

ALKOLÜN MERKEZ SİNİR SİSTEMİNE ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Baria ÖZTAŞ (*)

ÖZET

Alkolün merkez sinir sisteminde pek çok biyolojik sistemleri etkilediği bilinmektedir. Alkoliklerde beyinde oluşan yapısal değişikliklerin yanında fizyolojik fonksiyonlarda bozulmuştur. Alkol beyin kan akımına, beyin glikoz metabolizmasına ve çeşitli nörotransmitterlerin sentez ve yıkılmalarına etki etmektedir. Bu etkilerinden dolayı alkol ile manik hastalıklar arasında yakın ilişki olduğu pek çok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır. Çeşitli mental bozuklukları olan hastaların sıklıkla alkol bağımlısı oldukları bir gerçektir.

Bu derleme çeşitli laboratuvarlarda alkol intoksikasyonunda ve kronik alkoliklerde yapılan araştırmaları toplamaktadır. Özellikle alkolün beyin hasarı, beyin metabolizması ve çeşitli nörotransmitterlerle ilişkisi incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Alkolizm, Beyin Kan Akımı, Beyin Glikoz Metabolizması.

SUMMARY

The Effect of Alcohol on the Central Nervous Systems

Alcoholism and alcohol abuse are serious health problems. Alcohol is known to influence the activity of a number of biological systems in the central nervous system. Alcohol related brain damage is one of the most important causes of psychological impairment in the world. Studies on alcoholic patients have found a higher than expected prevalence of panic disorder, and suggest a positive correlation between the level of alcohol consumption and severity of anxiety.

There are wide ranging effects of alcohol on the nervous system. Some interfere with physiological and neurochemical functions but ultimately structural damage occurs. This review will present results from various laboratories on the effects of acute and chronic ethanol on the brain damage, neurotransmitter content, cerebral blood flow and cerebral glucose utilization.

Key Words : Alcoholism, Cerebral Blood Flow, Cerebral Glucose Utilization.

Kli.Psikofarmakol. Bül.,I:1 (2-9)1990

Bull.Clin.Psychopharmacol. I:1 (2-9)1990

Dünyada ve ülkemizde son 20 yılda alkol tüketimi çok hızlı bir şekilde artmaktadır. Avrupa ülkelerinde ve özellikle Fransada psikiyatri kliniklerine genel girişin % 50 kadarını alkolizm ve alkol komplikasyonlarının oluşturduğu tespit edilmiştir. Suç işleyen insanlarında % 30-40 kadarında o anda alkolü olduğu veya alkolik olduğu da bir gerçektir. Kan alkol düzeyi % 100 mg olunca insanların % 30'u, % 150 mg olunca % 50'si, ve % 200 mg olunca % 100'ü sarhoş olurlar (1). Sarhoş insan doğru şekilde yürüyemez, sendeler, dengesi bozuktur, ya çok konuşur veya depresiftir. Kan alkol düzeyi % 200-300 mg arasında bulantı kusma, dizartri, ataksi görülür. % 300 mg civarında konfüzyon, anestezi, dispne, % 400 mg da stupor ve % 400-500 mg arasında koma ve ölüm ortaya çıkar. Fakat kronik alkoliklerde diğer bir deyimle alkolle fiziksel bağımlılık gelişmiş kişilerde çok daha fazla alkolle tolerans gösterebilirler (2). Bu kişiler 5000 mg/L kan alkol düzeyleri üzerine sıklıkla çıkabilirler (2). Bu konuda bir rekor 1973 yılında kan alkol düzeyi

7,800 mg/L olan ve yaşayan bir alkolikte kırılmıştır (3). Burada şu soru önemlidir. Alkol merkez sinir sistemi üzerine nasıl etki etmektedir? Bu etki kronik alkolizmde ve akut intoksikasyonda nasıl olmaktadır? Alkol neden bazı kişide neşe, öfori yaratırken bazılarında depresyon yapmaktadır, alkol ve nörotransmitter arasındaki ilişki nedir? Genetik olarak alkolik olmaya yatkınlık var mıdır? Bu derlemenin amacı, yukarıdaki sorulara cevap vermek için alkolün beyine etkilerini aydınlatmaktır.

Alkolün merkez sinir sistemi üzerine etkisini 3 grupta toplayabiliriz.

- 1 - Yapısal değişiklikler
- 2 - Fizyolojik değişiklikler
- 3 - Nörokimyasal değişiklikler

A - YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

Alkoliklerde en sık rastlanılan anormalliklerden biri beynin büzülmesidir. İlk defa 1971 yılında pnömoensefalogram kullanılarak gösterilen bu büzülme, bugün komputer

tomografi (CT) ile çok kolaylıkla tespit edilebilmektedir (2, 4). CT incelemeleri ile beyindeki atrofi, sulkus genişliği, ventriküler volüm artışı interhemisferik ve silvian fissur genişliği ve forseps major genişliği ölçülerek tespit edilmiştir (4).

ERKEK	Sayı	Yaş	BEYİN AĞIRLIĞI
Kontrol	22	59+105	1495+105
Alkolik	17	58+12	1315+108
KADIN			
Kontrol	17	51+13	1268+127
Alkolik	18	52+11	1156+91

Tablo.1. : Harper ve ark. yaptıkları araştırmada hem kadın hem erkek alkoliklerde beyin ağırlığının kontrollere göre önemli ölçüde azaldığı görülmektedir (2).

Alkoliklerde beyin atrofisinde veya büzülmesinde serebral korteksten ziyade serebral hemisferlerin ak maddesindeki volümün azalması ön plandadır (5). Harper ve ark. alkoliklerde ak madde volümünde % 4,6 azalma (5), Monte ise % 6,1'den % 17,5 arasında değişen oranda azalma bulmuşlardır (6).

Alkolik hastalarda spesifik ak madde bölgeleri ölçüldüğü zaman, alkoliklerde korpus kallosum kalınlığının 3,19 mm, kontrollerde ise 4,02 mm olduğu gösterilmiştir. Post-mortem incelemelerde gösterilen bu korpus kallosum kalınlığındaki azalma anlamlı bulunmuştur (7). Korpus kallosum kalınlığı MRI tekniği ile bugün alkoliklerde ölçülebilmekte ve beyin büzülmesinde, in vivo diagnostik parametre olarak kullanılmaktadır (2).

