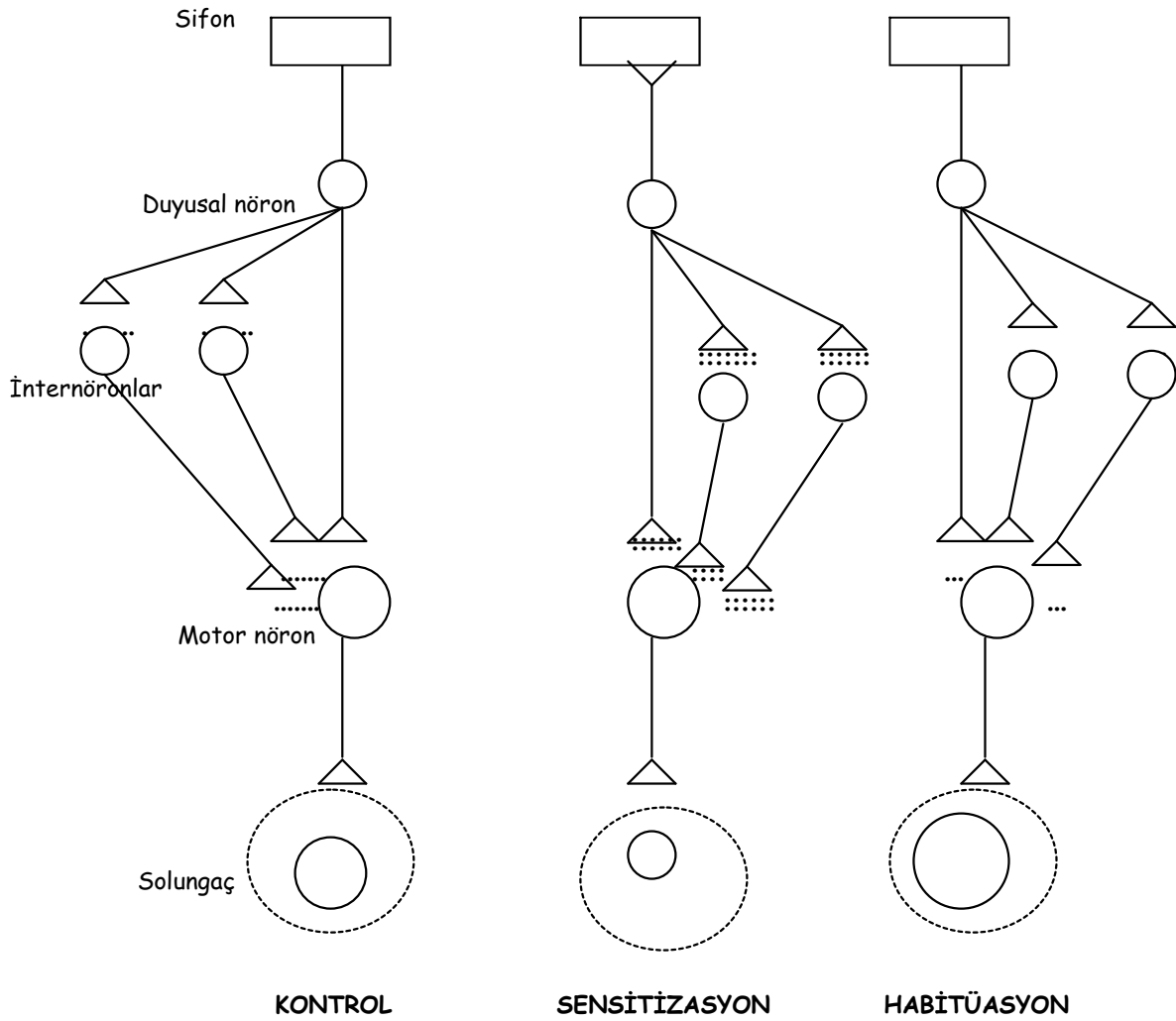
Klasik şartlanma

Klasik şartlanma sensitizasyondan daha karmaşık bir öğrenme türüdür. Bunda organizma bir tip uyarını diğeriyle eşleştirmeyi öğrenmektedir. İlk olarak Rus fizyolog ve psikolog Ivan Pavlov tarafından tanımlanmıştır. Davranışsal olarak nötral bir uyarın (şartlı uyarın) destekleyici bir uyarınla (şartsız uyarın) birlikte uygulandığında oluşmaktadır. Eğitimden önce hayvanda şartsız uyarın refleksi bir cevap oluşturur ancak şartlı uyarın oluşturmazken, ikisinin kritik arayla uygulanmasıyla yapılan eğitim sonrası, şartlı uyarın tek başına şartsız uyarının oluşturduğu refleksi cevabı oluşturabilmektedir.⁵

