

SEROTONİN VE UYKU*

Dr. Erbil GÖZÜKIRMIZI **

ÖZET

Bu yazıda serotonin ve uyku-uyanıklık mekanizmaları arasındaki ilişkilere ait deney ve teoriler tarihsel gelişimine uygun olarak geniş bir perspektif ile aktarılmaya çalışılmış, yavaş uykunun başlatılmasından sorumlu mekanizmalar ve serotoninergik sistemin rolü ile ilgili kavramlara ana hatları ile değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Serotonin, Yavaş Uyku (NREM).

Klin. Psikofarmakoloji Bül. 3:1-2 (38-39), 1993.

SUMMARY

Serotonin and Sleep

In this article, experiments and theories concerning to serotonin and the mechanisms of sleep-wakefulness, are described in a historical perspective and neurophysiologic mechanisms responsible of the onset of slow-wave sleep and the role of serotoninergic system are discussed.

Key Words: Serotonin, Non-REM

Bull. Clin. Psychopharm. (38-39), 1993.

Son elli yıldır uyku ve uyanıklığın temel mekanizmaları mültidisipliner bir yaklaşım ile oldukça ayrıntılı bir şekilde incelenmiş olmasına rağmen hala günümüzde cevaplanmamış bir çok soru mevcuttur. konuya ilişkin ilk nörofizyolojik çalışmalar daha çok merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinin destrüksiyonu ya da stimülasyonu tarzında olmuş, daha sonraki yıllarda ise tek hücre kayıtları önem kazanmıştır. Yaklaşık yirmi yıldır ise çalışmalar elektrofizyolojik domenden spesifik kimyasal maddelere yönelmiş ve nörotransmitterler ile kimyasal olarak bunlara spesifik nöronlar arasındaki ilişkinin uyku ve uyanıklığın başlatılmasındaki rolü üzerinde durulmaya başlamıştır. Uyku, bilindiği gibi, bir sinir sistemi fonksiyonudur ve aktif bir süreçtir. Fakat uyku aynı zamanda bir davranış biçimidir de. Çünkü uyku sırasında uyanıklığın geçici süpresyonu, günümüzde artık iyi bilinen tonik ve fazik aktiviteler gibi bir dizi değişiklik söz onusudur. Gerek bu özelliği, gerekse sirkadiyen ritmlere integre olmuş ve dolaşım, solunum endokrin sistemler gibi organizmanın bütünündeki değişikliklerin eşlik ettiği üst düzeyde kompleks bir işlev olması uykunun, başlatılması, sürdürülmesi ya da sonlandırılmasından sorumlu mekanizmaların birkaç kimyasal bileşik ile açıklanmasını olanaksız kılar. Bu olgunun bir uzantısı olarak da klinikte uykuya ilişkin patolojileri şu ya da bu nörotransmitterin üzerine yıkmak pek mümkün gibi gözükmemektedir. Bilindiği üzere uykuyu REM (Rapid Eye Movements = Hızlı göz hareketleri) ve "Non-REM" (NREM) olarak iki temel evreye ayırmak mümkündür. Araştırmalar bu iki uyku türünün başlaması ve sonlanmasından sorumlu nöral mekanizmaların oldukça farklı yapılardan teşekkül ettiklerini göstermiştir. NREM ve REM uykuları tüm uyku periyodu boyunca yaklaşık 90'ar dakikalık alternanslar gösterirler. Normalde, REM uykusunun ortaya çıkması için daha önce mutlaka bir NREM'in varlığı gerekir. Bu neden ile uykunun başlatılması ile ilgili sinir sistemi faaliyetinden söz edildiğinde NREM'in ya da diğer bir deyiş ile yavaş uykunun başlatılması kastedilir. Özetlemek gerekir ise: Bir uyanıklık-uyku-uyanıklık, bir de REM var-REM yok-REM var ritmleri söz konusudur ve bu iki farklı periyodisite ve sirkadiyen ritm adını verdiğimiz bir başka biyolojik osilasyonun etkisi altındadır. Açıkça

(*) Bu makale, Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "Serotonin ve Davranış" Uluslararası Katılımlı Sempozyum (21-22 Nisan 1993, GATA İstanbul) da sunulmuştur.

(**) Nöroloji Doçenti İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Nöroloji ABD.

görüldüğü gibi farklı mekanizmaları olan biyolojik ritimler söz konusudur ve uyku bunların bir bileşkesidir. İnsan'da üç çeşit varolma şekli söz konusudur: Uyanıklık, NREM ve REM. Uyku bozukluklarından en azından bazılarının ise bu üç davranış biçiminin kendi aralarındaki ilişkilerinde bir aksaklık olarak yorumlanması son zamanlarda taraftar toplayan bir görüş tarzıdır. Bu ilişkilerin düzgün yürümesi ise beynin aktif kimyasal maddeleri arasındaki uyum ile mümkün olabilmektedir. Elektrofizyolojik verilerden nörotransmitter kavramına geçildiğinde önceleri konvansiyonel nörotransmitterler ile cevapların zenginliği arasındaki farklılık olayları açıklamakta güçlük yaratmış, daha sonraki yıllarda ise bu güçlük reseptör kavramındaki gelişmeler ile kısmen aşılmıştır. Reseptör alt gruplarının keşfi ve özelliklerinin belirlenmesi sonuçta ortaya çıkan faaliyetin nörotransmitterden çok ereseptöre, daha doğru bir deyiş ile nörotransmitter-reseptör kompleksine bağlı olduğu görüşüne önem kazandırmıştır. Günümüze daha yakın yıllarda nörotransmitterlerin yanısıra bazı nörohormonların da nöronal aktivitenin modülasyonunda rol oynadıkları ortaya konmuş ve peptid yapısında birçok kimyasal madde ardarda keşfielirek özellikle sinir sisteminde cereyan eden olayların karmaşıklığına yakışır bir tablo ortaya çıkmıştır. Uykunun nörokimyasal mekanizmalarının da günümüzdeki son durumu bu görünümün bir parçasıdır. Bu nedenle artık serotonin-uyku ilişkileri Lyon grubunun (Jouvet ve ark.) eskiden iddia ettiği kadar birinci dereceden önemli olma özelliğini kaybetmiştir.

