

BİLİM DAMLALARI

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

ŞİZOFRENİ KİMYASI

Bugün için şizofreninin gerçek nedeni bilinmemektedir. Fakat bu konudaki yoğun araştırmalar sonucu, şizofreniye neden olabilecek birçok faktör anlaşılmış bulunmaktadır. Bunların başlıcaları kalıtım, vücut kimyasındaki değişimler, psikososyal faktörler ve bazı enfeksiyonlardır.

A) Şizofreni ve kalıtım: Ailesinde şizofreni olmayan bir insanın şizofreni olma olasılığı % 1 iken, bu oran ebeveyninden biri şizofrenik olan insanda % 10 ve her ikisi şizofrenik olanlarda % 40'dır. Ailesinde bir şizofren bulunan bir insanın şizofreni olma olasılığı en az 18 kat artmaktadır. Tek yumurta ikizlerinden biri şizofren ise diğeri de şizofren olma şansı % 50'dir. Şizofrenlerin akrabalarında şüpheli kişilik ve şizoid (içe kapanık) kişilik de artmaktadır. 5. kromozom üzerinde bir şizofreni geni aranmış da henüz bulunmamıştır.

B) Vücut kimyasında değişimler: 1) **Dopamin:** Şizofrenlerin beyinde dopamin denilen sinir iletim maddesinin (nörotransmitter) artmış olduğu önce tahmin edildi ve sonra kanıtlandı (Dopamin beyindeki 100 milyar nöronun % 1'i tarafından salgılanmaktadır. Dopamin (D2) reseptörleri özellikle çizgili cisimde (corpus striatum) ve hipofiz bezinde bulunur). Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçların, beyinde dopamini azaltması, beyinde dopamin fazlalığı yaratan levodopa ve disulfiram'ın şizofreni belirtilerini artırması ve dopaminin sinir uçlarının geri alınmasını önleyen amfetamin'in şizofreniye benzeyen geçici bir akıl hastalığı yaratması, 1981'den bu yana şizofrenide dopamin artışının önemini ortaya koymuş bulunmaktadır. Şizofreniye iyi gelen ilaçların, beyin derin gri madde çekirdeklerinde dopamini azaltması ve bunun da yan etki olarak Parkinson hastalığı belirtilerine yol açması bu görüşü doğruluyor (Parkinsonda şizofreninin aksine beyinde dopamin azlığı vardır. Parkinson'da ellerde titreme ve kaslarda gerilme olur).

Daha sonra PET (pozitron emisyon tomografisi) ve otoradyografi teknikleriyle şizofrenide beyin bazal ganglia bölgesinde dopaminin ve dopamin taşıyıcı uclarının (D2 reseptörleri) çok arttığı kanıtlandı (Şekle bakın). Alın lobunun prefrontal kıvrımında bulunan dopamin, mezolimbik sistemde (orta beyin-

limbik sistem) bulunan dopamini azaltıcı bir etki yapmaktadır. Şizofrenide alın lobu dopamini azalınca, hem şizofreninin negatif belirtileri (suskunluk, toplandan çekilme, hareket azalması, ilgisizlik) ortaya çıkmakta, hem de mezolimbik sistem dopamini artmakta, bu ise şizofreninin pozitif belirtilerine (hezeyan, halüsinasyon, konuşma ve davranış bozuklukları) neden olmaktadır (Am J Psychiat 1991, 148: 1474-86). Ancak muhtemelen dopamin şizofreninin değil, hezeyan, halüsinasyon vb. gibi bazı pozitif şizofreni belirtilerinin nedenidir. Çünkü Largactil vb. gibi dopamin-2 reseptörlerini bloke edici klasik şizofreni ilaçları, yalnız şizofrenide değil, mani, bunama vb. gibi diğer akıl hastalıklarında da iyi sonuç vermektedir. Largactil vb. gibi ilaçlar, şizofreninin ne-