Şartlı uyarın ve şartsız uyarının kritik arayla duysal nöronu uyarması daha büyük sinaptik fasilitasyona neden olmaktadır. Klasik şartlanmaya özel olan bu duruma aktivite bağımlılığı denmektedir.⁶ Aktivite bağımlı fasilitasyonun presinaptik ve postsinaptik bileşenleri vardır. Şartlı uyarın yolağındaki aktivite her aksiyon potansiyelinde presinaptik duysal nörondan kalsiyum (Ca) akışına neden olmaktadır. Bu akış Ca-bağlayıcı protein olan kalmodulini aktive etmektedir. Aktive olmuş Ca/kalmodulin, adenil siklaza bağlanarak presinaptik bölgenin fasilite edici internöronlardan gelen serotonine olan cevabını ve cAMP üretimini artırmaktadır.⁷ Klasik şartlanmanın postsinaptik bileşeni ise duysal nörona retrograd bir sinyaldir. Artık eskiden sanıldığı gibi aksine, Aplysia gibi omurgasız hayvanlarda da klasik şartlanmanın postsinaptik bileşenlerinin var olduğu, bunun da omurgalılarda olduğu gibi NMDA'ya bağımlı uzun süreli potansiyasyon (USP-long term potentiation) sonucunda olduğu bilinmektedir.⁸ Aplysia'da solungaç çekilme refleksinde postsinaptik motor hücrenin glutamat için iki tip reseptörü vardır: non-NMDA ve NMDA tip reseptörler. Hücre zarı istirahat potansiyelinde NMDA tip reseptör kanalı Magnezyumla (Mg) kapalı durumda olduğundan normal şartlarda ve habitüasyon ve sensitizasyon durumlarında sadece non-NMDA tip reseptörler



Şekil 1. Kısa dönem sensitizasyon



Şekil 1. Habitüasyon ve sensitizasyonun şematik görünümü

aktive olmaktadır. Klasik şartlanmada ise şartlanmış ve şartlanmamış uyaran uygun şekilde eşleştiğinde, postsinaptik hücrenin depolarizasyonu Mg'u NMDA reseptöründen uzaklaştırmakta ve Ca hücre içine girmektedir. Ca geçişi, motor nöronda Ca bağımlı kinazları aktive etmekte, sonuçta duysal presinaptik membrana retrograd bir mesajcı gönderilmektedir. Bu da transmitter salınımını artırmaktadır.⁹

Operan Şartlanma

Organizma klasik şartlanmada iki farklı uyaran

arasındaki ilişkiyi öğrenirken, operan şartlanmada bir davranış ve onun karşılığı arasındaki ilişkiyi öğrenmektedir. Her ikisinin benzer nöral düzenekleri paylaştığı düşünülmektedir. Her ikisinde de zaman aralığı önemlidir.¹⁰

Sabahleyin duyduğumuz taze yapılmış kahvenin kokusu, ya da dış hekiminin bekleme odasındaki ses ve koku bize geçmiş olumlu ya da olumsuz deneyimlerimizi hatırlatır. Operan şartlanmada davranış, karşılığında aldığı ödül ya da cezaya göre öğrenilmektedir. Pozitif ve negatif pekiştirme davranışın

tekrarlanmasını kolaylaştırırken, davranışın karşılığında verilen ceza davranışın tekrarlanmasını zorlaştırmaktadır.¹ Operan şartlanmadaki öğrenme düzenekleri psikiyatride, özellikle davranış terapisinde kullanılmaktadır. Operan şartlanma sadece yüksek organizmalarda değil, omurgasız ve basit canlılarda da davranışı değiştiren bir hafıza türü olarak görülmektedir.¹¹

SENSİTİZASYON VE KLASİK ŞARTLANMADA UZUN SÜRELİ HAFIZA

Öğrenmenin çoğu türünde tekrarlayan eğitim kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüşmesine neden olmaktadır. Tekrarlayan eğitimin fizyolojik sonuçları en iyi sensitizasyon için çalışılmıştır. Aplysia'da tek bir eğitim dönemi dakikalar süren ve yeni protein sentezi gerektirmeyen kısa süreli sensitizasyona neden olurken, beş eğitim dönemi günler süren ve yeni protein sentezi gerektiren uzun süreli sensitizasyon oluşturmaktadır. Aralıklı eğitim ise haftalar süren sensitizasyon oluşturmaktadır.¹² İnsanlarda, epileptik nöbet veya kafa travması uzun süreli hafızayı etkilerken kısa süreli hafızayı etkilememektedir. Hayvan deneylerinde protein veya mRNA sentez inhibitörleri kullanıldığında uzun süreli hafıza seçici olarak bozulmaktadır.