Alkoliklerde serebral korteks değişiklikleri :

Alkolik hastalarda serebral korteks ve volümün azalması önemli olmamakla beraber, daha detaylı incelemeler kortekste önemli anormalliklerin olduğunu göstermiştir. Kortikal nöron sayımlarında, özellikle frontal kortekste nöron kaybının önemli olduğunu gösterilmiştir.

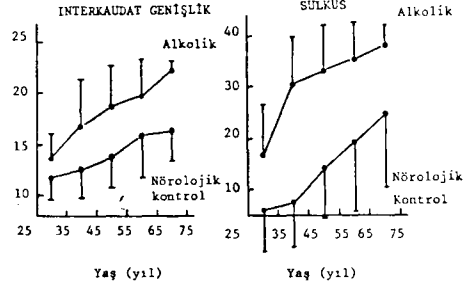
Frontal korteks, diğer korteks alanlarına göre alkolden en fazla etkilenen yapıardan biridir (2, 5). Beyin kan akımı incelemeleri en fazla bölgesel kan akımındaki azalmanın frontal ve parietal korteks bölgelerinde olduğunu ortaya koymuştur. Motor korteks, anterior singulat bölgelerinde önemli ölçüde nöron kaybı izlenmiştir. Carlen ve ark. 69 yaş ve altında 93 alkolik kişiyi, (herhangi bir karaciğer fonksiyonu bozukluğu olmayan) CT ile incelemiştir (8). Bu hastalar 80 gr/gün alkolü en az 10 yıl süreyle almaktadırlar. Bu hastalarda izlenen serebral atrofi aynı yaş gruplarında karşılaştırıldığı zaman alkoliklerde hem enterkaudate genişliğin, hemde sulkusların genişliğinin aynı yaş alkol içmeyenlerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Şekil .1.) Özellikle alkolik olan 52 hastada bu ilişki çok çarpıcı olarak ortaya çıkmıştır. MRI Skaning ile yapılan araştırmalarda bunu teyid etmiştir (2, 8).

Serebellar Dejenerasyon :

Serebellar atrofi alkoliklerde genel bir bulgudur. Özellikle klinik olarak ataksi, koordinasyon bozukluğu gösteren alkoliklerin serebellar atrofişi çok daha fazla olmaktadır.

Torvik ve ark. incelemelerinde normal populasyon da serebellar atrofi insidensinin % 1.7 olduğunu, alkoliklerde ise bu insidensin % 27 ile % 42 arasında değiştiğini göstermişlerdir (9).

Serebellum makroskopik olarak incelendiği zaman atrofi en fazla anterior superior vermisdedir. En fazla hücre kaybı rostral ve kaudal loplarda olmaktadır (10).



Şekil 1

Serebellar vermisin kantitatif incelemeleri, alkoliklerde önemli ölçüde purkinje hücre kaybının olduğunu ortaya koymuştur (10). Bu konuda yapılan iki farklı araştırmada purkinje hücre kaybının % 21 ile % 36 arasında değiştiği gösterilmiştir (9, 10). Aynı zamanda purkinje hücrelerinin dendiritik uzantılarında azalma da, serebellar atrofişi olan alkolik insanlarda gösterilmiştir (2). Alkol hem direkt etki ile hem de tiamin eksikliğine bağlı olarak serebellar atrofiye ve purkinje hücrelerinde kayba neden olmaktadır (10). Wernike ensefalopatisi olan alkoliklerde hücrelerin büzülmesi ve purkinje hücre kaybı, bu sendromu göstermeyen alkoliklerden daha fazladır.

Alkol bırakıldıktan sonra özellikle gençlerde ve içki içme süresi çok uzun olmayan alkoliklerde beyin büzülmesi reversibildir. Bu beyin büzülmesine ters olarak, otopsi bulgularında veya manyetik rezonans tekniği ile beyin ak maddesinin %'su oranında azalma değil artma izlenir (2). Otopside %'su oranındaki artma spesifik gravitedeki azalmayı yansıtır. CT incelemelerinde de alkoliklerde dansitenin azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma alkol kesilmesi ile normale döner (2, 8). Hem nöroradyolojik hemde nöropsikolojik araştırmalar, kadınların beyninin erkeklerin beynine göre alkolden daha çok zarar gördüğünü göstermiştir (11).

Son yıllarda kadın alkoliklerin sayısı özellikle gelişmiş ülkelerde çok hızla artmaktadır. Alkolün gerek karaciğer, gerek beyin üzerine etkisi çok fazla sayıda erkekte incelendiği halde, çok az sayıda araştırma, kadınlar üzerinde yapılmıştır. Vücut ağırlıklarına göre eşit doz alkol verilen kadın ve erkeklerde kadınların kanında alkol konsantrasyonu erkeklerden çok fazla bulunmuştur (2). Alkolün absorpsiyonunda ve yıkımında cinsiyet hormonlarının rolü olduğu düşünülmektedir (12) (Tablo .1.). Kadınlarda erkeklere göre daha kısa süre ve daha az doz alkol almalarına rağmen CT ile yapılan araştırmalarda daha fazla beyin hasarının olduğu gösterilmiştir (13). Jacobson, kadınlar alkolü bıraktıkları zaman, beyinde meydana gelen hasarın, erkeklere oranla

daha kısa sürede geri döndüğünde işaret etmiştir (13).

Tablo.1. de Alkolik kadın ve erkeklerin beyin ağırlığı ile kontrol kadın ve erkeklerin beyin ağırlıkları karşılaştırılmıştır. Tablodan görüldüğü gibi hem erkekte, hemde kadında alkol alma beyin ağırlığından anlamlı azalmaya neden olmaktadır (2). Burada şu soru önemlidir. Acaba kadın ve erkekte beyin atrofinin hangi dozda alkolde olmaktadır? 1988 yılında Harper ve ark. alkol alanları şu grupta toplamışlardır (14).

