

BEYİNDE BİYOKİMYASAL ve FARMAKOLOJİK ASİMETRİ: İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMASINA YENİ BİR YAKLAŞIM

Üner Tan

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnsanların yaklaşık % 65'i sağlak, % 30'u ambidekster, % 5'i ise solaktır (Tan, 1988 a, c). Hayvanlarda, % 25 sağlak, % 25 solak ve % 50 ambidekster bulunduğu bildirilmiş ve bunun doğru olduğu genel olarak kabul edilmiştir (bkz. Annett, 1985). Böyle bir dağılım şans dağılımı olarak kabul edildiğinden hayvanlarda sağlaklık yada solaklığın tamamen şansa bağlı bir olay olduğu düşünülmüştür. İnsan'ın bu ayrıcalığı nedendir? Eğer kendi başına bir yüce yaratıksa, neden cennetten kovulmuştur. Eğer değilse, o zaman evrimin acımasız kurallarına uymak zorundadır. Ve diğer hayvanlarda da insanda olduğu gibi belli bir etkenin etkisi altında manuel asimetrisinin belli bir yöne doğru kayması beklenir. Bu düşüncelerin ışığında, hayvanda el dağılımı Tan tarafından yeniden araştırılmıştır. Kedi ve köpeklerde insandakine oldukça yaklaşan bir dağılım saptanmıştır (Tan, 1987; Tan et al., 1990 a).

Yukarıda değinilmiş olan hayvan ve insan deneyleri, manuel asimetrisinin beyindeki bir biyokimyasal asimetri sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. Böyle bir asimetrisinin psikiyatrik hastalıklarda önemli olduğu bilinmektedir. Psikoaktif drogların etkilerinin beyindeki farmakolojik asimetri ile açıklanabileceği günümüzün en önemli konularındandır.

Klorpromazin'in Spinal Motor Asimetriye Etkileri

El tercihi ve şizofreni arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Taylor et al., 1980, 1983). Tam sağlak oranı şizofrenlerde normallere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu hastalık anormal serebral dominans ile ilgili görünmektedir. Muhtemelen iki hemisfer arasındaki iletişim bozulmuştur. Hiperaktif, kolayca uyarılabilen ve buna rağmen bozuk olan sol hemisfer nedeni ile komissural yollardaki ileti bozulmuştur (Galın, 1974; Gur, 1979; Schweitzer et al., 1978). Sol (dominant) hemisferin nöroleptik tedavisine karşı daha duyarlı olduğu da bildirilmiştir, çünkü farmakoterapi altında bulunan şizofrenlerde sağ taraf diskinezilerine soldan daha sık rastlanmaktadır (Waziri, 1980).

İlginç olarak, el becerisi ile solcus kasını innerve eden motor nöronların eksitabilitesi arasında ters ilişki bulundu (Tan, 1985 a,b; Tan, 1990 b,c,e). Sağlaklarda, sol bacak soleus motor nöronlarının eksitabilitesi sağa göre daha yüksek, solaklarda ise bunun tersi olduğu gösterildi. Bu nedenle Tan ve Gürgen (1986), sağlak olan kronik şizofreniklerde klorpromazin'in spinal motor asimetriye (Tan, 1984) etkilerini araştırdılar. İlaçsız olanlarda, sol taraf soleus motor nöron eksitabilitesinin sağ tarafa göre daha yüksek olduğu bulundu. Bu spinal motor asimetrisinin nöroleptik tedavisi esnasında (üç hafta) kaybolduğu hemisfer hiperaktivitesi ve aynı zamanda bozulmuş olan inter hemisferik iletişim teorisini desteklemektedir.

Lityum ve İmipramin'in Kedilerde Pençe Tercihine Etkileri

Bu droglar affektif hastalıkların sağaltımında kullanılmaktadır. Psikomotor hipoteze göre (Tan, 1986 b), motor ve psikolojik sistemler arasında feedback etkileşimler bulunduğundan, psikopatolojik bozukluklarda kullanılan bu ilaçların pençe tercihindeki motor mekanizmaları değiştirmesi beklenir. Pençe tercihi besine uzanma testi ile saptandı. En az 10 gün süre ile 50 pençe sayıldı. Daha sonra lityum chloride (1 m Eq/kg/d) ve imipramin (2 mg/kg/d) i.p. olarak enjekte edildi. Bu ilaç periyodu ise en az 40 gün sürdü.