Geçici kısa dönem hafızanın kalıcı uzun dönem hafızaya dönüşmesine yoğunlaştırma denmektedir.¹⁰ Uzun dönem kapalı hafızanın yoğunlaştırılmasında gen ekspresyonu, yeni protein sentezi ve sinaptik bağlantıların sayısının artmasından oluşan üç süreç vardır.

Solungaç çekilme refleksinin uzun dönem sensitizasyon çalışmaları, serotoninin tekrar tekrar uygulaması sonucunda Protein kinaz A'nın katalitik alt parçasının başka bir ikinci mesajcı kinazı aktive ettiğini göstermektedir. Bu kinaz hücre büyümesiyle ilişkili mitojen aktive protein kinaz'dır (MAPK). Her iki kinaz da daha sonra duyuşal nöronun çekirdeğine yer değiştirmektedir. Katalitik alt parça ise fosforile olarak CREB-1 (cAMP'ye cevap maddesini bağlayan protein) adı verilen transkripsiyon faktörünü aktive etmektedir.¹³ Bu aktivatör fosforile olduğunda CRE (cAMP'ye cevap maddesi) isminde bir maddeye bağlanmaktadır. MAPK aracılığıyla protein kinaz A'nın katalitik alt parçası CREB-2'nin inhibitör hareketini ortaya çıkarmaktadır. CREB-2 transkripsiyon baskılayıcısıdır.¹⁴ CREB-1'in ikinci ve daha önemli sonucu

yeni sinaptik bağlantıların oluşmasına neden olan gen uyarılmasıdır.

MEMELİLERDEKİ AÇIK HAFIZA

Yüksek sistemli omurgalılarda açık hafıza deposunun en önemli yapılarından biri hipokampusdur. Hipokampusun üç büyük yolağı vardır:

- Perforan yolak: Entorhinal korteksten dentat girusun granüllü hücrelerine gitmektedir.
- Mossy fiber yolak: Granül hücrelerinin aksonlarını içermekte ve hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerde sonlanmaktadır.
- Schaffer kollateral yolak: CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin uyarıcı kollaterallerinden oluşmakta ve CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerde sonlanmaktadır.

USP omurgalılarda hafızada önemli olan nöral plastisitenin bir türüdür. USP kısa, yüksek frekanslı bir uyarı takiben postsinaptik nöronun kalıcı olarak depolarize olması anlamına gelmektedir. Hafızanın fizyolojik karşılığı olarak kabul edilir. USP hafızada önemli işlevleri olduğu bilinen hipokampusta en belirgindir. LTP'nin altında yatan düzenek hipokampusun yukarıda bahsedilen üç yolağında aynı değildir.

Mossy fiber yolaktaki USP presinaptiktir, uyarı sonrası presinaptik hücreye Ca akışına bağlıdır. Ca akışı, Ca/kalmodulin-bağımlı adenil siklazı aktive etmekte ve cAMP seviyesini artırmaktadır. cAMP seviyesinin artması da presinaptik nörondaki protein kinaz A'yı aktive etmektedir.¹⁵

Mossy fiber yolakta transmitter olarak glutamat salınmaktadır. Glutamat ise hedef piramidal hücrelerdeki NMDA ve non-NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu yolakta postsinaptik NMDA ve metabotropik glutamat reseptörlerinin blokajının ve postsinaptik Ca girişinin USP üzerine etkisi yoktur.^{16,17}

Schaffer kollateral yolağındaki USP ise postsinaptiktir ve transmitter olarak glutamat kullanılmaktadır. Schaffer kollateral yolaktaki USP, NMDA tip glutamat reseptör aktivasyonu ile başlar.¹⁸ Bu yolaktaki USP pek çok afferent aksonun uyarılmasını gerektirmektedir. Bu duruma işbirliği (cooperativity) denmektedir.^{19,20} NMDA reseptör kanalından Ca'un geçebilmesi sadece iki durum bir araya geldiğinde mümkündür:

- Glutamat postsinaptik NMDA reseptörüne bağlanmalıdır,
- Postsinaptik hücrenin membran potansiyeli pek çok afferent aksonun aynı anda ateşlemesiyle kanalın ağzından Mg'u uzaklaştıracak kadar depolarize olmalıdır.

