

# Sinaps Dışı İleti

Ömer Akyol<sup>1</sup>, Süheyla Ünal<sup>2</sup>

## ÖZET:

### Sinaps dışı ileti

Bilgi beyinde sinaptik ve sinaps dışı ileti (SDİ) aracılığı ile aktarılır. SDİ, sinaps dışı varikositlerden salınan hücre dışı sıvının yayılması, yüksek afiniteli reseptörler ve taşıyıcılar aracılığı ile gerçekleşir. Bu yüksek afiniteli alım sistemleri noradrenalin, dopamin, serotonin, asetilkolin, nitrik oksit (NO) gibi birçok nörotransmitteri, tri-siklik antidepressanlar, psikostimulanlar, serotonin geri alım blokerler ve antikonvulzanlar gibi ilaçları hedef alır. SDİ aynı zamanda NO, karbon monoksit gibi maddelerin hücre dışı sıvı ve hücre membranlarına yayılmasını da içerir. NO'un taşıyıcı sistemlerin işlevlerini etkileyebildiği de gösterilmiştir. Bu yazıda SDİ'nin beyin aktivitesinde ve ilaç etkisindeki olası rolleri gözden geçirilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** sinaps dışı ileti, hacim iletilisi, nitrik oksit

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:197-203**

## ABSTRACT:

### Nonsynaptic neurotransmission

Information in the brain is transmitted by both synaptic and nonsynaptic neurotransmission (NSN). NSN includes the diffusion through the extracellular fluid of neurotransmitters released from nonsynaptic varicosities and high-affinity transmitter receptors and transporters. This high-affinity uptake system is the target of many neurotransmitters such as noradrenaline, dopamine, serotonin, acetylcholine and nitric oxide (NO) and also many drugs such as tricyclic antidepressants, psychostimulants, serotonin reuptake blockers, and anticonvulsants. NSN also includes the diffusion of substances such as NO and carbon monoxide (CO) through both extracellular fluid and cellular membranes. It has been shown that NO can influence the function of uptake carrier systems. In this paper, the possible roles of NSN in the brain activity and drug actions are reviewed.

**Key words:** nonsynaptic neurotransmission, volume transmission, nitric oxide

**Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:197-203**

## GİRİŞ

**B**eyin işlevleri birincil olarak kimyasal sinir iletilisinden temel almaktadır. Nöronlar arasındaki haberleşmenin, sinaptik bağlantılarla sağlandığı uzun zamandan beri biliniyordu. Son yıllarda nöronların birbiri ile sinaptik bağlantı olmadan da haberleşebileceği düşüncesi ortaya atılarak, bunun fizyolojik önemi üzerinde duruldu. Günümüzde nöronlar arasındaki haberleşmenin iki türde olduğu kabul edilmektedir: Sinaptik ileti (Sİ) (ağ sinir iletilisi) ve sinaps dışı ileti (SDİ) (hacim iletilisi) (1). Bu yazıda özgül olarak SDİ'nin beyin aktivitesinde ve ilaç etkisindeki olası rolleri gözden geçirilecektir.

## Sinaps dışı iletilinin tarihesi

Son zamanlardaki birçok morfolojik ve fonksiyonel gözlem, araştırmacıları nöronlar arası iletişim açısından sinap-

tik iletiden farklı bir yolun bulunduğunu düşünmeye zorlamıştır (1). Bundan on üç yıl önce merkezi sinir sisteminde (MSS) hücrelerarası iletişimin sınıflandırılmasına ilişkin bir girişimde ağ iletilisi (wiring transmission) ve hacim iletilisi (volume transmission) terimleri gündeme gelmiştir (2). Bu terimler iletilide sinyallerin kaynaklandığı yapıların sayısı (S) ve sinyallerin hedeflediği yapıların sayısı (T) arasındaki oran üzerine kurulmuştur (3). Buna göre Sİ, elektrik sinapslardaki kavşak yapılar (gap junction) ve kimyasal sinapslardaki bitişik membran pozisyonları aracılığı ile hızlı, bire-bir, bir noktadan diğerine hücrelerarası iletidir ve S/T oranı 1'dir. Buna karşılık SDİ, hücrelerarası boşlukta ve BOS'ta yavaş, bire-çok, yaygın hücrelerarası iletidir S/T oranı <1'dir. Herhangi bir hücre tipi (nöron, astroglia, mikroglia) ve herhangi bir substrat (iyon, aminoasitler, monoaminler, peptidler, gazlar, nörosteroidler) Sİ veya SDİ'ye katılabilir. MSS'de bunların dışında sinaps dışı iletişimin başka bir

<sup>1</sup>Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, <sup>2</sup>Prof. Dr., Psikiyatri AD, Malatya - Turkey

*Yazışma Adresi / Address reprint requests to:* Doç. Dr. Ömer Akyol, İnönü Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Turgut Özal Tıp Merkezi 44069 Malatya - Turkey