- a - Az içenler : 20 gr/gün,
- b - Orta derecede içenler : 30-80 gr/gün,
- c - Alkolikler : 80 gr.dan daha fazla/gün (Burada siroz veya Wernike ensefalopatisi gibi herhangi bir klinik şikayet yoktur),
- d - Alkolik, Siroz ,
- e - Alkolik, Wernike Ensefalopatisi

Bu sınıflamada orta derecede alkol içmeden başlayarak, alkol miktarı arttıkça, beyin üzerine olumsuz etkilerde kişiden kişiye değişmekle beraber doğru orantılı olarak artmaktadır (15). Hatta sosyal içiciler olarak adlandırılan haftada 2-3 kez alkol alan insanlarda da az düzeyde de olsa beyin fonksiyonlarında değişiklikler olmaktadır. Alkolün emniyetli içme alanı hiç içmemek olmasına rağmen, kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 40 gr/gün daha emniyetli içme alanı olarak ileri sürülmüştür (14). Fakat bu konuda kesin bir sınır koymak son derece yanlıştır. Çünkü alkole bağımlılık ve alkolün beyne ve diğer dokulara etkisi kişiden kişiye çok değişmektedir. Bunun için emniyetli içme alanını söylemek çok zordur.

Alkoliklerde beyin ağırlığında azalma, ventriküler dilatasyon ve beyin atrofinin yanında nöronlarda histolojik değişikliklerde olmaktadır (16). Japonya da alkoliklerde yapılan bir araştırmada, nikotik asit eksikliğine bağlı olarak özellikle Betz hücrelerinde, kortikal nöronlarda, Dorsal vaginal nukleusta, N.gracilis ve kuneatus da, vestibular çekirdek: nöronların şekillerinin değiştiği, santral kromolizis olduğu, hücre çekirdeklerinin periferde kaydığı ve Nissl cisimciklerinin bulunduğu gösterilmiştir (16).

Alkolün hangi mekanizma ile merkez sinir sisteminde nöron ölümlerine ve hücre büzülmesine neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (16). Alkol hem direkt olarak, hemde metabolitlerinden dolayı merkez sinir sisteminin pek çok mekanizmayı bozmaktadır. Bunları şöyle özetleyebiliriz :

1 - Tiamin Eksikliği :

Tiamin merkez sinir sisteminde sentezlenemez, kandan, kan-beyin bariyeri ile transport edilir (18).

Kronik alkolikler eğer diyetlerinde yüksek oranda protein almıyorlarsa , beyinde önemli ölçüde tiamin eksikliği olmaktadır (16, 18). Tiamin, beyinde glukozun direkt oksidasyonunda çok önemli bir enzim olan transketolaz enziminin ko-fermentidir. Alkoliklerde beyinde tiamin miktarı azaldığı zaman, transketolaz enzimi görevini tam yapamaz ve glikoz sitrik asit siklusu yerine laktik aside yıkılır. Dolayısıyla beyin en önemli enerji kaynağı olan glikozdan yeteri kadar enerji elde edilemez. Beyinde laktik asit konsantrasyonu artar, pH'nun asidoza kayması hücreler için toksik etki gösterir ve nöron ölümlerine neden olabilirler (16, 18). Aynı zamanda dokuda laktat birikmesi oksijen yetersizliğine neden olarak beyin ödemi oluşturur ve nöron yıkımı artar

(19). Dokuda biriken laktat konsantrasyonu 25 mMol/gr miktarını aşarsa da, kan beyin bariyerinde de yıkılma meydana gelir (19). Burada çözülmemiş problem, neden bazı beyin bölgelerindeki nöronların bu mekanizmaya hassas olup nöron hasarı oluştururken, diğer beyin bölgelerinin çok az etkilenmesidir (17, 18).

2 - Serbest radikaller ve lipid pereoksidasyonu :

En dış yörüngesinde eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül yada molekül gruplarına radikal denir. Serbest radikaller biyolojik ortamda oluşurlar ve hücreler için sitotoksik etki gösterdiklerinden dolayı hemen ortamdan kaldırılırlar. Bu serbest radikalleri ortamdan hücrenin antioksidan sistemleri kaldırır. Diğer hücrelerde olduğu gibi beyinin en önemli antioksidan sistemleri: süperoksit dismutaz, -tokoferol, askorbat, selenyum ve glutatyonur (20). Alkol beyinde antioksidan sistemin fonksiyonunu azaltır. Hem akut, hem kronik alkol ahmından sonra özellikle serebellum başta olmak üzere beyin antioksidan sistemlerinin bozulması serbest radikallerin artmasına neden olmaktadır (20, 21, 22). Nöronlar için toksik olan bu radikaller hücre ölümünden sorumlu tutulmaktadır.

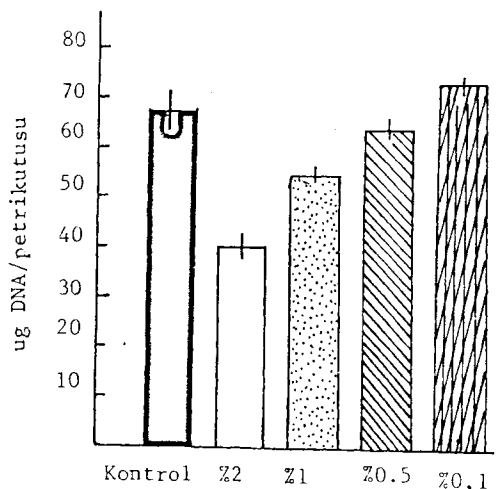
3 - Eser Elementlerin Transportu :

Alkolik kişiler sıklıkla magnezyum eksikliğine uğurlar. Alkol beyin Mg transportunu bozar. Eser elementlerden manganez, bakır ve çinkonun beyne transportunda alkol tarafından bozulduğu gösterilmiştir (16). Alkol tarafından bakır, yukarıda anlatılan en önemli antioksidanlardan süperoksitdismutazın ko-faktörleridir.

Ayrıca çinko ve selenyum kendisi bir antioksidandır (20). Bu eser elementlerin ve demirin beyinde azalması bunların ko-ferment olarak rol oynadığı bir çok enzimin fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır (20).

4 - Protein, DNA üzerine alkolün etkisi :

Fetal alkol sendromunda çocuklarda mikrosefali ve mental gerilik oldukça sık rastlanır.