Ancak Mg uzaklaştığında postsinaptik hücreye Ca akışı gerçekleşmektedir. Ca akışı ile, Ca bağımlı serin-treonin protein kinazlar; Ca/kalmodulin bağımlı protein kinaz ve protein kinaz C, protein kinaz A ve tirozin protein kinaz aktive olmakta ve sinaptik geçiş sürekli bir şekilde artmaktadır.²¹

Schaffer kollateral yolağındaki USP'nin oluşması için, yani postsinaptik hücrenin yeterince depolarize olması için hem presinaptik, hem de postsinaptik hücrenin beraber uyarılması gerekmektedir. Bu olguya birliktelik (associativity) denmektedir.²² Postsinaptik hücrede NMDA kanalları aracılığıyla Ca akışı sonrası presinaptik hücrede transmitter salınmasında da artış olmaktadır.²³ Presinaptik hücrenin USP'nin oluşumundan haberdar olması retrograd mesajcılarla olmaktadır. Yeni yapılan farmakolojik ve genetik deneylerde nitrik oksit'in (NO) USP'de retrograd haberci olabileceğine dair deliller bulunmuştur.²⁴ LTP'nin oluşumunda NMDA reseptörleri dışında AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionik asit) glutamat reseptörlerinin duyarlılığında değişiklik olması ve metabotropik glutamat reseptörlerinin işbirliğinin gerektiğine de inanılmaktadır.^{25,19}

USP'nin tersi gibi düşünülebilecek olan uzun süreli depresyon (USD) da yine sinaptik plastisitenin bir türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzun süreli düşük frekanslı uyarının sonucunda sinaptik iletimin gücünde azalma olması gerekmektedir. USD'da da NMDA, AMPA ve metabotropik glutamat reseptörlerinin cevabındaki değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir.^{25,26}

Uzun süreli potansiyasyonun erken ve geç fazları

USP'nin de hafıza deposuna benzer fazları vardır. Erken USP bir ila üç saat sürmekte ve yeni protein sentezi gerektirmemektedir. Dört veya daha fazla uyarın USP'nin en az 24 saat süren daha kalıcı fazını (geç USP) tetiklemekte ve bu faz yeni protein ve RNA sentezi gerektirmektedir. Schaffer ve Mossy fiber yollarında kısa dönem faz için gerekli düzenekler birbirinden farklıdır.

Fakat uzun dönem faz her iki yolakta benzer görünmektedir. Her iki yolakta da geç faz USP yeni mRNA ve protein sentezi gerektirmektedir ve cAMP-protein kinaz A-MAPK-CREB ileti yolağını kullanmaktadır.²⁴ Bu yüzden cAMP'nin uyardığı MAPK aktivitesi nöral plastisite ve uzun süreli hafıza deposu için çok önemlidir.²⁷ Kemiricilerde MAPK inhibitörlerinin cAMP'ye bağlı USP'yi bozduğu gösterilmiştir.²⁸

ÖĞRENMEYLE OLUŞAN NÖRAL DEĞİŞİKLİKLERİN PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR VE PSİKOTROP İLAÇLARIN ETKİLERİYLE İLİŞKİSİ

Öğrenme ve hafızanın hücresel düzeydeki karşılıklarının anlaşılması bazı psikiyatrik hastalıkların, ilaç tedavisi ve psikoterapilerin davranışı nasıl değiştirdikleri konularının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Örneğin, öğrenilmiş olan hatalı bilişsel şemalar ve ödüllendirmeye yönelik davranışın olmayışı depresif bozukluklara zemin hazırlayabilir. Depresyonun bilişsel-davranışsal terapisi bunları düzelterek (hatalı şemaların yerine daha gerçekçi olanı düşünmeyi öğretmek, ya da çevreden ödüllendirici iletiler almayı kolaylaştıran davranışları kazandırarak) depresyonu tedavi etmektedir.

Psikoterapi davranışı değiştirmede etkili olduğuna göre bunu gen ifadesinde değişiklikler oluşturarak yapıyor olabilir. Eğer öyleyse başarılı psikoterapi sinir sisteminde yapısal değişiklikler oluşturuyor olmalıdır. Ayrıca, öğrenme sonucunda oluşan nörotik hastalıkların da değişen gen ifadesine bağlı olabileceği düşünülebilir.

Nöronlar ve sinapsların plastisite yeteneği hafızanın (yani bilgiyi kazanma ve gelecekteki ilgili uyarılara daha uygun cevapları verecek şekilde nöral cevabın değişmesi durumunun) temelini oluşturmaktadır. Nörotransmitter salınımındaki artış gibi bazı sinaptik olaylar kısa süren plastisiteyi temsil etmekte ve saniyeler ya da dakikalar sürmektedir. Uzun süreli hafıza ise nöral yapıların fiziksel büyümesi ve sinaps sayısında artış gibi yeni protein sentezi gerektirmektedir. USP'nin öğrenme ve hafızanın yoğunlaştırılması ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) beyinde uzun dönem USP'un başlatıcısıdır ve sinaptik plastisitede trofik ve nöron koruyucu madde olarak önemli bir görevi vardır. Çevresel uyarın zenginliği ve gönüllü yapılan egzersiz BDNF'yi artırırken, stres ve aşırı