İmipraminden sonra manuel asimetri arttı; lityumdan sonra ise manuel asimetri azaldı. Lityum etkisini antagonize etti (Tan et al., 1990 d). Pençe tercihinin farmakolojik modülasyonu beyinde biyokimyasal asimetrisinin varlığını gösteriyor. Bu sonuçlar aynı zamanda biyokimyasal asimetriye bağlı olarak beyinde farmakolojik asimetrisinin varlığını da gösteriyor.

Ratlarda yapılan araştırmalarda, iki hemisferdeki triptofan ve seroyonin düzeylerinin farklı olduğu bulundu (Mandell ve Knapp, 1977; Mandell et al., 1979). Kedilerde lityumun frontal ve somatoduyusal korteksleri etkilediği gösterilmiştir (Heninger ve Sheard, 1976). Harding et al (1976), manik-depressif hastalarda, lityumun limbik sistem aktivitesini normale dönüştürürken, daha önce asimetrik olan EEG'yi simetrik duruma dönüştürdüğünü bildirdiler. Lityum aynı zamanda hemisferler arası serotonin asimetrisini de azaltmaktadır (Knapp ve Mandell, 1980). Bu sonuçlar lityumun neden manuel asimetriyi simetrik duruma dönüştürdüğünü açıklamaktadır. Diğer taraftan, imipramin gibi trisiklik antideressanların hemisferler arası serotonin farkını azalttığı gösterilmiştir (Knapp ve Mandell, 1980). Bu bulgu da imipraminin kedilerde bulunan manuel asimetriye olan etkisini açıklar niteliktedir.

Testosteronun Erişkin Kedilerde Manuel Asimetriye Etkisi

Serebral lateralizasyonun testosteron teorisine göre (Geschwind ve Behan, 1982), in utero yaşam esnasında salınan testosteron sol hemisfer gelişimini yavaşlatmakta, bu nedenle erkeklerde solak oranı daha yüksek olmaktadır. Ancak, özellikle dişilerde erişkin dönemde testosteronun sağ el tercihinin azalttığı bulundu (Tan et al., 1990 d). Erişkin kedilerde kronik testosteron verilmesinin manuel asimetriye etkileri araştırıldı. Erkeklerde testosteron hormonu manuel asimetriyi etkilemedi. Sağlak dişilerde kronik testosteron uygulaması manuel asimetriyi önemli derecede azaltarak ambilateralite oluşturdu. İlginç olarak siçan yavrularında kuyruk postüründe populasyon düzeyinde belli bir asimetri vardır (Ross et al., 1981; Denenberg et al., 1981). Doğumdan sonra birinci günde erkek ve dişi yavrularda kuyruk genelde sola saptmaktadır. Bu postural asimetri dişilerde daha belirgindir. Gebe siçanlara testosteron verilirse, sadece dişi yavrularda kuyruk postürünün sağa saptığı gözlenmiştir. Erkeklerde herhangi bir değişiklik oluşmamıştır (Rosen et al., 1983).