Şekil 2

Alkolün glia hücrelerindeki etkilerini incelemek için,

Davies ve Vernadakis civiv embriyosundan elde ettikleri glia hücre kültürlerinde değişik konsantrasyonda etanolün etkisini incelemişlerdir (23). Araştırma sonuçlarına göre alkol konsantrasyonu arttıkça ortamdaki glia hücrelerinin sayılarının azaldığı DNA ve protein sentezinin önemli oranda inhibe olduğu gösterilmiştir (Şekil.2.). Araştırmacılar alkolün hücrelerin alkolle karşı nöronlardan daha hassas olduklarını belirtmişlerdir (23).

Sonuç olarak alkol alınmasına bağlı olarak beyinde ti-amin eksikliği, antioksidan sistemin fonksiyonunun bozulması ve lipid peroksidasyonu eser elementlerin beyne transportunun bozulması, DNA ve protein sentezindeki yavaşlama, beyinde pek çok fonksiyonel değişiklikleri ve hücre ölümlerini ortaya çıkarmaktadır.

B - ALKOLÜN DİĞER FİZYOLOJİK PARAMETRELERE ETKİSİ

1 - Beyin kan akımı :

Alkolün beyin kan akımına etkisi ilk defa detaylı olarak Batey ve ark. tarafından yaşları ortalama 40 olan 15 alkol almıyan kişide incelenmiştir. Laboratuvarında alkol verilen bu kişilerin kan alkol seviyeleri 15 - 137 mg/100ml. arasında beyin kan akımında önemli bir değişme olmadığı vurgulanmıştır (24). Aynı araştırmacılar alkolün toksikasyonu ile hastaneye başvuran kişilerin beyin kan akımının arttığını, iyi olma fazında da beyin kan akımının normale geldiğini göstermişlerdir (24). Daha sonra yapılan araştırmalarda da akut alkol intoksikasyonunda bölgesel beyin kan akımının arttığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (32, 33). Kronik alkoliklerde yapılan araştırmalarda ise beyin kan akımının ve oksijen kullanımının azaldığı ve beyin kan akımındaki bölgesel azalmanın en fazla olduğu bölgelerden birinin frontal korteks olduğu gösterilmiştir (25). Altura ve ark. invivo ve invitro deney koşullarında, alkol konsantrasyonuna bağlı olarak kortikal arteriollerde vazospazm geliştiğini alkol konsantrasyonu arttıkça vazospazmı arttığını göstermiştir (25). Araştırmacılar alkoliklerde görülen halusiyasyonlarda vazospazma bağlı beyin hipoksisinin rol oynayabileceğini ileri sürmüştür (25). Diğer taraftan yapılan çok sayıda araştırmalarda alkoliklerde strok'un (inme) çok daha sık görüldüğü belirtilmiştir (26, 27, 28).

Özellikle genç yaşlarda beyin kanaması veya iskemisine bağlı felçlerde alkolün rolü artmaktadır. Hillbom ve Kante yaşları 40'ın altında 76 kişide yaptıkları araştırmada iskemik beyin enfarktının alkol intoksikasyonunda erkeklerde 2-3 kat, kadınlarda 3-4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (27). Alkol alan kadınlarda subaraknoid kanamaya meyillerinin çok fazla olduğu ve ani ölümlerden bu kanamanın sorumlu olduğu vurgulanmıştır (26). Kadın ve erkekte strok ile hastaneye başvuruların sayısında, alkol tüketimine bağlı olarak en fazla cuma, cumartesi ve pazar akşamları sayının anlamlı arttığı Finlandiya da yapılan bir araştırma ile belirlenmiştir (27).

Bu konuda en kapsamlı araştırma 107 137 kişi üzerinde Klatsky ve ark. tarafından yapılmıştır. Araştırma sonuçları, alkoliklerin hemorajik serebrovasküler olaylara daha fazla maruz kaldığını göstermiştir (26). Burada alkolle bağlı hipertansiyon, hemokonsantrasyon ve hiperkoagulyasyonda serebral damarlar üzerinde olumsuz etkiye sahiptir (26).

2 - Beyin Glikoz Kullanımı :

Alkolün beyin glikoz metabolizması üzerine etkisi, hem deney hayvanlarında hem de insanlara uzun araştırmalarda konu olmuştur (29, 30, 31, 34). Bu konuda pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılarak, gönüllüler, alkol içmeyen ve kronik alkolikler üzerinde yapılan araştırmada, alkolün kortikal ve serebellar glikoz kullanımını anlamlı şekilde azalttığını ve bu azalmanın korpus kallosum ve bazal ganglionlarda yansıdığı gösterilmiştir (31). Alkolik olmayan gönüllülerde 1 gr/kg saf alkol soda ile karıştırılarak verilmiş ve bunlar alkol intoksikasyonuna sokulduktan sonra PET ile beyin glikoz kullanımları en fazla oksipital korteks, frontal korteks, temporal korteks, serebellum talamus, bazal ganglionlar ve korpus kallosum olduğu gösterilmiştir. Glikoz kullanımındaki inhibisyon kronik alkoliklerde daha fazladır (31). Burada ilginç nokta, insan beyninde benzodiazepin reseptörlerinin dağılımı ile glikoz kullanımının inhibisyonu arasındaki ilişkidir. Beyinde benzodiazepin reseptörlerinin en fazla bulunduğu bölgede, en fazla inhibe olmakta ve arada bir paralellik bulunmaktadır (31). Araştırmacılar alkolün beyne glikoz transportunu bozmadığını, fakat glikozun fosforlanmasının ve glikoz metabolizmasının yavaşlamasına etki ettiğini vurgulamışlardır (30, 31). 1987 yılında Sachs ve ark. 10 kronik alkolik üzerinde, ki bunların alkol alma süresi ortalama 18 yıl, Beyin lokal glikoz kullanımını ölçmüşler. Bu ölçümü 44 farklı beyin bölgesinde yapmışlardır. Sonuçta alkoliklerin beyinlerinin bölgesel glikoz kullanım oranının kontrol gruptan önemli ölçüde düşük olduğunu bulmuşlardır (30).