egzersiz BDNF'yi azaltmaktadır.²⁹

İnfantil amnezi

Hafıza biyolojisinin daha iyi anlaşılması infantil amnezinin daha iyi açıklanmasını sağlamıştır. Hayatın ilk üç yılında klasik şartlanma ve yetenek öğrenme gibi prosedürel (kapalı) hafızayla ilgili öğrenmeler yapılabilirken, açık hafıza için gerekli olan limbik ve diensefalik yapılar tam gelişmiş olmadığı için bu hafızaya kayıt yapılamamaktadır. Yani hayatın ilk yıllarındaki olayları hatırlamamamızın nedeni represyon ya da kaydedilmiş olanı hatırlamada güçlük değildir. Bu görüşe göre, erken deneyimler hafızaya kaydedilmediği için hatırlanamazlar, ancak yine de ilerdeki davranışı etkileyebilirler.^{1,30}

Depresyon ve nöral plastisite

Duygudurumu bozuklukları ve özellikle de majör depresyonun patofizyolojisinde beyinde nörokimyasal dengesizliklerin yattığına inanılmaktadır. Ancak son yıllardaki çalışmalar depresyonun gelişmesinde hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen bozuklukları, nörosteroidlerdeki değişiklikler, nörotrofik faktörlerdeki değişiklikler ve nöroplastisiteyi düzenleyen hücre içi yolaklardaki bozuklukların rol oynayabileceğini göstermiştir.³¹⁻³⁵ Nöroplastisitedeki bu değişiklikler dendritik işlev, sinaps sayısı, USP, aksonal dallanma, hatta yeni nöron oluşumunda olabilir. Bu varsayıma göre stres nöral atrofi ve ölüme, özellikle hipokampustaki nörogenezisin azalmasına yol açarak depresyona yatkınlık oluştururken, antidepresanlar ise CREB'te yukarı düzenleme (upregülasyon) yaparak ve buna bağlı olarak BDNF gibi nörotrofik faktörlerin üretimini artırarak depresyonu tedavi etmektedir.^{36,37} Nitekim BDNF genindeki bazı bozuklukların majör depresyonla ilişkili olabileceği ve beyne doğrudan BDNF verilmesinin hayvanlarda antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir.³⁸ Özellikle akut stresten çok kronik ya da şiddetli stresin hipokampal USP'u, nöral plastisiteyi ve öğrenmeyi bozduğu bildirilmektedir.³⁹⁻⁴¹

Gerçekten de, işlevsel görüntüleme çalışmalarında duygudurumu bozukluklarında limbik ve prefrontal kortekste kan akımında anormallikler gösterildiği gibi, yapısal görüntüleme ve postmortem çalışmalarda da depresyonlu hastalarda subgenual prefrontal kortekste, amigdala ve anterolateral prefrontal kortekste glial hücre ve nöron miktarında azalma saptanmıştır.⁴²⁻⁴⁵ Amigdala ve hipokampus,

deklaratif ve uzaysal hafızadan ve emosyonlarla ilgili hafızadan sorumlu yapılardır. Glia hücrelerinin sinaptik glutamat yoğunluğu ve merkezi sinir sistemi enerji homeostazisi için ve trofik faktörlerin salgılanmasında son derece önemli hücreler olduğu bilindiğinden, depresyonda bu yapılardaki glia hücrelerindeki azalmanın hastalığın gelişimine doğrudan karışan bir olay olabileceği düşünülmektedir.³⁵

Şiddetli stresörlerin yatkın bireylerde depresyonun başlaması ve sürmesinde etkili olduğu eskiden beri bilinmektedir. Hayvanlarda bazı stresörlerin hipokampal CA3 piramidal nöronlarında dendritik atrofi ve ölüme yol açtığı gösterilmiştir.⁴⁶ Stresle HPA eksenin uyarılması ve kortizolün artışı bu etkide önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Depresyonlu hastaların neredeyse yarısı HPA eksen hiperaktivitesi gösterdikleri için depresyonlularda atak sırasında saptanan hipokampal atrofının de bu artmış kortizole bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.⁴⁷ Hipokampal atrofi depresyonda görülen bilişsel bozukluklardan sorumlu olabileceği gibi, hipokampus HPA eksenin baskılanmasında esas bölgelerden biri olduğu için, HPA eksenin yeterince baskılanamaması ve kortizol düzeyinin daha da artmasına neden olacak, böylece bir ileri besleme zinciri oluşacaktır.^{31,46} Antidepresanların ve lityum gibi duygudurumunu dengeleyicilerin de BDNF gibi nörotrofik faktörleri artırarak nöral plastisitedeki bozukluğu düzeltmek suretiyle depresyonu tedavi ettikleri öne sürülmektedir.³⁴

