

Katapleksi krizine giren narkoptik köpek ve insan

13

Bu hastalığı olan insanların, filmlerde gördüğümüz gibi kafaları çorbalarının içine düşmese bile narkolepsi, hala gizemli bir hastalık. Ancak bilimadamları yeni buluşlar yapmaktalar...

Birkaç sefer kısa süreli uyku felci durumu yaşayabilirler. Ama birçok narkoleptik hasta için hergün görülebilecek bir durumdur. Hynagogik halüsinasyonlar, uyanma sırasında, çevredeki unsurları da içeren rüya benzeri deneyimlerdir. Bunlar çoğunlukla narkoleptik kişilerin en uyuklu oldukları zaman oluşur. Fakat, her narkoleptik hasta aynı şekilde problemler yaşamaz. Örneğin, katapleksinin ve uyku halinin şiddeti bireyler arasında farklılık gösterir.

Narkolepsinin geniş şekilde meydana gelmesi de şaşırtıcıdır. Bu hastalık, ABD'de ikibinde bir oranında gözlenir. Diğer ülkelerdeki oranlar, Japonya'da altıyüzde bir, İsrail'de beşyüzbinde bir kişidir. Bu değişik oranların nedeni, ırka

bağlı genetik faktörler ya da muhtemelen çevresel faktörler olabilir. Narkolepsinin ABD'de görülme oranı, "amyotrophic lateral sclerosis" hastalığının yaklaşık on katı, "multiple sclerosis" hastalığının yarısı, "cystic fibrosis" hastalığının beş katı ve "parkinson" hastalığının yaklaşık dörtte biridir. Narkolepsinin ilk belirtileri, tipik olarak onlu ya da yirmili yaşlarda görülür. Belirtiler birkaç yıl süreyle kötüleşir, daha sonra değişmeden sürer.

Uyku ve Narkolepsi

Narkolepsi, uyku kontrol mekanizmasının bozulmasıyla ilintilidir. Uyku döngüsü, normalde iki temel fazdan oluşur. REM (hızlı göz hareketi) uykusu ve Non-REM (hızlı göz hareketi olmayan) uyku.

Non-REM, sakin bir uyku durumudur. Kaslar gevşer, ama yine de bir parça gergindirler: nefes alma düzenlidir, nefes alma düzenlidir, serebral korteks, yüksek voltajlı dalgalar üretir ve beyin enerji tüketimi çok az düzeydedir. REM safhası ile non-REM safhasının her ikisinde de, çevrede olan bitenin bilincinde olmama durumu, bu ikisinin benzerliğidir. Buna kar-

şın, REM fizyolojik olarak oldukça farklıdır. Nefes alma ve kalp atışı düzensizdir, hızlı göz hareketleri gözlenir, korteks, hızlı, düzensiz, düşük voltajlı dalgalar üretir ki bunlar uyanırken görülenlere benzer, canlı rüyalar görülür ve beyin, metabolizması, kişi uyanırken olduğundan daha yüksek düzeydedir. REM uykusu sırasında duruşu sağlayan kaslardaki örneğin sırt ve bacak kasları- sertlik/gerginlik mevcut değildir, fakat zaman zaman ani kas seğirmeleri motor hareketsizliğini bozar.

Narkoleptik olmayan kişiler gece uykularına non-REM uykuya başlarlar. Bunu yaklaşık doksan dakika sonra REM uykusu izler. Bu özellikten dolayı- ve ayrıca narkoleptik hastalar kas gerginliğini kaybettiği için ve de normalde sadece REM uykusu sırasında meydana gelen, rüyaya benzer halüsinasyonlar gördükleri için- araştırmacılar şu hipoteze varmışlardır: narkolepsinin bu belirtileri, REM uykusu sırasındaki bazı özelliklerin uygunsuz bir şekilde tetiklenmesinden dolayı ortaya çıkmaktadır.

Uyku problemleri narkolepsinin en yaygın görülen belirtileri olmasına rağmen, bu hastalık üzerine yapılan araştırmaların çoğu, katapleksiyi başlangıç noktası olarak ele almıştır. Uyuklu olma durumu aslında, normal bir olgudur, narkolepside anormal olan uyuklu olma durumunun miktarıdır. Bu yüzden narkoleptik hastalarda görülen bazı uyuklu olma durumlarının anormal olup, olmadığını anlamak güçtür. Öte yandan, katapleksi, normal bireylerde hiçbir zaman görülmez. Katapleksi kolayca ölçülebilir ve aniden başlar. Bu aniden başlama durumu, bilimadamlarına, katapleksiyi tetikleyen sinirsel olayların zamanını belirleme fırsatı verir. Katapleksinin gözlemlenerek, narkolepsi patolojisinin daha açık olarak anlaşılması umulmaktadır.