Normal kişilerde nonverbal işitsel uyarılar, sağ hemisferde bölgesel glikoz kullanımı arttırdığı halde, alkoliklerde dışardan gelen uyarmalarda beynin bölgesel glikoz kullanımında herhangi bir anlamlı değişiklik olmamaktadır (30). Beyin enerji metabolizması üzerinde alkolün deprese etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat alkolün bizzat kendisinin nöronlar üzerinde depresif etki yaparak beyin metabolizmasını inhibe ettiği, alkol metabolitlerinin burada rolü olmadığı ileri sürülmektedir (35).

3 - Alkol ve kan-beyin bariyeri :

Alkolün kan-beyin bariyeri permeabilitesi üzerine etkileri deneysel olarak sıçanlarla incelenmiştir (36, 37, 38). Evans-blue traseri kullanılarak yapılan araştırmalarda alkol intoksikasyonunun veya kronik alkolün kan-beyin bariyeri üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (37, 38). Fakat akut alkol intoksikasyonundan sonra, hipertansiyon gibi, bariyer üzerine etkili bir başka provaktör kullanılırsa, kan-beyin bariyerinin yıkıldığı ve bu yıkımın tek başına hipertansiyondan daha fazla olduğu deneysel olarak teyid edilmiştir (38). Bunun tersine, kronik alkolik yapılan sıçanlarda, uygulanan hipertansiyonun bariyeri çok daha az yıktığı belirtilmiştir. Alkol membran yapısını değiştirerek kronik alkoliklerde daha fazla kan-beyin bariyerini korur görülmektedir (37).

C - NÖROKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

Alkol ve Nörotransmitterler :

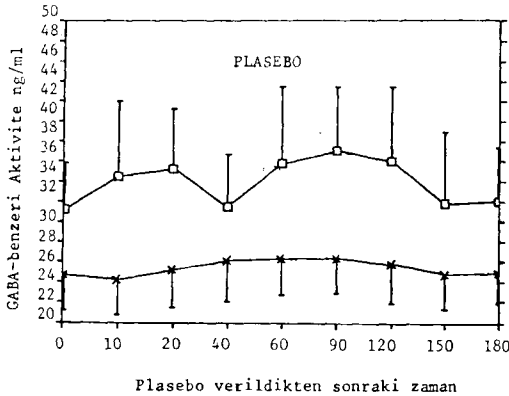
1 - GABA ve alkol :

GABA merkez sinir sisteminin en önemli inhibitör nörotransmitterdir ve nöronlar içine klor geçişini arttırarak hiperpolarizasyon yapar (39, 40, 41). GABA'nın bu hiperpolarizasyon fonksiyonu alkolün merkez sinir sistemine deprese

etkinde, GABA'nın önemini ortaya koymuştur (39). Araştırmacılar noradrenalin ile beraber GABA'nın alkolizm, anksiyete ve panik bozuklukların anlaşılmasında en önemli nörotransmitter olduğuna işaret etmişlerdir (39). Hem alkolde kesilmede, hemde panik bozukluklarında lokus seruleusunun aşırı aktivitesi önemlidir. GABA ve benzodiazepinler bu iki koşulda lokus seruleusun hiperaktivitesini baskılayarak etkili olmaktadır. Diğer taraftan alkolünde lokus seruleusu inhibe ettiği gösterilmiştir (42). İşte alkol bir taraftan GABA'yı stimüle ederek, diğer taraftan GABA reseptörü ile kompleks oluşturarak ve lokus seruleusundan noradrenalin salınmasını inhibe ederek nöronları deprese etmektedir (40, 41, 43). Bu olay, alkolün deprese edici etkisini GABA mekanizması ile izah edebilmektedir.

Alkol ile birlikte bir GABA agonisti drog alınması hücreye daha çok klor girmesini indukler ve alkolün deprese edici etkisi artar. GABA antagonistleri (pikrotoksin) ise tam tersi etki gösterirler.

Kronik alkoliklerde yapılan araştırmalar plazma GABA seviyelerinin azaldığını göstermiştir (40). Postmortem yapılan beyin araştırmalarında da kronik alkoliklerin beyinde GABA reseptörlerinin normalden daha fazla olduğu gösterilmiştir (41). Alkole bağlı azalan GABA'nın etkisini arttırmak için GABA reseptörlerinin arttığı ileri sürülmektedir (40, 41).



Şekil 3

GABA ve alkol arasındaki en ilginç araştırmalardan biri Moss ve ark. tarafından yapılmıştır. Alkolik babaların oğulları (alkole yüksek risk grubu), Alkolik olmayan babaların oğullarında (düşük risk grubu) plazma GABA aktiviteleri ölçülmüştür. Alkolik babaların alkolik olmayan oğullarında plazma GABA seviyesinin, ailesinde hiç alkol içmeyen babaların oğullarına göre önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur (44). (Şekil 3.) Bu iki grubu alkol verildiği zaman, alkolün yüksek risk grubunda ve düşük risk grubunda farklı etki yaptığı ortaya çıkmıştır (44). Alkol bu iki grup arasında plazma GABA aktivitesi farkını ortadan kaldırmıştır. Araştırmacılar plazma GABA miktarının alkole yakın olan kişilerin tayininde bir kriter olabileceğini ileri sürmektedirler (44). Doğuştan plazma GABA düzeyleri düşük olan çocuklar, GABA ile alkolün sinerjik etkisinden dolayı

GABA düzeylerini, alkol ile kompanse etmektedirler. Diğer bir deyimle alkolik olmaya yatkınlık genetik bir faktördür diyebiliriz. Çoğu kişilerde alkol, GABA ve benzodiazepinler üzerinden merkez sinir sisteminde depresyon yaratırken, bazı kişilerde aşırı öfori yaratır. Bunun mekanizması tam olarak aydınlığa kavuşmamasına rağmen, iki nörotransmitter önemli görülmektedir. GABA inhibitör nörotransmitterinin tam tersi Glutamik asittir. In vitro yapılan çalışmalarda, alkolün ekstatatör aminoasit olan Glutamik asidi, glutamine çeviren Glutamin sentetaz enzimini doza bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla glutamikasit, diğer bir deyimle ekstatatör aminoasit miktarı hücrelerde artar (23). Diğer taraftan, panik bozukluklarda çok önemli olan noradrenalin alkol ile iyi baskılanmayabilir (39). Dolayısıyla artan ekstatatör nörotransmitterler alkolün öfori ve coşku fazında önemli olabilirler.