PET (pozitron emisyon tomografisi) tekniğiyle şizofrenide rol oynayan dopaminergic D2 reseptörleri gösterilebilir ve sayılabilir. Bu amaçla hastaya bu reseptörlere bağlanan, hafifçe radyoaktifleştirilmiş bir şizofreni ilacı verilir. Altta resimde kırmızı olarak görülen iki beyin alanı çizgili cisimlerdir (corpus striatum); bunlar çok sayıda D2 reseptörü içerirler. Üstteki resim çok az D2 reseptörleri içeren beyincige aittir. Bu iki görüntüyü karşılaştırarak, beyindeki dopamin reseptörlerinin sayısını ve şizofreni ilaçlarının bunlara bağlanmasını izlemek olasıdır.

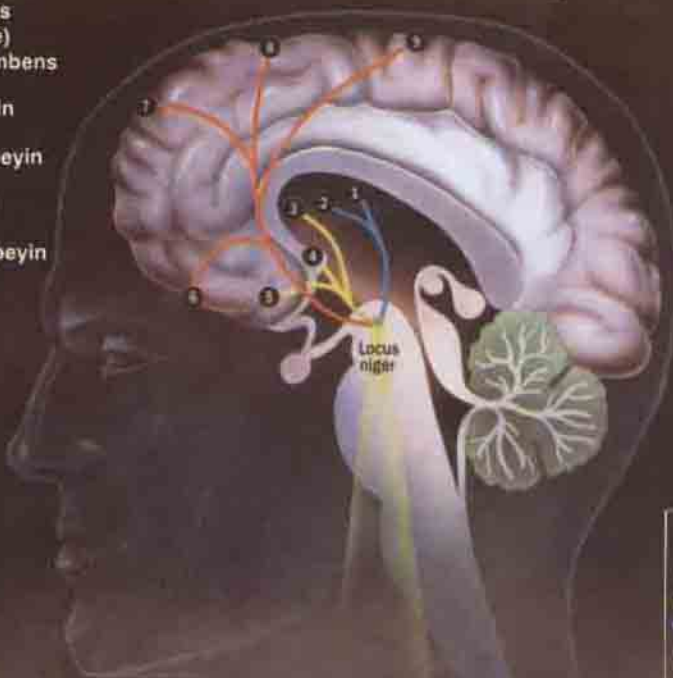
- 1- Kuyruklu çekirdek
- 2- Globus pallidus
- 3- Septum (perde)
- 4- Nucleus accumbens
- 5- Amigdala
- 6- Prefrontal beyin kabuğu
- 7- Frontal (alin) beyin kabuğu
- 8- Hareketle ilgili beyin kabuğu
- 9- Parietal (yan) beyin kabuğu

①

Nigro-striatum yolu
İstemli hareketler için

Mezolimbik yol.
Duygular ve heyecanlar için

Mezokortikal yol.
Bilişsel görevler için



	Clozapine
	Dopamine
	Asetilkolin
	Klasik şizofreni ilaçları
	D2 reseptörleri
	Kolinergik reseptörler

NEUROLEPTIQUE CLASSIQUE

CLOZAPINE

②

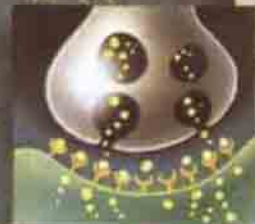
③

Dopaminerjik nöron

Dopaminerjik sinaps

Kolinergik ara nöron

Kolinergik sinaps



Klasik şizofreni ilaçları (neuroleptikler), beyinde asa dopamin yollarını etkileyerek şizofreniye bazı belirtilerini ortadan kaldırırlar (1). Bu yolların biri olan nigro-striatum yolu (2), asetilkolin salgılayan ara nöronları kontrol eden dopaminerjik nöronlar üzeredir. Bu yolu blokleyen dopaminerjik reseptörlere (özellikle D2'leri) (2) bağlanan klasik şizofreni ilaçları, bu kontrolü bloke ederler (A). Bunun sonucu bu asetilkolin salınımı azalır (B). Bu ilaçların diskinesi, kas gerginliği, titreme vb. gibi yan etkileri buna bağlı olabilir. Yeni şizofreni ilacı clozapine (3) ise nigrostriatum yolu ve onun D2 reseptörleri üzerinde az etki yapar (C); bu nedenle asetilkolin salınımında bozmayı (D). Clozapine'in klasik şizofreni ilaçlarına yan etkileri göstermemesi, bu özelliklerine bağlıdır. Clozapine, şizofreniye negatif belirtilerini (çok uykuluk, durgunluk vb.) ortadan kaldırır. Clozapine çok yeni bir ilaç olup şizofreni tedavisinde bir devrim yaratmıştır.