*Telefon / Phone:* +90-422-341-0660/3304  
*Faks / Fax:* +90-422-341-0728

*Elektronik posta adresi / E-mail address:* oakyol@inonu.edu.tr

*Kabul tarihi / Date of acceptance:* 19 Kasım 2003 / November 19, 2003

formunun daha olduğu düşünülmektedir (4): bu ileti glutamaterjik ve monoaminerjik nöronlar arasında nitrik oksit (NO) yardımı ile gerçekleşmektedir. Bu etkileşim tipinde spesifik reseptörlere gereksinim duyulmamaktadır. Postsinaptik bölgede sentezlenen NO retrograd olarak presinaptik uca dönebilmekte ve guanilat siklaz cGMP üzerinden sinaps aralığına glutamat (Glu) salınmasını indüklemektedir. Sinaps aralığına salınan Glu ise postsinaptik membranda NMDA reseptörleri gibi glutamaterjik reseptörleri uyarmaktadır (5,6).

## SDİ'nin tipleri

Nöronal sistemde değişik SDİ tipleri tanımlanmıştır (3);

1. SDİ'nin ilk örneği "açık" sinapstır. Bu sinaps tipinde sinaptik aralığa salgılanan transmitter sinaptik yarığın dışına yayılarak varikozitlerde bulunan reseptörler üzerinden etki ederler.
2. Bazı nöronal sistemlerde nöropeptidlerden zengin büyük veziküllerin bulunduğu transmitter salgılanma bölgeleri sinaps dışına salgılar, transmitterler sinaps dışı reseptörlere bağlanarak etki oluşturur.
3. Sinaptik özelliği olmayan yüksek dansiteli küçük veziküller içeren varikozitler hücreler arası boşluğa ekzositozla transmitterleri salgılar ve parakrin nöronal etki oluşur.
4. Veziküler salınımdan ayrı nöronal ve glial SDİ sinyalleri, taşıyıcı aracılı mekanizmalarla yani transmitter geri alım taşıyıcılarının tersine işlev görmesiyle dışarıya salgılanabilir.
5. Nöron dışı hücrelerden (glial, endotelial) kimyasal sinyallerin hücre dışı boşluğa salgılanması. Bu salgılanma veziküler veya veziküler olmayan mekanizmalarla gerçekleşebilir.
6. Gaz şeklindeki transmitterler (NO ve CO) ve nörosteroidler (nöronlar, glial hücreler ve endotel hücrelerinden salgılanabilir) SDİ sinyallerinin özel bir tipini oluşturur. Bunlar biyolojik membranları geçerek hücrelerin içinde kendilerine ait hedef molekülleri bulurlar ve etki oluştururlar.

## SDİ'ye aracılık eden komponentler

### a. Sinaps dışı varikozitler

MSS ve otonomik sinir sisteminde aksonların varikoz dallar oluşturduğu bilinmektedir (7). Anatomik çalışmalar sinaps dışı varikozitlerin varlığını ve bunların transmitter salgıladığını göstermiştir. Akson ucunun çevresine yayılan ya da salgılanan bu maddeler, temel transmitterin salınımını module edebilmektedir (8). MSS'deki noradrenerjik, serotonerjik,

dopaminerjik ve kolinerjik varikozitlerin büyük bir bölümü sinaptik bağlantı yapmamaktadır (9-12). Serebellar kortekste 0.24-2 milyon/mm<sup>3</sup> civarında serotonerjik varikozit, serebral kortekste ise 6000/mm<sup>3</sup> civarında noradrenerjik varikozit bulunduğu bildirilmektedir (12). Sinaps dışı yayılımdaki bağlantılar daha az enerji gerektirdiği için bu tür iletinin daha ekonomik olduğu ileri sürülmektedir (13).

### b. Sinaps dışı iletinin haber kanalı olarak hücre dışı boşluk

MSS'de hücre dışı boşluktaki transmitter konsantrasyonunu belirleyen birçok etken vardır. Hücre dışı K<sup>+</sup> konsantrasyonundaki artışa paralel olarak hücre dışı boşluğun küçülme payı *in vivo* olarak gösterilmiştir (14). Bu da hücre dışı boşluğa salınan transmitter konsantrasyonunu etkileyebilmektedir. Diğer önemli etken ise akson uçlarından salgılanan transmitter miktarıdır (15). Birkaç yüz bin sinaps dışı sonlanma varikoziti bulunan bir nöron, transmitterin nöron dışı konsantrasyonunu tek başına önemli derecede değiştirecek güce sahip değildir. Eğer bu nöron diğer birçok nöron ile birlikte aynı anda uyarılırsa bunların kombine etkisi geniş bir alanı etkileyebilecek şekilde hücre dışı boşlukta transmitter konsantrasyonunu arttırabilir. Salgılanan transmitterin yarı ömrü de hücre dışı boşlukta transmitter miktarını belirleyen bir etkidir. Substantia nigra'da ekstrasellüler serotoninin yarı ömrü 0.21 saniye iken dorsal raphe nükleusta 0.09 saniyedir. Bu da göstermektedir ki dorsal raphe nükleustaki iletişimde SDİ, substantia nigrada olduğundan daha fazla kullanılmaktadır (16).