GABA'nın yanında alkolün etkilediği sistemlerden biride endojen opioid sistemidir (45, 46). Alkol hem opiat reseptörlerini hemde, opioid peptitlerin fonksiyonunu etkiler. Dolayısıyla alkolün merkez sinir sistemine etki mekanizmalarında GABA'nın yanında endojen opiat sisteminde yatar. Alkolün pek çok davranışı ve farmakolojik etkisi opiatların etkisine benzer. Bu etkilerinden dolayı alkol ile morfin arasında kros tolerans gelişir (45). Alkol endojen opiat sistemi ile 3 şekilde etkileşir :

a - Bazı alkol metabolizma yıkım ürünleri (isogonolin gibi) opiat reseptörleri ile direkt olarak bağlanır.

b - Alkol opiat reseptörlerinin bağlanma özelliklerini değiştirir.

c - Alkol endojen opiatlarının sentezlenmesini, serbestleşmesini etkiler (45).

Plazma GABA düzeyinde olduğu gibi, endorfinlerde plazma düzeyleri ile alkolizm arasındaki ilişki son yapılan araştırmalarda (3 jenerasyon aile araştırması ile alkolik ve alkol almayan ailelerin çocukları) yüksek risk grubunun plazma endorfin ve kortizol düzeyinin, düşük risk grubuna göre anlamlı derecede az olduğu bulunmuştur (45). Araştırmacılar önceden alkolik olan ve 6 aydır alkol almayan kişilerde plazma endorfin ve kortizol düzeylerinin düşük bulmuşlardır. Plazma endorfin düzeylerine göre yüksek riskli ve düşük riskli gruplara eşit doz alkol verildiği zaman, yüksek risk grubunda, bu alkole cevap olarak plazma β endorfin düzeyi arttığı halde, düşük risk grubunda herhangi bir artış olmamıştır (45).

Acaba, doğuştan plazma endorfin düzeyi düşük olan kişiler, bu düşüklüğü kompanse etmek için mi alkol alıyorklar sorusu henüz cevap beklemektedir. Çünkü bu kişilerde alkolün plazma endorfinlerini arttırması ilginçtir.

2 - Serotonin, noradrenalin ve alkol :

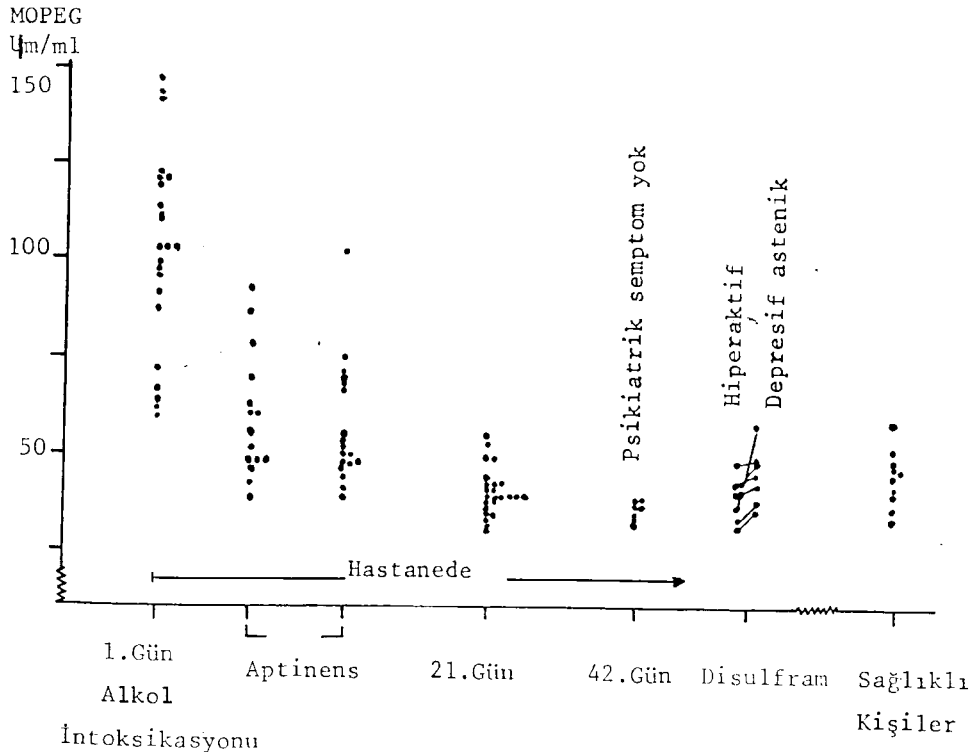
Merkez sinir sisteminde en çok incelenen ve uyku, agresyon, iştah, migren patogenezinde rol oynayan en önemli nörotransmitterlerden biride serotoninidir (49). Son yıllarda da deneysel verilere dayanılarak, alkoliklerin tedavisinde serotonin nöronlarının önemli olduğu gösterilmiştir (48). Rosenthal ve ark. yaptıkları araştırmada ailelerinde alkol alan depresif kişilerde 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) konsantrasyonunun, ailelerinde alkol almayan depresif kişilerden anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır (48). Bu araştırma, ailelerinde alkolik olanlar ve kendilerinden alkol bağımlısı olan kişilerin BOS larında 5-HIAA konsantrasyonunun dü-

şük olduğu, hatta bunların sadece beyin serotonin düzeyleri değil, aynı zamanda bu kişilerin beyin MAO düzeyinin de değişik olduğunun bulunmasıdır. İntihar eden 8 alkolün 13 farklı beyin bölgesinde yapılan inceleme, 20 kontrol post-mortem sonuçları ile karşılaştırıldığı zaman MAO birincilerde çok az olarak bulunmuştur.