lirtileri üzerinde nispeten az etkilidir. Yeni ilaç clozapine, hem dopamine-2, dopamin-3 ve dopamin-4 reseptörlerini, hem de serotonin (HT2), histamin-1 ve asetilkolin reseptörlerini bloke etmekte ve şizofreninin özellikle negatif belirtileri üzerinde etkili olmaktadır (pozitif belirtilere de etkisi vardır). 1990'da Fransa'da Jean-Charles Schwartz, INSERM'de beynin bilişsel ve duygusal alanı olan limbik sistemde D3 reseptörlerini buldu. Clozapine, D2'den çok D3 tipi dopamin reseptörlerine bağlandığı için, Largactil grubu ilaçların yan etkilerini göstermemektedir. Kanadalı araştırmacılar, beyinde 4. dopamin reseptörü olan D4'ü buldular. Clozapine, D4 reseptörlerine, D3 ve D2'ye göre 10 kat daha bağlanmaktadır.

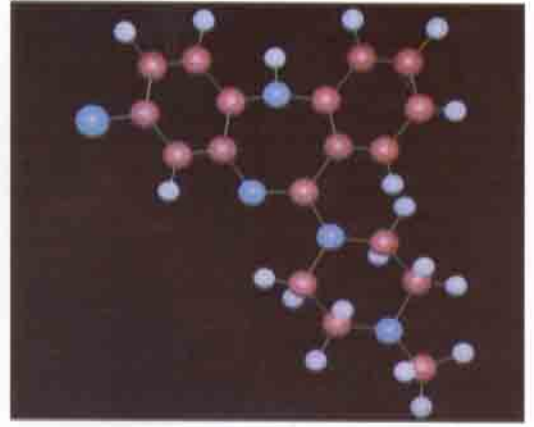
Clozapine'in daha etkili oluşu, serotonin reseptörlerine bağlanmasıyla ilgili olabilir. Normalde uyku, rüya... gibi fonksiyonlarla ilgili olan serotonin, negatif belirtilerde rol oynuyor olabilir.

Paris'te Frederic-Joliot Hastanesi psikiyatristleri hiç umulmadık bir gerçeği ortaya koydular: Şizofreni ilaçları durdurulsa da, etkileri 2-3 ay devam eder. Bunun nedeninin ilacın reseptörden geç ayrılması olduğu sanılıyordu, oysa PET (pozitron emisyon tomografisi) tekniğiyle ilacın reseptörde ancak 10 gün kadar kaldığı kanıtlandı. Bu da şizofreni'de henüz her şeyi bilmediğimizi ortaya koyuyor. Araştırmalara devam ediliyor.