### c. Yüksek afiniteli sinaps dışı reseptörler

Uzun mesafelerde düşük konsantrasyonla etki oluşturabilmek için transmitterler yüksek afiniteli reseptörlere gereksinim duyarlar (17). Transmitterlerin sinaptik yarıktaki konsantrasyonları 0.01-6mM arasında değiştiği için postsinaptik reseptörler görece duyarsızdır ve düşük afinitelidir (18). Bu yüzden bu reseptörler vücutta düşük konsantrasyonlarda yayılabilen ilaçlar tarafından etkilenmezler; ilaçlar bu intrasynaptik reseptörleri sadece aşırı yüksek ve toksik dozlarda etkileyebilir. Bu reseptörler SDİ yoluyla uzaktan modulasyon için hedef olamazlar. Bununla beraber, sinaptik bağlantısı olmayan varikozitlerdeki reseptör ve taşıyıcılara endojen maddeler (transmitter, modulator vs) ve ilaçlar (antidepresanlar, nikotin) kolayca ulaşabilmektedir. Bu reseptörler daha düşük konsantrasyondaki ilaçlar tarafından (0.01-1µM) etkilenmektedir (19). Bir araştırmada subs-

tansia nigra pars retikulatada sinaps dışı lokalizasyonlu 5-HT<sub>1</sub> reseptörleri gösterilmiş olup, buradaki hücre dışı 5-HT konsantrasyonu yaklaşık 55nM olarak ölçülmüştür (18). Bu durum varikozitlerdeki reseptörlerin agonist, parsiyel antagonist veya antagonist etkili ekzojen bileşiklerin hedefi olabileceğini göstermektedir.

#### d. Yüksek afiniteli sinaps dışı taşıyıcılar

MSS'de taşıyıcıların yoğunluğu ve lokalizasyonu üzerine yapılmış çok az sayıdaki çalışmanın verileri nöronlar arasında sinaptik olmayan etkileşimleri anlamamıza ışık tutmaktadır. Taşıyıcı yoğunluğunun daha az olduğu bölgeler uzaktan etkileşimlerin daha sık kullanıldığı yerlerdir. İşaretili serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NA)'nin varikozitlerce herhangi bir sinaptik bağlantı yapmadan hücre dışı boşluktan alındığı gösterilmiştir (12). Daha sonraki çalışmalarda sinaps dışı varikozitlerde transmittere göre seçiciliği olan taşıyıcıların sentezlendiği bulunmuştur (20). Taşıyıcılar hücre dışı boşlukta transmitterin ömrünü ve dolayısıyla salgılandığı yerden daha uzak yerlere ulaşmasını düzenlerler. Bir transmitterin salgılandığı hücre dışı boşluk alanı ve transmitter konsantrasyonu, taşıyıcının lokal densesine bağlı olarak bölgeden bölgeye değişir. Noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik taşıyıcıların önemi uzun zamandan beri bilinmektedir (21). Örneğin antidepressanların tedavi edici etkisi, bu taşıyıcılar üzerine olan bloke edici etkilerinden kaynaklanmaktadır. İmipramin ve fluoksetin gibi antidepressanlar düşük dozda sinaps dışında lokalize olan yüksek afiniteli membran taşıyıcılarını etkileyerek NA ve/veya 5-HT'nin geri alımını inhibe eder, dolayısıyla konsantrasyonunu, yarı ömrünü ve transmitterin salgılandığı mikroçevrede ulaşacağı mesafeyi artırırlar (15).