Serotonin-uyku, ya da eserotonin-yavaş uyku ilişkilerine biraz daha yakından bakıldığında: Serotoninin uykunun başlatılmasında rol oynayabileceği fikri 1950'lerin sonlarında ortaya atılmıştır. serotonin katabolizmasını bloke eden MAOI'nin büyük ölçüde yavaş uykuyu arttırdığı gösterilmiş ve az sonra da Jouvet ve arkadaşları tarafından triptofan hidrokilaz enzimini bloke ederek serotonin sentezini engelleyen paraklofenilanin'in (PCPA) ciddi bir "insomnia"ya yol açtığı ortaya konmuştur. 1960'lı yıllarda ise histofluoresan tekniği kullanarak yapılan çalışmalar serotoninin beyin sapındaki rafe nöronlarına lokalize etmiştir. Bu buluş Jouvet'e bu nukleusların beyin sapındaki yavaş uyku sisteminin bir parçası olabileceğini düşündürmüştür. Bu, serotonin ihtiva eden hücrelerin lokalizasyonu yukarıdan aşağıya doğru mezensefalik, rostral pontin, kaudal pontin ve bulber rafe nukleuslarıdır. Rafe nukleuslarındaki bu serotoninergic nöronların diffüz projeksiyonları beyine ve medulla spinalis'e doğru uzanmakta, rostral yerleşimli olanlar daha çok talamus, hipotalamus ve fronto-bazal bölgeye, kaudal lokalizasyonlular ise özellikle medulla spinalis'e aksonlar göndermektedir. Jouvet, bu anatofizyolojik bilgilerin ışığında hayvanlarda bir seri deneylere başlamış ve nihayet serotoninergic

jik rafe nukleuslarının lezyonunun "insomnia"ya yol açtığını göstermiştir. Sub-total lezyonların uykuya olumsuz etkileri ise tamamen hücresel tahribatin yüzdesi ve telensefalik serotonin miktarındaki azalmanın oranı ile ilişkili bulunmuştur. Bütün bu gözlemler tüm konu ile ilgilenen araştırmacılar beyin sapi serotoninergic rafe nukleusları sisteminin uykuyu başlatan mekanizmaların odak noktası olduğu düşüncesini doğrulamış ise de daha sonraki yıllarda gözlenen bulgular akut deneylerden bir süre sonra ve hatta başka hayvanlarda uykunun benzer yöntemler ile pek önemli bir şekilde bozulamayacağını ortaya koymuştur. Bunun üzerine başı çeken Lyon grubu da dahil olmak üzere uykunun nörofizyolojisi ile ilgilenen tüm bilim adamları görüşlerini revizyona tabi tutma ihtiyacını hissetmişlerdir. Bu aşamada varılan ortak kanı şudur: serotoninergic nöronlar uykunun başlamasını kolaylaştırırlar, ancak yavaş uykunun ortaya çıkışını yalnızca rafe nukleuslarının aktivitesi ile açıklamak mümkün değildir. Rafe nukleusları daha geniş bir uyku jeneratörü sisteminin ancak bir parçası olabilir.

Nitekim, rafe nukleuslarının serotoninergic aktivitesinin NREM uykusunu uyanıklığı sağlayan katekolaminergic nöronların aktivitesini ortadan kaldırarak başlattığı, diğer bir deyiş ile serotoninin senkronizan bir hipnojen nörotransmitter olduğu yolundaki teori daha sonraları özellikle hücre içi kayıtlara yönelik çalışmalar ile tamamen çürütülmüş ve serotoninin yavaş uykunun ancak tetiklenmesinde rol oynayabileceği, bu rolün de klasik bir nörotransmitter rolü olmayıp, farklı çalışan bir nöromodiyatör rolü olduğu ileri sürülmüştür. Tek hücre kayıtları uykunun başlaması ile birlikte serotoninergic rafe nöronlarının faaliyetlerini azalttıklarını göstermiştir, yani serotonin salgılanması uykuda uyanıklıktan daha azdır. Kabul edilen son teoriye göre uyanıklığı sağlayan nörotransmitterler gibi serotonin de uyanıklıkta en yoğundur ve bu aktivite başka hipnojen kimyasal bileşiklerin sentezine ve posterior hipotalamusun ventro-lateralinde birikmesine neden olmaktadır. Daha önce PCPA ile uykusuz kılınmış kedilerin hipotalamuslarına doğrudan serotonin injekte edilerek uykularının normale dönməsi ve yine bu kedilerin ventrikülleri içine normal hayvanların serebros spinal sıvılarının verilmesi ile bozuk uykularının düzelmesini yukarıdaki hipotezi destekleyen gözlemler arasında saymak mümkündür. Ayrıca, serotoninergic aktivite tüm sensorimotor sistemleri modüle ederek de uykunun başlatılmasına ek katkılarda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Jones BE, Basic Mechanisms of Sleep-Wake States. IN: Principles and Practice of Sleep Medicine, Kryger MH, Roth T, Dement WC, (eds) WB Saunders Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1989 pp 121-13