Glukokortikoidlerin nasıl olup da hipokampal atrofiye neden oldukları tam bilinmese de, hücre içine glukoz taşınmasının baskılanması ya da glutamaterjik iletimin artırılması şeklinde olabileceği düşünülmektedir.^{35,39} Nitekim, stresli olaylardan sonra ve travma sonrası stres bozukluğunda görülen hipokampal hacim kaybı ve bununla ilişkili bilişsel işlev bozukluğuna da HPA eksen hiperaktivitesi ve aşırı glutamaterjik iletimin neden olduğu ileri sürülmektedir.⁴⁸ Akut stres sıçanlarda hipokampal USP'yi baskılar.⁴⁹ USP zaten nöral plastisitenin bir ölçütüdür ve strese oldukça duyarlıdır. Aksine çevresel uyarın zenginliği beyinde BDNF düzeylerini, USP'u ve dendritik yoğunluğu artırmaktadır.^{29,50}

İki uçlu bozukluk, şizofreni ve nöral plastisite

Beyindeki yapısal plastisitenin sadece depresyonda değil, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi hastalık-

larda da bozulmuş olduğu, onlardaki bilişsel bozuklukların buna bağlı olabileceği, nitekim lityum gibi duyugudurum dengeleyicilerin bu yapısal plastisiteyi düzelterek hastalıkları tedavi ettikleri de öne sürülmektedir.⁵¹ Şizofrenik hastalarda beyin bazı yapılarında (dorsolateral prefrontal korteks, hipokampus gibi) görülen hacim azlığının beyin erken gelişimi esnasında sinaptik plastisitedeki bir bozukluğun sonucu olarak dopaminerjik sinapslarda aşırı budanmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir.^{29,52} Şizofrenide pozitif allosterik AMPA reseptör modulatorlerinin (AMPAkinler) nöral plastisiteyi ve USP'u kolaylaştırarak hafızayı düzeltebilecekleri ileri sürülmektedir.⁵³

Alkol bağımlılığı ve nöral plastisite

Beyin plastisitesindeki değişikliklerin önemli olduğu bir başka psikiyatrik bozukluk alkol bağımlılığıdır. Alkole ya da bir başka maddeye bağımlılık gelişmesi, aslında öğrenme ve hafıza oluşumuna benzeyen ve sinaptik bağlantı ve işlevlerde değişikliği gerektiren bir olaydır.⁵⁴ Kemirgenlere aylarca alkol verilmesinin hipokampusun rostral bölümünde hücre üretiminde artışa yol açarak kompulsif etanol tüketimine neden olduğu ve relaps riskini artırdığı gösterilmiştir.⁵⁵ Glutamaterjik nöron iletimindeki aktivite bağımlı değişiklikler, beyin maddeye bağımlı hale gelmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Akut alkol alımı NMDA reseptörleri yoluyla olan hücre içine Ca akışını inhibe ederek Ca'a bağımlı iletimi ve böylece sinaptik plastisiteyi bozmaktadır. Sıçanlarda kronik ve aralıklı olarak etanol verilmesinin de hipokampusta sinaptik plastisiteyi bozduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Bu NMDA'ya bağlı sinaptik plastisitedeki değişik-

liklerin, alkolün beyindeki uzun süreli etkilerinin birçoğunun altında yatan neden olduğu öne sürülmektedir.

Madde bağımlılığı ve madde arama davranışının altında yatan adaptif süreçler öğrenme sürecinde görülen sinaptik değişimlerle örtüşür. Kronik etanol alımı belli beyin bölgelerinde nörodejenerasyona yol açmaktadır. Yani alkol uzun süreli alındığında, HPA eksen hiperaktivitesi ve hiperkortizolemi ya da NMDA blokajı yoluyla hipokampus gibi yapılarda dejenerasyona yol açarak alkol bağımlılığında görülen bilişsel bozukluklara neden olmaktadır.^{44,54,57} Alkolün yol açtığı USP ve sinaptik plastisite bozulmasının bir yolunun da alkolün MAPK iletim yolunda yaptığı değişiklikler olabileceği bildirilmiştir.⁵⁸ Bu adaptasyonun sonucunda alkol yoksunluğunda görülen aşırı glutamat aktivitesi yoksunluğun aşırı uyarılma belirtilerini oluşturmaktadır. Ayrıca yoksunluk dönemleri sırasında hep yaşanan bu NMDA reseptör aşırı işlevi, beyni sık sık eksitotoksisteye maruz bırakacak ve alkole bağlı nöral dejenerasyona katkıda bulunacaktır.⁵⁴