#### e. Nöronlar arasında reseptörler olmadan meydana gelen sinaps dışı etkileşimler

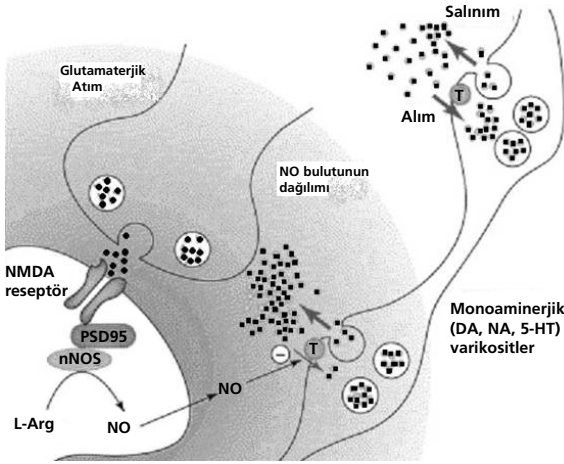
Son yıllarda aynı zamanda bir serbest radikal olan NO'nin ve CO'nin MSS'de sinyal transmitteri olarak etki ettiği bulundu (22). Bu bileşikler henüz tam olarak transmitter sınıfında değerlendirilmemektedir. Çünkü sinaptik veziküllerde sentez edilmezler, gaz olarak sentezlenip serbestleştikleri yerden uzaklara ulaşabilirler. Uzaktaki hücrelerin G proteinlerini aktive ederler ve taşıyıcıları etkilerler. NO'nin fizyolojik işlevlerinden birisi bazı nörotransmitterlerin geri alımını engellemektir. NO, [<sup>3</sup>H]DA ve [<sup>3</sup>H]Glu geri alımını inhibe etmiş fakat 5-HT geri alımını artırmıştır (23,24). Bu çalışmalarda yöntem olarak farklı NO donörleri tarafından ekzojen olarak üretilen NO varlığında transmitter geri alımı ölçülmüştür. Bir grup

araştırmacı da hipokampal preparatlarda nöronal nitrik asit sentetaz (nNOS) enzimini inhibe ederek endojen NO üretimini azaltmışlardır (25). Sonuçta endojen olarak üretilen NO'nin, NA geri alım taşıyıcısını inhibe ettiği gösterilmiştir. Mikrodiyaliz yönteminin kullanıldığı başka bir çalışmada bir NOS inhibitörü olan L-NAME'in sistemik uygulanması striatumdan dopamin (DA) salgılanmasını önemli ölçüde azaltmıştır (26). Son olarak beynin birkaç bölgesinde iNOS tarafından sentez edilen NO'nin asetilkolin salgılabildiği ve NO donörü olan sodyum nitroprussitin striatumda Ca<sup>++</sup> konsantrasyonuna bağımlı bir şekilde hücre dışı DA düzeyini artırdığı bulunmuştur (27).

NO, L-arjinin aminoasitinden NOS enzimi aracılığı ile üretilir. Bu enzimin üç izoenzimi vardır: endotelial, indüklenebilir ve nöronal NOS. Sonuncusu sinir hücrelerinde bulunmaktadır. Her ne kadar bu izoenzimlerin hepsi MSS'de bulunsun da sinir iletimi üzerine olan spesifik etkiler nNOS tarafından üretilen NO'ye bağımlıdır. Diğer reseptörlerin aktivasyonundan kaynaklanan Ca<sup>++</sup> enzimin etrafına ulaştığında muhtemelen oldukça seyreltik hale gelir. Bu yüzden NMDA reseptörleri ile NO sentezi arasında daha yakın bir ilişki olması gerekir. Enzim aktive olmuş NMDA reseptörlerinin iyon kanallarına girerek ortama gelen Ca<sup>++</sup>'a maruz kalır. Böylece nNOS sadece NMDA reseptörleri ile aktifleştirilir (28,29).

MSS'de NO'nin sentezi NMDA reseptörlerinin Glu tarafından aktivasyonu ile olmaktadır (Şekil 1). Bir araştırmada, deney hayvanı serebral korteksinde sinaptozomal preparatlarda NMDA reseptörlerinin aktivasyonu Glu ve NA salınımını sağlamıştır ve bu salınım NO üretimini engelleyen veya hücre dışı boşluktan uzaklaştıran ilaçlar tarafından bloke edilmiştir (28). Bu bulgular akson terminallerinden salgılanan Glu'nin, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu üzerinden NO üretimini artırdığını göstermektedir. NO artışı komşu sinapslardan Glu ve diğer transmitterlerin salgılanmasını artırdığından, NO'nin aynı zamanda NMDA ile indüklenen nörotransmitter salınımının modülasyonunda görev aldığı söylenebilir.

NO, membranlara kolayca nüfuz edebilme gibi fizikokimyasal özellikleri nedeni ile sinaps dışı etkileşimlerin ideal bir mediatörüdür (15). Her ne kadar yarı ömrü sadece birkaç saniye olsa da bu kısa sürede birkaç yüz mm yol alabilir ve daire şeklinde yaklaşık 300-350 µm çapında bir alanın işlevini etkileyebilir (30,31). Bu mesafe sinaptik yarığın çapı ile (20nm) veya bir hücrenin hacmi ile (birkaç µm<sup>3</sup>) karşılaştırıldığında, nNOS tarafından postsinaptik olarak üretilen NO'nin sinapsların etrafında bulunan çok sayıdaki nöronun işlevini etkileyebileceği açıktır.