KAYNAKLAR

1. ANNETT, M. (1985). Left, right, hand and brain: The right shift theory. Lawrence Erlbaum Ass. London.
2. DENENBERG, V.H., ROSEN, G.R., HOFFMANN, M., JEFFREY, G., STOCKLER, J., & YUTZEY, D.A. (1981). Neonatal postural asymmetry and sex difference in the rat. *Developmental Brain Research*, 2, 417-451.
3. GALIN, D. (1974). Implications for Psychiatry of left and right cerebral specialization. *Archives of General Psychiatry*, 31, 572-583.
4. GESCHWIND, N., BEHAN, P. (1982). Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorders. *Proceedings of the National Academy of sciences, USA*, 79, 5097-5100.
5. GUR, R.E. (1979). Cognitive concomitants of hemispheric dysfunction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 36, 269-274.
6. HARDING, G., LOLAS-STEPKE, F., & JENNER, F. (1976). Alpha rhythms, laterality, lithium and mood. *Lancet*, 2, 1248.
7. HENINGER, G.R., SHEARD, M.H. (1976). Lithium effects on somatosensory cortical evoked response in the rat and cat. *Life Sciences*, 19, 19-28.
8. KNAPP, S., MANDELL, A.J. (1980). Lithium and chlorimipramine alter bilateral asymmetry in mesostriatal serotonin metabolites: a kinetic conformation of midbrain tryptophan hydroxylase with respect to tetrahydrobiopterin cofactor. *Neuropharmacology*, 19, 1-7.
9. MANDELL, A.J., KNAPP, S. (1979). Asymmetry and mood, emergent properties of serotonin regulation: a mechanism of action of lithium. *Archives of General Psychiatry*, 36, 909-916.
10. MANDELL, A.J., KNAPP, S., GEYER, M.A. (1979). Lithium decreases and cocaine increases the bilateral asymmetry of serotonin in mesostriatal and mesolimbic systems associated with changes in kinetic properties of tryptophan hydroxylase. In E. Usdin (Ed.), *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*, pp. 663-665, New York: Pergamon Press.
11. ROSEN, G.D., BERREBI, A.S., YUTZEY, D.A., DENENBERG, V.H. (1983). Prenatal testosterone causes shift of asymmetry in neonatal tail posture of the rat. *Developmental Brain Research*, 9, 99-101.
12. ROSS, D.A., GLICK, S.D., MEIBACH, R.C. (1981). Sexually dimorphic brain and behavioral asymmetries in the neonatal rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78, 1958-1961.
13. SCHWEITZER, L., BECKER, E., WELSH, H. (1978). Abnormalities of cerebral lateralization in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 35, 982-985.
14. TAN, U. (1984). Lateral asymmetry of H-reflex recovery curves in cat: evidence for a spinal motor lateralization. *International Journal of Neuroscience*, 24, 45-52.
15. TAN, U. (1985 a). Left-right differences in the Hoffmann reflex recovery curve associated with handedness in normal subjects. *International Journal of Psychophysiology*, 3, 75-78.
16. TAN, U. (1985 b). Relationships between hand skill and the excitability of motoneurons innervating the postural soleus muscle in human subjects. *International Journal of Neuroscience*, 26, 289-300.
17. TAN, U., GURGEN, F. (1986). Modulation of spinal motor asymmetry by neuroleptic medication of schizophrenia patients. *International Journal of Neuroscience*, 30, 165-172.
18. TAN, U. (1987). Paw preference in dogs. *International Journal of Neuroscience*, 32, 825-829.
19. TAN, U. (1988 a). The distribution of hand preference in normal men and women. *International Journal of Neuroscience*, 41, 35-55.
20. TAN, U. (1988 a). The relationship between nonverbal intelligence, familial sinistrality, and Geschwind scores in right-handed female subjects. *International Journal of Neuroscience*, 43, 177-182.
21. TAN, U. (1988 c). The distribution of the Geschwind Scores to familial left-handedness. *International Journal of Neuroscience*, 42, 85-105.
22. TAN, U., YAPRAK, M., KUTLU, N. (1990 a). Paw preference in cats: distribution and sex differences. *International Journal of Neuroscience*, 50, 195-208.
23. TAN, U. (1990 b). There is a close relationship between hand skill and the excitability of motor neurons innervating the postural soleus muscle in left-handed subjects. *International Journal of Neuroscience*, 51, 25-34.
24. TAN, U. (1990 c). A close relationship between hand skill and the excitability of motor neurons innervating the postural soleus muscle in right-handed female subjects. *International Journal of Neuroscience*, 52, 17-23.
25. TAN, U., KARAI, I., TAN, S. (1990 d). Lithium and imipramin effects on paw preference in cats. *International Journal of Neuroscience*, 52, 25-28.
26. TAN, U. (1990 e). A close relationship exists between hand skill and the excitability of motor neurons innervating the postural soleus muscle in right-handed male subjects. *International Journal of Neuroscience*, 53, 63-68.
27. TAN, U., KARAI, I., KUTLU, N. (1990 in press). The effects of testosterone on paw preference in adult cats. *International Journal of Neuroscience*.
28. TAYLOR, P.J., BROWN, R., GUNN, J. (1983). Violence, psychosis, and handedness. In P. Flor-Henry & J. Gruzelier (Eds.), *Laterality and Psychopathology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
29. TAYLOR, R.J., DALTON, R., & FLEMYNGER, J.J. (1980). Handedness in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 136, 375-383.

30. WAZIRI, R. (1980). Lateralization of neuroleptic- induced dyskinesia indicates pharmacologic asymmetry in the brain. *Psychopharmacology*, 68, 51-53.