2- Diğer biyokimyasal değişimler: LSD gibi halüsinojen denen bazı keyif verici maddeler bir yandan halüsinasyonlara, diğer yandan uzun süren akıl hastalıklarına neden olabilmektedir. Bu nedenle insanlarda halüsinasyon yapıcı doğal bir madde aranmış ve nihayet bulunmuştur: **Dimetil-triptamin**. Bir zamanlar sentetik olarak elde edilip insanları halüsinasyonlu bir zevk âlemine götüren bu zehir, ne gariptir ki, insanların beyinde pineal bezde ve kan trombosit hücrelerinde yapılmaktadır (Am J Psychiatry 1976, 133:203). Paranoid şizofrenlerin beyin omurilik sıvısında feniletilamin ve idrarında bu maddenin yıkılma ürünleri artmış bulundu. 1982'de beyinde feniletilamin için spesifik bir amfetamin reseptörü bulunmuş, bu maddelerin önemini artırdı (Amfetamin alışkanlığı genellikle kısa süren bir şizofreni yapmaktadır). 1990'da hücre iskeletini (sitoskeleton) oluşturan borucuklara (mikrotübül) ket vuran kolşisin ile feniletilamin arasında yapısal ve görevsel benzerlikler gösterildi. Feniletilamin, hücre iskeletini bozarak şizofreni yapıyor olabilir. LSD ve daha kuvvetli halüsinojenler de serotonin yoluyla beyin hücre iskeletini bozmaktadır. Şizofreni, hücre iskeletinin bozulmasına bağlı bir hastalık olabilir (Med hypotheses 1990, 31:7).

Şizofrenide kanda kas orijinli creatin fosfokinase enzimi artmıştır. Metionin gibi metil vericileri, şizofreni belirtilerini artırmaktadır. Şizofrenide alın to-bunda glutamaterjik (glutamat'la çalışan) nöronların arttığı da gösterilmiştir. Bu keşiflerin önemi henüz bilinmiyor.

C) Psikososyal faktörler: Aile Faktörleri: Şizofrenler çocukken ailelerinden etkilenmişlerdir. Şizof-



Clozapine, dopamin, serotonin ve asetilkolin reseptörlerine bağlanır.

ren kızların babalarına, şizofren erkeklerin annelerine aşırı bağlı olduğu gösterildi. Ayrıca şizofrenlerin ailelerinde ebeveynlerden birinin daha otoriter olduğu anlaşıldı. Anne çocuklarına aşırı düşkün veya aksine soğuk ve saldırgan olabilir. Freud, şizofreninin biyolojik orijinli olduğunu düşünmüştür. Bateson'a göre, şizofrenlerin ailelerinde "çifte bağ" denen bir durum vardır: Duygular içe atılıp sözle ifade edilmez. Bütün bu olağan dışı aile durumları "iletişim sapması" adı altında toplanmıştır. Ayrıca hastanın aile bireylerinin, çocukken ona düşmanca davrandığı anlaşılmıştır. Şizofrenlerde zor doğumla dünyaya gelme normalden daha sıktır (olguların % 70'i). Bu belki annenin beslenemeyişini yansıtmaktadır; belki de şizofreni, doğum sırasında beyin zedelenmesine bağlıdır. Tek yumurtalı ikizlerden tek başına şizofreni olan, daima doğum ağırlığı daha düşük olundir.

Diğer faktörler: 1 milyondan kalabalık şehirlerde, şizofren sayısı nüfus yoğunluğu ile paralel artar. Şizofreni, alt sosyal sınıflarda daha sıktır; bu muhtemelen alt sınıfların daha stres altında oluşundanır. Şizofrenler genellikle ebeveynlerinden daha aşağı bir sosyal sınıfta bulunurlar. Şizofrenler genellikle kış aylarında doğmuştur (Güney yarımkürede ise kışa karşılık olun Haziran, Temmuz, Ağustos aylarında). Kış ayları, annenin grip geçirmesi ve virüsü çocuğa vermesi olasılığını artırmaktadır. Stresler, endüstrileşmek ve göçmenlik de şizofreniyi artırmaktadır. Bir soy kırımı tanık olan çocuklarda şizofreninin arttığı gösterilmiştir (J Nerv Ment Dis 1985, 173:115). Şizofrenlerde şeker hastalığı, normallere göre 30 kat daha az görülmektedir. Bu hastalarda kanser de daha azdır. Şizofrenlerde, iç salgı bezleri ve histamin sentezi için gerekli eser elementler (Zn, Cu, Mg, Mn, K) azalmıştır. Princeton Üniversitesi'nden Dr. Carl Pfeiffer'e göre şizofrenler, "histamini fazla" ve "histamini az" diye ikiye ayrılabilir. Histamini çok olanlar kafaların içinde boşluk hissederler ve intihara sürüklenirler. Histamini az olanlarda, aşırı hareketli ve ağırya son derece dayanıklıdır. Şizofrenlerde, beyinde önemli bazı sinir iletim madde-

lerini parçalayan MAO (mono-amino-oxidase) enziminin azalması sonucu saldırganlık ve halüsinasyon görülmesi de olasıdır (Science et Avenir, Eylül 1992).