**Şekil 1.** Merkezi sinir sisteminde nöronal nitrik oksit sentazın (nNOS) aktivasyonu. Glutamatın salgılanması NMDA reseptörlerini stimüle eder. Bu da ilişkili olduğu PSD95 proteini ile nNOS'u aktive eder. Burada sentez edilen NO daha sonra üç boyutlu olarak dağılarak monoaminerjik varikozitlere ulaşır. Monoaminlerin gerçek hücre dışı konsantrasyonları salgılanma ve geri alım dengesine bağlıdır. Dolayısıyla NO'nun taşıyıcıları inhibe etmesi sonucunda hücre dışı sıvıda monoamin konsantrasyonu artar. DA: dopamin; NA: noradrenaline; 5-HT: 5-hidroksi triptamin; NMDA: N-metil-D-aspartat; L-Arg: L-arjinin; T: transporter (taşıyıcı). Bu şekil Kiss JB, Vizi ES. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. Trends Neurosci 2001;24:211-215 makalesinden uyarlanmıştır.

## Bir SDİ olarak NO'nun etki mekanizması

Elde edilen veriler NO'nun monoamin aracılı nörotansmiyonun düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Diğer mekanizma ise NO'nun monoaminlerin işlevini inhibe etmesidir. Dimetilfenilpiperazin'in sıçan hipokampal kesitlerinden taşıyıcı aracılı NA salınımını indükleyebileceği gösterilmiştir (32). Bunun aksine nNOS'un inhibisyonu bu yanıtı arttırmaktadır. Sonuçta NO yokluğunda NA'nın geriye transportu artmaktadır (Şekil 1). Striatal kesitlerden DA'nın elektriksel uyarılar ile salınımı bir NOS inhibitörü olan L-NAME tarafından azaltılmıştır (33). Yakın zamanlarda yapılan bir yayın bu inhibisyonun mekanizmasını, en azından NA taşıyıcısı için açıklamıştır. Kaye ve arkadaşları (34) NO donörü olan S-nitrozo-penisilaminin insan NA taşıyıcısının cDNA'sının transfekte edildiği hamster over hücrelerine NA (3H ile işaretli) geri alımını önemli oranda azalttığını buldular. Taşıyıcı proteinin yer tanıyan bölgesine karşılık gelen Cys351'in Ser351'e mutagenesi NO donörünün inhibe edici etkisine dirençli işlevsel bir NA taşıyıcısı oluşturmuştur. Çalışmalar DA geri alımı için de benzer mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Yalnız buradaki inhibitör etki NO'nun kendisi tarafından değil, reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından, özellikle NO

ile ROS'un reaksiyonundan elde edilen peroksinitrit (ONOO-) tarafından oluşturulur (35).

Glutamat beynin major eksitator transmitteridir ve esas olarak sinaptik etkileşimlere katılır. Ancak NO'nun yardımı ile Glu geniş aralıklı nonsinaptik etkileşimlere de katılabilir. Spesifik beyin bölgelerinin işlevlerinde (ör: hipokampüste öğrenme ve bellek) glutamaterjik ve monoaminerjik yollar arasındaki etkileşim önemlidir (36). Bu bölgelerde monoaminlerin salınımı Glu tarafından farklı yollarla etkilenebilir (36):

1. Glutamaterjik projeksiyonlar monoaminerjik varikozitler üzerinde akso-aksonik sinapslar oluşturabilir. Bu durumda glutamaterjik sinapslar tek bir varikozitteki monoaminlerin salınımını değiştirir.
2. Glutamaterjik nöronlar monoaminerjik nöronların hücre gövdesine bir projeksiyon gönderebilir. Bu da monoaminlerin hedef alanda daha geniş hacimlerde salınımını arttırabilir. Çünkü tek bir hücre yüzbinlerce varikozite sahip olabilir.
3. Glutamaterjik hücre hedef alan içinde nNOS içeren tek bir nörona projeksiyon gönderebilir. Bu durumda NO bulutu monoaminlerin geri alımını geniş bir alanda (birkaç bin varikozite) azaltır. Bu etki monoaminlerin hücre dışı konsantrasyonunu, sinaps etrafındaki yerel alanda bu monoaminlerin yarı ömrünü uzatarak arttırabilir.

## SDİ sinyalleri olarak nöropsikoaktif ilaçlar

Nöropsikoaktif ilaçların mekanistik olarak SDİ sinyalleri gibi çalıştığı kabul edilebilir (3). Bu ilaçlar sanki ekzojen SDİ sinyalleri imiş gibi sistemik kandan gelerek beyine difüze olmaktadır. Ayrıca, ilaçlar görece olarak sınırlanmamış durumda olan SDİ'yi, tek yönlü olarak sınırlandırılmış Sİ'den daha kolay etkilemektedir. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için beyinde moleküllerin hareketi ile ilaçların Sİ ve SDİ ile ilişkilerinin bilinmesi gerekmektedir.