Roy ve Virkkunen bir alt grup alkolün olduğu ve bunlarda da beyin serotonin metabolizmasındaki bozukluklarından dolayı erken yaşlarda alkolik oldukları ve antisosyal davranışlarında, bunları alkolle ittiğini ileri sürmektedirler (50). Araştırmalara göre serotonerjik ilaçlarla yapılan araştırmalarda, alkol alımının azalması, alkoliklerin beyin serotonin metabolizmasındaki bozukluktan dolayı ortaya çıkan antisosyal davranışını, alkol ile örtmesi, alkoliklerde diğer nörotransmitterlerin yanında beyin serotonin metabolizmasındaki bozukluğunda çok önemli olduğu görüşünü vermiştir (50). Serotoninin yanında bazı araştırmalarda da merkezi noradrenerjik sisteminde alkol ile ilişkisi incelenmiştir. Deneysel olarak çok iyi bilinirki hem akut, hem kronik alkol verilmesi deney hayvanlarında beyin noradrenalin metabolizmasını artırır. Dolayısıyla alkol almanın beyin noradrenalin metabolizmasını arttırmada bir rol olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (51). Alkolik erkeklerde, beyinde noradrenalinin en önemli yıkım ürünü olan MOPEG i BOS 'ta tayin ederek, MOPEG ile alkol arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmıştır (Şekil 4).

İncelenen bütün hastalar DSM III'e göre alkol bağımlıdır. Alkol alışkanlıklarından başka, herhangi bir fiziksel ve mental bozuklukları yoktur (51). Araştırma sonuçlarına göre alkol intoksikasyonunda BOS MOPEG konsantrasyonları çok yüksek, alkol kesildikten sonra düşmeye başlıyor ve alkol ve ilaç almadıkları 42 gün sonra en düşük seviyeye geliyor. Beyinde düşük noradrenalin düzeylerinin alkol ile yükseldiği ve alkol almada kalıtsal faktörlerin önemli olabileceği bu araştırmalarda da ileri sürülmüştür.

Burada ilginç bir nokta da alkolik ve normal kişilerde aynı kan alkol düzeylerinde BOS'taki MOPEG konsantrasyonu alkoliklerde daha yüksek bulunmasıdır. Dolayısıyla alkoliklerin ve kontrol kişilerin alkolle karşı beyin noradrenalin duyarlılığında çok farklıdır. Alkol alımı noradrenerjik aktiviteyi artırıyor, buda daha fazla noradrenalinin sinaps bölgesine salınmasına yol açıyor ve post sinaptik membranda adrenerjik reseptörlerin duyarlılığını değiştiriyor. Alkol intoksikasyonunda aşırı salgılanan noradrenalininden dolayı, duyarlılığı azalan β -adrenerjik reseptörlerin, alkol kesilince aşırı duyarlılık artması ile kişiyi yoksunluk belirtilerine götürüyor (51). Gerçekten kronik alkoliklerde β -adrenerjik reseptörlerinin azaldığı deneysel olarak gösterilmiştir. Dolayısıyla bazı alkoliklerde merkezi noradrenalin metabolizmasının bozukluğu ve özellikle azlığı bunları alkol almaya götüren bir faktör mü oluyor sorusu sorulabilmektedir ?