D) Enfeksiyonlar: İngiltere'de 1957 grip salgını sırasında anneden virüs alarak doğan bebeklerde ilerde şizofreni olma olasılığı, normal zamanlarda doğan bebeklere göre % 88 daha yüksek bulunmuştur (Lancet, 1991, 337: 1248-50).

Yeni Bir Doğum Kontrol Yöntemi

İngiltere'de hamile kalmayı önlemek için yeni bir cihaz geliştirildi. 5 cm çapında yumuşak plastik bir halka, kadının kendisi tarafından vajininin nihayetine yerleştirilmekte ve orada 3 ay kalmaktadır. Siring adını taşıyan bu halkanın içerisinde düşük dozda levonorgesteron denilen kadınlık hormonuna (progesteron'a) benzeyen bir madde bulunmakta ve bu madde yavaş yavaş kadının vücuduna geçmektedir. 1500 kadın üzerinde denenen bu halka, doğum kontrol hapı gibi kadını gebelikten korumakta ve yalnızca % 3,5 oranında gebeliğe yol açmaktadır. Doğum kontrol hapları gibi yan etkileri yoktur. Başlıca yan etkisi, adetlerin uzaması ve adetler arası kanama görülebilmesidir (% 20).

Afrika Akasyası Afrika'ya Açılıktan Kurtaracak

Bilindiği gibi Afrika, dünyada beslenmenin en yetersiz olduğu, özellikle proteinli gıdaların alınmadığı bölgelerden biridir. Bir rastlantı sonucu, Afrika akasyasının (Acacia albida) dibinde bir su kuyusu açmak için kazı yapılırken, 35 metre derinlikteki köklerin etrafında, havadaki azotu alarak amonyağa çeviren Rizobium bakterileri bulundu. Bu bakteriler, ağacın köklerinde küçük yumrular oluşturmaktadır. Ayrıca Afrika akasyası, dünyada yağmurda yaprak döküp de kuru mevsimde yaprakları yeşeren tek ağaçtır. Bu şekilde, bu akasya ağaçlarının altına darı dikilmesi halinde, hektar başına protein üretiminin 52 kilodan 180 kiloya çıkacağı düşünülmektedir. Bir diğer yararı da bu ağaç, düşen yapraklar yoluyla toprağa altı çeşit mineral vermektedir: Kalsiyum, potasyum, magnezyum, sodyum, fosfor ve kükürt. Buna "gökten düşen gübre" adı verilmiştir. Bakterilerin bu ağacın kökünde oluşturduğu amonyak, proteinlerin yapısına giren amino asitlerde kullanılmaktadır. Bu bakteri, nitrogenase enzimi sayesinde havadaki azotu bağlayabilen tek bakteridir. İlginçtir ki, bu ağacın kökleri ilk önce flavonoid denen maddeler salgılar ve bu şekilde rizobium bakterilerinin yüzerek köklere gelmesini sağlar. Daha sonra bir çeşit şeker (oligo sakkarit) salgılayarak, bakterilerin köklerden içeri girmesini sağlar. Toulouse'dan bir ekip bu şekeri piyasaya sürmek için patent almış bulunuyor. Baklagil tarımında (soya, yer fıstığı, bezelye vb.) tohumların bu maddeden çok az bir miktarla karıştırılması,

verimi çok artıracaktır. Bilindiği gibi, bitkilerde protein sentezi, bugüne kadar başlıca baklagillerde yani rizobium bakterileriyle oluyordu. Afrika akasyasının baklagiller gibi bol miktarda protein oluşturması, tarımda bir devrim olarak nitelendiriliyor ve Afrika'nın Dekar kentinde Orstom Biyoteknoloji Laboratuvarı, bu konudaki çalışmalarını derinleştiriyor.