## Beyinde moleküllerin hareketi

Beyinde moleküllerin davranışını açıklayabilecek önemli parametreler ortaya konulmuştur. Hacim fraksiyonu (37), verilen herhangi bir ilacın difüze olabileceği beyin dokusudur. Bunun miktarı tipik olarak hücre dışı kompartmana dağılan moleküller için 0.2, beyin hücrelerine girebilen gaz transmitterler ve nörosteroidler gibi lipofilik moleküller için ise daha yüksektir. Moleküllerin beyinde hareketi hacimlerine ve aynı zamanda şekline bağlıdır. Eldeki sınırlı veriler moleküler yükün beyin hücre dışı sıvısında yayılması üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir (38). Bununla beraber hücre dışı matriks proteoglikanları, özellikle hyaluronik asit (negatif yüklü

dallar içerir) anyonların difüzyonunu azaltabilmektedir. Difüzyon parametreleri bölgeye spesifiktir. Bölgeler arasında heterojenlik gösterir ve gelişme, yaşlılık ve patolojik durumlar sırasında değişebilir. Hücre dışı matriksteki moleküller hücre dışı boşlukta difüzyon parametrelerini kontrol etmede önemli bir role sahiptir ve patofizyolojik durumlarda değişebilir (39,40).

## Beyin hücre dışı boşluğunda ilaç difüzyonunun özellikleri

Nöropsikoaktif ilaçların ekzojen olarak uygulanmış SDİ sinyalleri olduğu varsayıldığında bazı spesifik etkenlerin göz önüne alınması gerekmektedir. Belirli kaynaklardan köken alan endojen SDİ'nin aksine sistemik olarak uygulanan ilaçlar tüm beyine geçiş yapar. Kan akımında ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde bölgesel farklılıklardan kaynaklanabilecek belli heterojenlikler olması olasıdır. SDİ sinyallerini etkileyen o bölgeye özgü etkenler beyinde ilerleyen ilaçların kaderini belirgin şekilde etkilerler. Örneğin, bölgelere spesifik geri alım veya yıkım mekanizmaları (monoaminoksidazların, peptidazların lokal konsantrasyonları) hücre dışı boşlukta ilaç temizlenmesini hızlandırabilir (41). Psikoaktif ilaçların birçoğu lipofilik olduğu için bunların beyinde ilerlemesi hücre dışı boşluk ile sınırlı değildir. Bunların davranışı gazlar ve nörosteroidler gibi lipofilik endojen SDİ sinyallerinininkine benzer (42,43). Bu nedenle hücre dışı boşluk özelliklerinden çok, hücre içi ortamın difüzyon özellikleri (ör: hücre içi tamponlayıcı moleküller) ilaçların beyinde ilerlemesinin önemli belirleyicileri olarak kabul edilebilir.

## Nöropsikoaktif ilaçların hedefi olarak SDİ

Beyinde madde göçü; lokal hücre dışı sıvının genel özellikleri; transmitterlerin yıkımı veya biyolojik olarak aktif formlara (peptidik fragmentler) çevrimi (monoamin oksidaz ve peptidaz ile); nöron veya diğer hücre tipleri tarafından transmitterin geri alımı; kan-beyin bariyeri yolu ile transmitter klirensi gibi etkenlere bağlıdır (3). Kapalı sinapslarda transmitter etkisinin sonlandırılması Glu örneğinde olduğu gibi transmitterin yarık dışına difüzyonu ile sağlanır. Dolayısıyla intrasynaptik parçalayıcı enzimler bazı kapalı sinapslarda önemli bir role sahiptir (ör: nöromusküler kavşakta asetilkolinesteraz). Geri alım blokerleri sinaptik yarıktan çok hücre dışı boşlukta transmitter düzeylerinin kuvvetli regülatörleridir ve SDİ'yi kontrol ederler. Geri alım mekanizmasının olmaması durumunda, hücre dışı boşlukta parçalayıcı veya çevirici enzimler olarak görev yapan peptidler transmitterlerin ana regülatörleri görevini üstlenirler (44). Bunlar da hücre dışı boşlukta veya hedef nöron hücresi ve glial hücrelerin

sinaps dışı membranlarında lokalize olmuştur.

## SDİ ile patolojik süreçler arasındaki ilişki

Birçok patolojik durum SDİ'deki değişikliklerin bir sonucu olabilir veya SDİ'de değişikliklere yol açabilir. Patolojik durumlarla ilgili birçok hücrenel ve moleküler olaylar anormal SDİ sinyallerin salınımına ve hücre dışı boşluğun iyonik kompozisyon ve fizikokimyasal parametrelerinde değişikliklere yol açabilir. Bunlar, enerji rezervinin tükenmesi, aşırı transmitter ve diğer nöroaktif bileşiklerin salınımı, hücre kaybı veya proliferasyonu, glial şişme ve iyonik homeostazın kaybıdır (3).