Narkoleptik köpekler

Narkolepsi araştırmalarında önemli bir ilerleme 1970'lerin başında meydana geldi. O yıllarda araştırmacılar, bazı köpeklerin insanlarda görülen narkolepsi belirtilerine benzer belirtiler gösterdiklerini göz-

lemlediler. Araştırmacılar, anne-babasının narkoleptik olduğu bilinen köpeklerin narkoleptik olduklarını gözlemlediler. Köpekler, hareketli bir oyun sırasında ya da en sevdikleri yiyecekler sunulduğunda katapleksi yaşıyorlardı. Öte yandan bazı araştırmacılar da, narkolepsinin ilginç nedenlerini araştırmak için bu tür köpekleri elektrofizyolojik çalışmalar uyguladılar. Bu araştırmacılar, beyin kökündeki nöronlardan ya da sinir hücrelerinden gelen elektrik sinyallerini kaydetmek için küçük elektrotlar kullandılar. Kaydetme işlemi,

bu nöron ya da sinir hücreleri, beyin diğer bölge-lerindeki ve spinal cord'daki hücrelerle iletişim kurarken yapılmaktaydı.

Yapılan diğer araştırmalarda ise medullaları (beyin kökünün bir parçası) zedelenmiş, bunun dışında normal olan hayvanların, REM uykusu sırasında tamamen rahatlayacakları yerde hareket etmeye başladıkları gözlemlendi. Sonuç olarak bulunan, görevleri, REM uykusu sırasında kas gerginliğini bastırmak bizi rüyalarımıza eşlik eden karmaşık motor programlarından korunmak olan ve sadece REM uykusu sırasında aktif olması gereken bir grup nöronun narkoleptik hastalarda uyanırken hareket geçirildiğidir.

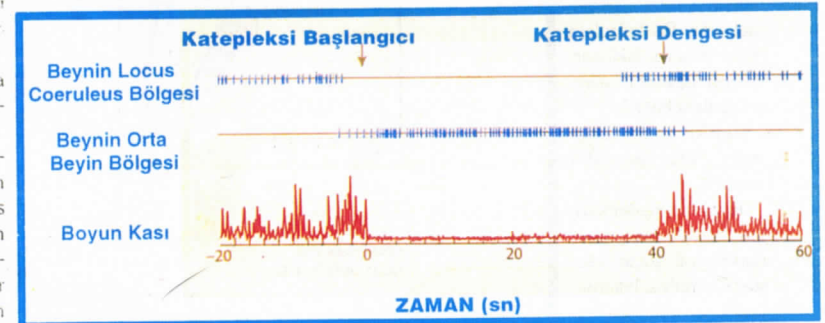
Başka bir çalışmada ise, beyin kökünün Locus Coeruleus denen bir başka bölgedeki ikinci bir nöron grubunun da, REM uykusu ve narkolepside rol oynadığı bulunmuştur. Bu hücreler, nörepinefrin yani, nöronları birbirleriyle iletişim kurmaları için kullandıkları nörotransmitter denen bir molekül salgılarlar. Nörepinefrin kana karıştığında, acil durumlarda vücudun "savaş ya da kaç" tepkisine katılır. Locus coeruleus bölgesindeki nörepinefrin üreten nöronlar, normal hayvanlarda, uyanırken aktif, fakat hayvan REM uykusundayken aktif değildir. Narkoleptik köpekler üzerinde yapılan araştırmalar göstermiştir ki, coeruleus'taki hücreler, katapleksi öncesi ve bu süreç boyunca tamamen hareketsizdir, tıpkı REM uykusunda olduğu gibi.

Nörepinefrin içeren hücrelerdeki aktivitenin durması, motor nöronlardan bir heyecan kaynağını uzaklaştırır. Aynı zamanda, medullada bulunan, motor nöronların inhibe edilmesiyle görevli olan paralel sistem de aktif hale gelir. Heyecan kaybı ve aynı

anda meydana gelen inhibisyon artışı, motor nöronlardaki aktivitenin ve heyecanlanma özelliğinin azalmasına neden olur. Motor nöronlar boşalmayı durdurdukları zaman kontrol ettikleri kaslar da gevşer. REM uykusundaki motor nöron heyecanlanmasındaki azalma yüzünden, rüyalara eşlik eden motor sinyallerine cevap verme durumu ortadan kalkar. Kataplekside de bu heyecan azalması yüzünden motor nöronları narkoleptik hastanın hareket etme çabasına cevap vermezler.