SONUÇ

Öğrenmenin biyolojik karşılıkları hakkında bilinmeyenler bilinenlerden daha fazladır. Öğrenme ve hafızanın altında yatan hücresel süreçlerin anlaşılması normal insan davranışlarının ve gelişiminin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak, ayrıca depresyon ve alkol bağımlılığı gibi psikiyatrik bozuklukların da oluşum düzeneklerinin daha iyi açıklanmasına ve yeni tedavi yollarının bulunmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Agras WS, Wilson GT. *Learning theory*. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*'de, Yedinci baskı, cilt I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, s.413-425.
2. Korn H, Faber DS. *Quantal analysis and synaptic efficacy in the CNS*. *Trends Neurosci* 1991; 14:439-445.
3. Marinesco S, Carew TJ. *Serotonin release evoked by tail nerve stimulation in the CNS of Aplysia: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity*. *J Neurosci* 2002; 16:425-435.
4. Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN, Valbrun M, Yamamoto N ve ark. *Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase for long term facilitation in Aplysia Neuron* 1999; 22:147-156.
5. Dudai Y. *Memory from A to Z: keywords, concepts and beyond*. Oxford University Press, 2002.
6. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. *A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation*. *Science* 1993; 219:400-405.
7. Lisman J. *The CaM kinase II hypothesis for the storage of synaptic memory*. *Trends Neurosci* 1994; 17:406-412.

8. Antonov I, Antonova I, Kandel ER, Hawkins RD. Activity-dependent presynaptic facilitation and Hebbian LTP are both required and interact during classical conditioning in *Aplysia*. *Neuron* 2003; 37:135-147.
9. Roberts AC, Glanzman DL. Learning in *Aplysia*: looking at synaptic plasticity from both sides. *Trends Neurosci* 2003; 26:662-670.
10. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. *Principles of Neural Science'da*, dördüncü baskı, McGraw-Hill, 2000, s.1247-1277.
11. Brembs B. Operant conditioning in vertebrates. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13:710-717.
12. Sutton MA, Carew TJ. Parallel molecular pathways mediate expression of distinct forms of intermediate-term facilitation at tail sensory-motor synapses in *aplysia*. *Neuron* 2000; 26:219-231.
13. Purcell AL, Sharma SK, Bagnall MW, Sutton MA, Carew TJ. Activation of a tyrosine kinase-MAPK cascade enhances the induction of long-term synaptic facilitation and long-term memory in *aplysia*. *Neuron* 2003; 37:473-484.
14. Bourtchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 1994; 79:59-68.
15. Huang Y-Y, Kandel ER, Varshavsky L, Brandon EP, Qi M, Irzerda RL ve ark. A genetic test of the effects of mutations in PKA on mossy fiber LTP and its relation to spatial and contextual learning. *Cell* 1995; 83:1211-1222.
16. Huang Y-Y, Li X-C, Kandel ER. cAMP contributes to mossy fiber LTP by initiating both a covalently-mediated early phase and a macromolecular synthesis-dependent late phase. *Cell* 1994; 79:69-79.
17. Mellor J, Nicoll RA. Hippocampal mossy fiber LTP is independent of postsynaptic calcium. *Nat Neurosci* 2001; 4:125-126.
18. Bolshakov VY, Golan H, Kandel ER, Siegelbaum SA. Recruitment of new sites of synaptic transmission during the cAMP dependent late phase of LTP at CA3-CA1 synapses in the hippocampus. *Neuron* 1997; 19:635-651.
19. Fujii S, Mikoshiba K, Kuroda Y, Ahmed TM, Kato H. Cooperativity between activation of metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in the induction of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Neurosci Res* 2003; 46:509-521.
20. Mehta MR. Cooperative LTP can map memory sequences on dendritic branches. *Trends Neurosci* 2004; 27:69-72.
21. Grant SGN, O'Dell TJ, Karl KA, Stein PL, Soriano P, Kandel ER. Impaired long term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in *fyn* mutant mice. *Science* 1992; 258:1903-1910.
22. Kitajima T, Hara K. A model of the mechanism of cooperativity and associativity of long term potentiation in the hippocampus: a fundamental mechanism of associative memory and learning. *Biol Cybern* 1991; 64:365-371.
23. Malinow R, Tsien RW. Presynaptic enhancement shown by whole cell recordings of LTP in hippocampal slices. *Nature* 1990; 357:134-139.
24. Huang Y-Y, Kandel ER. Recruitment of long-lasting and protein kinase A-dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization. *Learn Mem* 1994; 1:74-82.
25. Li R, Dozmorov M, Hellberg F, Tian Y, Jilderod B, Wigstrom H. Characterization of NMDA induced depression in rat hippocampus: involvement of AMPA and NMDA receptors. *Neurosci Lett* 2004; 357:87-90.
26. Wu J, Rowan MJ, Anwyl R. Synaptically stimulated induction of group 1 metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression and depotentiation is inhibited by prior activation of metabotropic glutamate receptors and protein kinase C. *Neuroscience* 2004; 123:507-514.
27. Morozov A, Muzzio IA, Bourtchouladze R, VanStrien N, Lapidus K, Yin DQ ve ark. Rap1 couples cAMP signaling to a distinct pool of p42/44MAPK regulating excitability, synaptic plasticity, learning, and memory. *Neuron* 2003; 39:309-325.
28. Patterson SL, Pittenger C, Morozov A, Martin KC, Scanlin H, Drake C ve ark. Some forms of cAMP-mediated long-lasting potentiation are associated with release of BDNF and nuclear translocation of phospho-MAP kinase. *Neuron* 2001; 32:123-140.
29. Spedding M, Neau I, Harsing L. Brain plasticity and pathology in psychiatric disease: sites of action for potential therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3:33-40.
30. van Heteren CF, Boekkooi PF, Jongsma HW, Nijhuis JG. Fetal learning and memory. *Lancet* 2000; 356:1169-1170.
31. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; (Ek 4):35-50.
32. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 2003; 43:60-66.
33. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve klinik etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14:38-49.

34. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002; 17 (Suppl 3):306-310.
35. Quiroz JA, Manji HK. Enhancing synaptic plasticity and cellular resilience to develop novel, improved treatments for mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2002; 4:73-92.
36. Popoli M, Gennarelli M, Racagni G. Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants. *Bipolar Disord* 2002; 4:166-182.
37. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S ve ark. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301:805-809.
38. Oswald P, Del-Favero J, Massat I, Souery D, Claes S, Van Broeckhoven C ve ark. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in unipolar affective disorder: a Belgian patient-control association study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14 (Suppl 1):S7.
39. Kılıç C, Eşel E. Stres tepkisi süreci. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12:41-48.
40. Brunson KL, Chen Y, Avishai-Eliner S, Baram TZ. Stress and the developing hippocampus: a double-edged sword? *Mol Neurobiol* 2003; 27:121-136.
41. Alfarez DN, Joels M, Krugers HJ. Chronic unpredictable stress impairs long-term potentiation in rat hippocampal CA1 area and dentate gyrus in vitro. *Eur J Neurosci* 2003; 17:1928-1934.
42. Drevetz WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48:813-829.
43. Eşel E, Kula M, Turan MT, Reyhancan M, Tutuş A, Gönül AS ve ark. Unipolar ve bipolar depresyonlu hastalarda bölgesel kan akımındaki değişiklikler: Bir Tc99M-HMPAO çalışması. *Psikiyatri Psikoloji Psiko-farmakoloji Dergisi* 2001; 9:369-376.
44. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48:766-777.
45. Beyer JL, Krishnan KR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord* 2002; 4:89-104.
46. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:925-935.
47. McEwen BS. Mood disorders and alostatic load. *Biol Psychiatry* 2003; 54:200-207.
48. Eisch AJ, Nestler EJ. To be or not to be: adult neurogenesis and psychiatry. *Clin Neurosci Res* 2002; 2:93-108.
49. Korz V, Frey JU. Stress-related modulation of hippocampal long-term potentiation in rats: involvement of adrenal steroid receptors. *J Neurosci* 2003; 23:7281-7287.
50. Kim JJ, Lee HJ, Han J-S, Packard MG. Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J Neurosci* 2001; 21:5222-5228.
51. Manji HK, Young LT. Structural plasticity and neuronal resilience: are these targets for mood stabilizers and antidepressants in the treatment of bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2002; 4:77-79.
52. Eşel E. Şizofreninin gelişimsel patogenezi. *Psikiyatri Psikoloji Psiko-farmakoloji Dergisi* 1999; 7:215-224.
53. Lauterborn JC, Lynch G, Vanderklisch P, Arai A, Gall CM. Positive modulation of AMPA receptors increases neurotrophin expression by hippocampal and cortical neurons. *J Neurosci* 2000; 20:8-21.
54. Chandler LJ. Ethanol and brain plasticity: receptors and molecular networks of the postsynaptic density as targets of ethanol. *Pharmacol Ther* 2003; 99:311-326.
55. Brene S, Aberg E, Bjornebekk A, Hofstetter C, Mathe AA, Olson L. The role of neurogenesis in addiction and depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14 (Suppl 1):S3.
56. Roberto M, Nelson TE, Ur CL, Gruol DL. Long-term potentiation in the rat hippocampus is reversibly depressed by chronic intermittent ethanol exposure. *J Neurophysiol* 2002; 87:2385-2397.
57. Eşel E. Alkol ve hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001; 4:94-101.
58. Roberto M, Nelson TE, Ur CL, Brunelli M, Sanna PP, Gruol DL. The transient depression of hippocampal CA1 LTP induced by chronic intermittent ethanol exposure is associated with an inhibition of the MAP kinase pathway. *Eur J Neurosci* 2003; 17:1646-1654.