Hipoksi ve terminal anoksi esnasında, hem transmitter ve iyon salınımında artma (Glu ve K<sup>+</sup>) hem de hücre dışı boşlukta yüzeysel bir değişiklik söz konusudur. Anoksi esnasında glial Glu geri alımının azalması, bu transmitterin salınması için önemli bir mekanizmadır (45). Rat korteksinde veya spinal kordda hücre dışı boşluk hacim fraksiyonunun *in vivo* olarak belirgin azaldığı gösterilmiştir (46). Bu değişiklikler moleküllerin difüzyonunu azaltabilir, iyonların, eksitotoksik transmitterlerin ve nörotoksik metabolitlerin birikimini artırabilir ve böylece iskemik hasara katkıda bulunabilir. Ayrıca, difüzyon parametrelerindeki değişiklikler lezyonlu dokuda terapötik ajanların hücrelere geçişini etkileyebilir.

Hücre dışı boşluğun hacim fraksiyondaki azalmanın epilepside rol oynayabileceği bildirilmektedir (37). Beynin patolojik durumlarında SDİ'deki değişiklikler, bozulmuş bir iletiyi düzeltmek için gerekli kompensatuvar değişiklikleri gösterebilir. Parkinson hastalığının hayvan modellerinde yapılan deneylerde dopaminerjik striatal iletide kısa mesafeli SDİ'den uzun mesafeli SDİ'ye bir geçiş söz konusu olmaktadır (47). Bu da yükselen dopamin yollarındaki nöronların dejenerasyonu ile ortaya çıkan motor belirtilerin başlamasını geciktiren major kompensatuvar bir mekanizmadır. Bu tür uzun mesafeli SDİ'ye geçişlerin MSS hasarından sonra rehabilitasyonu hızlandırdığı savunulmaktadır (48).

## SONUÇ

Sonuç olarak, SDİ beyinde bilginin iletimi konusunda yeni bir anlayış sunmaktadır. MSS hastalıkları esnasında SDİ'de belirgin değişiklikler görülmektedir. Bu, doku değişikliklerini hızlandırmakta veya tersine devam edegelen patolojik süreçleri kompanse etmektedir. Her durumda bu bulgular araştırmacılara MSS hastalıklarının patogenezi anlamada ve optimal bir farmakolojik strateji seçiminde önemli bir yol göstermektedir.

**Kaynaklar:**

1. Fields RD, Stevens-Graham B New insights into neuron-glia communication. *Science* 2002;298:556-62
2. Agnati LF, Fuxe K, Zoli M, Ozini I, Toffano G, Ferraguti F A correlation analysis of the regional distribution of central enkephalin and beta-endorphin immunoreactive terminals and of opiate receptors in adult and old male rats. Evidence for the existence of two main types of communication in the central nervous system: the volume transmission and the wiring transmission. *Acta Physiol Scand* 1986;128:201-7
3. Zoli M, Jansson A, Sykova E, Agnati LF, Fuxe K Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:142-150
4. Park JH, Straub VA, O'Shea M Anterograde signaling by nitric oxide: characterization and in vitro reconstitution of an identified nitrenergic synapse. *J Neurosci* 1998;18:5463-76
5. Bredt DS, Snyder SH Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992;8:3-11
6. Uzbay IT, Oglesby MW Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:43-52
7. Galabov PG Light- and electron microscopic characteristics of the vegetative centers in the guinea pig sacral spinal cord intermediate zone. *Anat Anz* 1980;147:232-41
8. Starke K Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1977;77:1-124.
9. Oleskevich S, Descarries L and Lacaille JC Quantified distribution of the noradrenaline innervation in the hippocampus of adult rat. *J Neurosci* 1989;9:3803-3815
10. Oleskevich S, Descarries L, Watkins KC, Seguela P and Daszuta A Ultrastructural features of the serotonin innervation in adult rat hippocampus: an immunocytochemical description in single and serial thin sections. *Neuroscience* 1991;42:777-791
11. Descarries L, Seguela P, Watkins KC Nonjunctional relationships of monoamine axon terminals in the cerebral cortex of adult rat, in *Volume Transmission in the Brain* (Fuxe K and Agnati LF eds) 1991; pp 53-62, Raven Press, New York
12. Descarries L, Gisiger V and Steriade M Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. *Prog Neurobiol* 1997;53:603-625
13. Aiello GL, Bach-y-Rita P The cost of an action potential. *J Neurosci Methods* 2000;103:145-149
14. Svoboda J and Sykova E Extracellular space volume changes in the rat spinal cord produced by nerve stimulation and peripheral injury. *Brain Res* 1991;560:216-224
15. Vizi ES Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol Rev* 2000;52:63-89.
16. Bunin M and Wightman RM Quantitative evaluation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) neuronal release and uptake: An investigation of extrasynaptic transmission. *J Neurosci* 1998;18:4854-4860.
17. Isaacson JS, Solis JM and Nicoll RA Local and diffuse synaptic actions of GABA in the hippocampus. *Neuron* 1993;10:165-175
18. Bunin MA and Wightman RM Paracrine neurotransmission in the CNS: involvement of 5-HT. *Trends Neurosci* 1999;22:377-382
19. Vizi ES and La'bos E Nonsynaptic interactions at presynaptic level. *Progr Neurobiol* 1991;37:145-163
20. Lester HA, Cao Y and Mager S Listening to neurotransmitter transporters. *Neuron* 1996;17:807-810
21. Amara SG Monoamine transporters: Basic biology with clinical implications. *Neuroscientist* 1995;1:259-267
22. Moncada S, Higgs A and Furchgott R XIV. International Union of Pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacol Rev* 1997;49:137-142
23. Lonart G and Johnson KM Inhibitory effects of nitric oxide on the uptake of [3H]dopamine and [3H]glutamate by striatal synaptosomes. *J Neurochem* 1994;63:2108-2117
24. Miller KJ and Hoffman BJ Adenosine A<sub>3</sub> receptors regulate serotonin transport via nitric oxide and cGMP. *J Biol Chem* 1994;269:27351-27356
25. Kiss JP, Sershen H, Lajtha A and Vizi ES Inhibition of neuronal nitric oxide synthase potentiates the dimethylphenylpiperazinium-evoked carrier-mediated release of noradrenaline from rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 1996;215:115-118
26. Kiss JP, Hennings ECP, Zsilla G and Vizi ES A possible role of nitric oxide in the regulation of dopamine transporter function in the striatum. *Neurochem Int* 1999;34:345-350
27. Ikarashi Y, Takahashi A, Ishimaru H, Shiobara T and Maruyama Y The role of nitric oxide in striatal acetylcholine release induced by N-methyl-D-aspartate. *Neurochem Int* 1998;33:255-261
28. Montague PR, Gancayco CD, Winn MJ, Marchase RB, Friedlander MJ Role of NO production in NMDA receptor-mediated neurotransmitter release in cerebral cortex. *Science* 1994;263:973-977
29. Brenman JE, Bredt DS. Synaptic signaling by nitric oxide. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:374-378
30. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signalling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995;57:683-706
31. Gally JA, Montague PR, Reeke GN Jr, Edelman GM The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:3547-3551
32. Kiss JP, Windisch K, Balla A, Sershen H, Lajtha A Dual effect of DMPP on the resting release of noradrenaline from rat hippocampal slices. *Brain Res Bull* 1997;43:257-262
33. Sandor NT, Brassai A, Puskas A, Lendvai B Role of nitric oxide in modulating neurotransmitter release from rat striatum. *Brain Res Bull* 1995;36:483-486