Narkoleptik köpeklerdeki nöron aktivitesini kaybederek katapleksinin nasıl tetiklendiği konusunda daha ayrıntılı bilgi edinilmiştir. Fakat neden bu inhibe edici olaylar narkoleptik hastalarda uyanırken meydana geliyor? Neden bu hastalar sağlıklı bireylerdeki gibi bu olayları REM uykusunda iken yaşamıyorlar?

Bu sorulara net cevaplar yoktur, fakat yakın zamanda yapılan iki genetik çalışma bu gizemi çözmeye yardımcı olabilecek ipuçları sağlamıştır. Köpekler, hypocretin ya da oreksin diye adlandırılan bir nörotransmitter için reseptörde bir mutasyon taşımaktadırlar. Nörotransmitter reseptörler nöronların yüzey-



lerinde tıpkı moleküler kilitler gibi yerleşirler. Bir nörotransmitter anahtarı reseptörüne bağlandığı zaman, kabul eden hücrenin içinde bir kimyasal işlemler zincirini başlatır, böylece hücrenin bir hareket yapmasını sağlar.

Hypocretin/oreksin sadece beyin hipotalamus bölgesinde üretilir, bu bölge vücut ağırlığını düzenlemenin yanında su dengesini, hipofiz fonksiyonlarını, vücut ısısını kontrol eder. Hypocretin/oreksin üreten nöronlar (hipotalamustaki) uyanmayı sağlayan diğer beyin nöronlarıyla bağlantı kurarlar- örneğin asetil kolin salan ön beyin ve beyin kökü nöronları ve histamin ve serotonin salan diğer bazı nöronlarla. Hipotalamustaki bu nöronlar, beyin kökündeki diğer bazı nöronlara da bağlıdır, örneğin kas gerginliğinin kontrolünde önemli bir rol oynayan locus coeruleus nöronları gibi.

Hypocretin/oreksin sistemini etkileyen mutasyonlar, insanlardaki bazı narkolepsi vakalarından sorumlu olabilirler. Ancak narkoleptik insanların çoğunda hypocretin/oreksin sentezleyen genlerin ya da reseptörlerin mutasyonlarının olması olası değildir. Narkoleptik hastaların çoğunun, narkolepsi hastası akrabaları yoktur, bu hastalık 20'li ya da 30'lu yaşlara kadar ortaya çıkmamaktadır. Ayrıca vakaların yüzde 75'inde, narkolepsi tek yumurta ikizlerinin birinde görülmekte ama diğerinde ortaya çıkmamaktadır. Bu bulgulara göre, insanlardaki narkolepsi hastalığı çevresel şartlara bağlıdır.

Narkolepsi otoimmün bir hastalık mıdır?

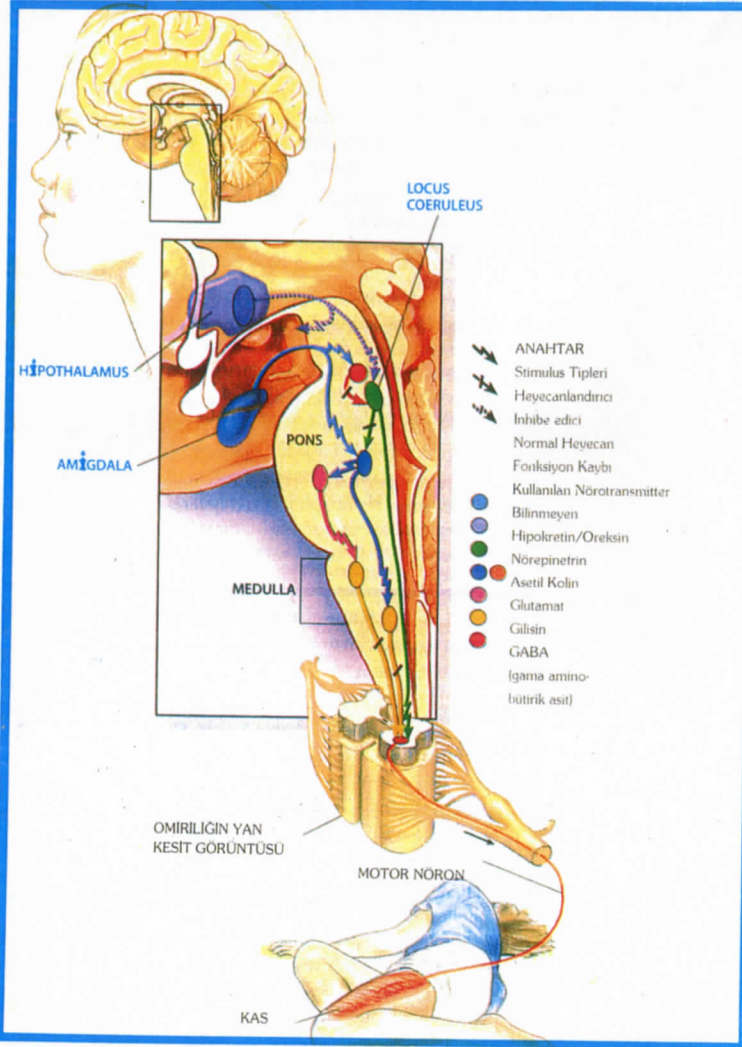
Bazı bilimadamlarının iddialarına göre, narkolepsi şöyle oluşur: Çevredeki bilinmeyen bazı faktörler, bir otoimmün reaksiyon başlatır, bu reaksiyonda uyanmayı ve kas gerginliğini kontrol eden devrelere zarar veren nöronlar ortaya çıkar.