Kaynak: Science et Avenir, Septembre 1992

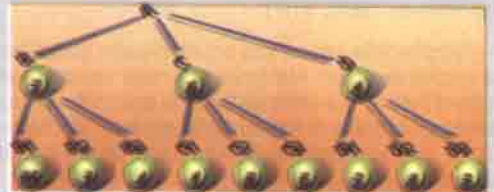
BİR BİLGİSAYAR HAMLEYE NASIL KARAR VERİR?

Satranç programı, bir A başlangıç noktasından başlayarak farklı olasılıkları bir ağacın dalları şeklinde ifade eder ve her olasılığa sayısal bir değer verir. Her pozisyonda yeni bir ağaç oluşturur. Her hamlede seçtiği dal üzerindeki puanları kazanır. Kompüter her hamlede bu farklı sayıları kıyaslayarak puanlarını maksimum yapmak yolunu arar ve bilir ki, hasmı onun puanını minimum yapmaya çalışacaktır. Bu Claude Shannon'un satranca uyguladığı, esaslı Oyun Teorisi olan, "Minimax" kuralıdır.

Boylece basitleştirilmiş şekilde her düğüm 3 olasılığa karşılıksa, oyunu 1/2 denniklik (hemen oynanacak olan hamle) inceleyen bir kompüter B (2 puan), C (6 puan) ve D (4 puan) olasılıklarıyla karşılaşacak ve tabii C'yi seçecektir.

Eğer analiz derinliği 1 ise (kendi hamlesi ve hasmın bu hamleye cevabı), B'yi seçecektir. Çünkü B1, B2, B3'den en küçüğü B2 (3 puan); C1, C2 ve C3'den en küçüğü C1 (1 puan) ve D1, D2 ve D3'den en küçüğü D1 (2 puan) dir. "Zayıf değerler" (en düşük puanlı değerler) B2, C1 ve D1 dir, bu zayıf değerler içinde en büyüğü (minimumların maksimumu = minimax) B2 (3 puan) dir. Hasım, kompüterin puanını azaltmak için mutlaka minimum değerlerden birini (B2, C1 veya D1) oynayacaktır. Kompüter ise, kendi puanını maksimum tutmak için hasmın oynayabileceği bu 3 olasılık (B2, C1 veya D1) içinden en yüksek puan taşıyan B2 (3 puan) yi dikkate alacaktır. Kompüter bu seçimi yapabilmek için 9 olasılığın (B1, B2, B3, C1, C2, C3, D1, D2, D3) her birini inceler.

Fakat pratikte "ağacın her düğümü" 35 data ayrılır (parti sırasında seçilen olasılıkların sayısı). Eğer derin bir analiz isteniyorsa (Deep Thought'da olduğu gibi gelecek 5 hamlenin analizi), bütün dalları inceleyen "minimax" tekniği kullanılmaz. Çünkü bunu yapmak çok zaman alacaktır. Oysa kompüterler arası dünya şampiyonasında her hamleye tanınan maksimum süre 3 dakikadır. O halde bu ağacı "budamak" gereklidir; bu da alfa-beta algoritması ile sağlanır. B dalını ve bunun farklı puanlarını inceledikten sonra, kompüter yalnız C1'i incelemekle C dalını incelememek kararı alır, çünkü C1, B2'den küçüktür. Benzer olarak D1'i incelemekte, D'yi ekarte eder. Böylece C2, C3, D2 ve D3 pozisyonlarını incelemekten kurtulur. Bu yöntemle her yeni analiz derinliği için gerekli zaman 6 kat kısaltılır.



Dergimizin 300. sayısı S.43'te yayınlanan bu yazıda teknik bir hata sonucu resim yayınlanmadığı için, resimle birlikte tekrar yayımlıyoruz.