34. Kaye DM, Gruskin S, Smith AI, Esler MD Nitric oxide mediated modulation of norepinephrine transport: identification of a potential target for S-nitrosylation. *Br J Pharmacol* 2000;130:1060-1064
35. Fleckenstein AE, Metzger RR, Beyeler ML, Gibb JW, Hanson GR Oxygen radicals diminish dopamine transporter function in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1997;334:111-114
36. Kiss JB, Vizi ES Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission *Trends Neurosci* 2001;24:211-215
37. Aiello GL, Bach-y-Rita P Brain cell microenvironment effects on neuron excitability and basal metabolism. *Neuroreport* 1997;8:1165-1168
38. Nicholson C, Phillips JM Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum. *J Physiol* 1981;321:225-57
39. Margolis RK, Margolis RU Nervous tissue proteoglycans. *Experientia* 1993;49:429-446
40. Yong VW, Krekoski CA, Forsyth PA, Bell R, Edwards DR Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends Neurosci* 1998;21:75-80
41. Davis TP, Gillespie TJ, Konings PN Specificity of neurotensin metabolism by regional rat brain slices. *J Neurochem* 1992;58:608-617
42. Paul SM, Purdy RH Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992;6:2311-2322
43. Wood J, Garthwaite J Models of the diffusional spread of nitric oxide: implications for neural nitric oxide signalling and its pharmacological properties. *Neuropharmacology* 1994;33:1235-1244
44. Konkoy CS, Davis TP Ectoenzymes as sites of peptide regulation. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:288-294
45. Takahashi M, Billups B, Rossi D, Sarantis M, Hamann M, Attwell D The role of glutamate transporters in glutamate homeostasis in the brain. *J Exp Biol* 1997;200:401-409
46. Lundbaek JA, Hansen AJ Brain interstitial volume fraction and tortuosity in anoxia. Evaluation of the ion-selective micro-electrode method. *Acta Physiol Scand* 1992;146:473-484
47. Bjelke B, Stromberg I, O'Connor WT, Andbjør B, Agnati LF, Fuxe K Evidence for volume transmission in the dopamine denervated neostriatum of the rat after a unilateral nigral 6-OHDA microinjection. Studies with systemic D-amphetamine treatment. *Brain Res* 1994;662:11-24
48. Bach-y-Rita P Non-synaptic diffusion neurotransmission: a novel concept for future migraine research. *Cephalalgia* 1994;14:396-400