Şekil 4

Burada şunu belirtmekte yarar vardır. Alkol bağımlılığını tek bir nörotransmitter ile açıklamak zordur. Fakat alkoliklerin merkez sinir sisteminde de başta serotonin, noradrenalin, GABA gibi noratransmitterin de, gerek sentezlerinin, gerek reseptörlerinin bozuk olduğuda bir gerçektir. Alkolikleri alt gruplara ayırarak, bu kişileri alkolik olmaya iten nedenlerde bu nörotransmitterlerin rolünü vurgulamak önemli olacaktır. Çünkü genetik ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişkilerde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Özyayın S.: Psikiyatri İst.Tip Fak.Klinik Ders kitapları cilt 7 365-379 (1984).
2. Harper C.G. and Kril J.J.: Neuropathology of alcoholism. Alcohol and Alcoholism 25 207-216 (1990).
3. Hammond K.B., Rumanck B.H. and Rodgerson D.O.: Blood ethanol a report of unusually high levels in a living patient. J.Amer.Mod.Assoc 226 63-64 (1973).
4. Ron M.A.: The alcoholic brain CT scan and psychological findings. Psychological Med.suppl. 3 1-33 (1983).
5. Harper C., and Krill J.: Brain atrophy in chronic alcoholic patients: a quantitative pathological study.J.Neurol.Neurosurg and Psychiatry 48 211-217 (1985).
6. de la Monte S.M.: Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholic.Arch.Neurol 45 990-994 (1988).
7. Harper C.G.and Krill J.J.: Corpus callosal thickness in alcoholics. British Journal of Addiction 83 577-580 (1988).
8. Carlan P.L.,Penn R.D.,Fornazzari L.,Bennett J. et al: Computerized tomographic scan assessment of alcoholic brain damage and its potential reversibility.Alcoholism: Clin and Exp.Res. 10 226-232 (1986).
9. Torvik A.,and Torp S.: The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of autopsy material.J.Neurol. Sci. 75 43-51 (1986).
10. Phillips S.C., Harper C.G and Krill J.: A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patient. Brain 110 301-314 (1987).
11. Turner J. and Parsons O.A.: Verbal and non verbal abstracting-problem solving ability and familial alcoholism in female alcoholics. J.Studies on Alcoholism. 49 281-287 (1988).
12. Redmond,G.P. and Coben,G.: Sex difference in acetaldehyde exhalation following ethanol administration in CS7BL mice.Nature 236 117-119 (1972).
13. Jacobson R.: The contribution of sex and drinking history to CT scan changes in alcoholics. Psychological Med.16 547-559 (1986).
14. Harper C.,Krill J.,John D.: Does a moderate alcohol intake damage the brain? J.Neurol.,Neurosurgery and Psychiatry 51 909-913.
15. Carlen P.L. and Wilkinson D.A.: Alcoholic brain damage and reversible deficits. Acta Psychiatrica Scand. (supp286) 103-118 (1980).
16. Thomson A.D.,Pratt O.E.,Jeyasingham M. and Shaw G.K.: Alcohol and brain damage. Human Toxicol.7 455-463 (1988).
17. Hakim A.M: The induction and reversibility of cerebral acidosis in thiamin deficiency.Ann.Neurol 16 673-679 (1984).
18. Hakim AM and Pappius H.M.: Sequence of metabolic, clinical and histological events in experimental thiamin deficiency.Ann.Neurol 13 365-375 (1983).
19. Myers R.E.: Lactic acid accumulation as cause of brain edema and cerebral necrosis resulting from oxygen deprivation.Advance in Prenatal Neuro 1 85-114 (1979).
20. Nordmann R.,Rtibere C.and Rouch H.: Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues.Alcohol and Alcoholism 25 231-237 (1990).
21. Guerri C.and Grisolia S.: Changes in glutathion in acute and achronic alcohol intoxication.Pharm.Biochem and Behavior 13 53-61 (1980).
22. Uysal M.,Kutalp G.,Özdemirler G.and Aykaç G.: Ethanol-induced changes in lipid peroxidation and glutathione content in rat brain.Drug and Alcohol Depend. 23 227-250 (1989).
23. Davies D.L. and Verneakis A.: Effect of ethanol on cultured glial cells: proliferation and glutamine synthetase Activity.Dev.Brain Res. 16 27-35 (1984).
24. Battey L.L.and Go A.,Heymon A.,Atlanta G.: Effects of ethyl alcohol on cerebral blood flow and metabolism. JAMA 152 6-10 (1953).
25. Altura B.M., Altura B.T.and Cebrewold A.: Alcohol-Induced spasm of cerebral vessels: Relation to cerebrovascular accidents and sudden death. Science 220 331-333 (1982).
26. Klatsky A.L.,Armstrong M.N.,and Freidman G.D.: Alcohol use and subsequent cerebrovascular hospitalizatcos.Stroke 20 741-746 (1989).
27. Hilbom M.,Kaste M.: Does ethanol intoxication promote brain infarction in young adults? Lancet 2 1181-1183 (1978).
28. Donahve R.P.,Abbot R.D.,Reed D.W.and Vano K.: Alcohol and hemorrhage stroke JAMA 255 2311-2314 (1986).
29. Bronsted H.E.,Gyedde R.J.: Regional glucose phosphorylation rate in rat brain during acute ethanol intoxication.Acta Neurol Scand. 81 229-231 (1990).
30. Sachs H.,Russell J.A.G.,Christman D.R.and Cook B.:Alteration of regional cerebral glucose metabolic rate in non Korsakoff chronic alcoholism. Acta Neurol 44 1242-1251 (1987).
31. Voikov N.D.,Hitzemann R.,Wolf A.P.,Logan J.et al: Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. Psychiatry Res. 25 39-48 (1990).
32. Mathew R.J.,and Wilson W.H.: Regional blood flow changes associated with ethanol intoxication Stroke 17 1156-1159 (1986).
33. Newlin D.B.: Effect of alcohol ingestion on regional cerebral blood flow.Intern.J.Neurosci 17 145-150 (1982).
34. Eckardt M.J.,Campbell G.A.,Marietta ch.A. et al: Acute ethanol administration selectively alters localized cerebral glucose metabolism.Brain Res. 444 53-58 (1988).
35. Dietrich,R.A.,Specificity of the action of ethanol in the central nervous system. Behavioral effects Alcohol and Alcoholism 1 133-138 (1987).
36. Hemmingsen R.,Hertz M.M.and Bolwing T.G.: Integrity of blood brain barrier during ethanol intoxication and withdrawal in the rat: Normal glucose transfer and permeability to Na and Cl⁻. Stroke 11 141-144 (1980).
37. Öztaz B.,Küçük M.: Hypertension induced protein leakage in the brain in chronic ethanol administered rats.Pharm.Res.Comm. 20 117-123 (1988).
38. Öztaz B.: Hypertension induced protein leakage in the brain in acute ethanol administered rats.Res.Cammun substances of Abuse 10 189-192 (1989).
39. George D.T.,Nutt D.J.,Dwger B.A.,and Cinnola M.: Alcoholism and panic disorder is the comorbidity more than coincidence.Acta Psychiatr Scand 81 97-107 (1990).
40. Coffman J.A.,Petty F.: Plazma GABA levels in chronic alcoholic.Am.Psychiatry 142 v1204-1205 (1985).
41. Tran VT.,Snyder SH.,Major L.F.,Hawley R.J.: GABA receptors are increased in brains of alcoholics,Ann.Neurol 9 289-292 (1981).
42. Aston-Jones G.,Foote S.L.,Bloom FE. Low doses of ethanol disrupt sensory responses of brain noradrenergic neurons.Nature 296 857-860 (1982).
43. Deutch S.I.,Hantzinger J.A.,Rosse R.B.,Kaushik M and Mastropaola J.: The role of excitatory amino acids and interneuronal calcium in the acute intoxicational effects of ethanol.Clin Neuropharm. 12 483-489 (1989).
44. Moss H.B.,Yao J.K.,Burn M.,Maddock J.and Tarter R.E.: Plasma GABA like activity in responen to ethanol challenge in men at high risk for alcoholism.Biol Psychiatry 27 617-625 (1990).
45. Gianoulakis C.: The effect of ethanol on the biosynthesis and refilation of opioid peptides.Experientia 45 428-435 (1989).
46. Keith L.D.,Carbbe J.,Robertson I.M.and Kendall J.W.: Ethanol stimulated endorphin and costicorpin secretion in vitro.Brain Res. 367 222-229 (1986).
47. Blum K.,Briggs A.H.and Trachtenberg M.C.: Ethanol impetive behavior as a function of central neurotransmission.Experientia 45 444-452

(1989).

48 . Rosenthal N.,Daveport Y.,Cowary R. et al: Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid of depressive subgroups.Psychiatry Res 2 113-119 (1980).

49 . Wong D.T. and Murphy M.: Serotonergic mechanisms in alcohol intake in Molecular Mechanism of Alcohol.ed.by Sun,y et al.The Humana press 113-145 (1989).

50 . Blum K.,Briggs A.H.and Trachtenberg M.C.: Ethanol ingestive behavior as a function of central neurotransmission.Experienta 45 444-452 (1989).

51 . Roy A.,Virkkunen M.and Linnola M.: Reduced central serotonin turnover in a subgroup of alcoholics? Psychopharmacol and Biol.Psychiatry 11 173-177 (1987).

52 . Borg S.,Liljeberg P.and Mossberg D.: Clinical studies on central noradrenergic activity in alcoholic abusing patient.Acta Psychiatry Scand.Suppl. 327, 73 43-60 (1986).