1984 yılında bir grup araştırmacı, 135 narkolepsi hastasının hepsinde ortak bir doku türü buldular. Bu şu anlama geliyordu, bu hastaların hepsinin bağışıklık sistemleri, arkadaşı düşmandan ayırmak için aynı molekülü, yani HLA'lerden birini (Human Leukocyte Antigen) kullanıyordu. Bu molekül, narkolepsi hastası olmayanların yaklaşık yüzde 35'inde de bulundu. HLA tipi, narkolepsiyi yaratmaya yeterli olmasa da, hastalığa duyarlılığa önemli ölçüde etkisi vardır.

Tırmık şeklindeki HLA molekülleri, vücuttaki hücrelerin taşıdıkları protein parçalarını bağışıklık sistemine göstermek için kullandıkları yapılardır. Bağışık-

lık sistemindeki hücreler, normalde yabancı maddelere ve virüslerin enfekte ettiği hücrelere saldırır, böylece hücreler normal proteinler yerine viral proteinler yapmaya zorlanır.

Bir kişinin HLA tipine sıklıkla doku tipi de denir, çünkü aynı HLA profiline sahip olan kişiler birbirlerinden doku ya da organ alabilirler. Bazı otoimmün hastalıklar, özellikle bazı HLA tipine sahip olan kişileri etkiler. Bunun olası nedeni, o tür HLA tiplerinin bazı antijenlerle bağlandıkları zaman vücutta doğal olarak oluşan proteinler gibi görünebilmeleridir. Sonuç olarak, bağışıklık sistemi şaşırır ve normal



hücreleri tahrip eder.

Bundan sonraki adımda karar verilmesi gereken şey, narkolepsi hastalarının bağışıklık sistemlerinin yanlışlıkla beyinlerindeki hypocretin/oreksin reseptörlerine yabancı madde gibi saldırıp, saldırmadığıdır. Çünkü böyle olsa, vücut reseptörleri üretimi sürdürür ve bu tür otoimmün tepkinin hastalık süresi boyunca devam etmesi beklenir. Fakat bu tür bir tepki, narkolepsi hastalarında henüz saptanmamıştır.

Narkolepsinin otoimmün bir nedeni olduğunun kanıtı, bu hastalığı taşıyan insanların beyinleri üzerinde yapılan çışmalarla bulunabilir. 1980'lerde ve 90'larda yapılan bir dizi araştırma sonucunda, narkoleptik köpeklerin beyinlerinde, asetil kolin, dopamin ve noropinefrin adlı nörotransmitterlerin sayılarının normalden fazla olduğu bulundu. Aynı zamanda bu nörotransmitterlerin bazılarının da düzeyleri normalden fazlaydı. Fakat bu maddelerin düzeylerindeki değişimler, davranış farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Bu yüzden bu bulguların hastalık nedeni olma olasılığı kesin değildi. O halde acaba patologlar, hastalığın sürecinde yanlış bir zamana baktıkları için mi narkoleptik hastalarda beyin hasarı olduğu konusunda tutarlı bir kanıt bulamamışlardı? Narkolepsi kronik bir hastalıktır, ama ilerleyen bir hastalık değildir. Belirtilerin tümü oluştuğundan sonra hastalar ne daha kötüleşir, ne de belirgin bir şekilde iyileşirler. Bu şu anlama gelir, hasar kısa bir sürede, yani, kabaca söylenirse hastalığın ilk belirtilerinin görüldüğü dönemde olur. 20 yaşında meydana gelen hasar verici aşamalardan geriye kalan enkaz, hasta ölmeden çok uzun süre önce beynin destekleyici hücreleri tarafından uzaklaştırılır. Ve geriye kalan izler de yaşlanma ile oluşan normal dejenerasyon yüzünden saklı kalır. Nöron kaybı, ölü hücreler belirli bir bölgeye yoğunlaştırıldığı sürece (örneğin Parkinson hastalığında olduğu gibi) ya da çok fazla sayıda nöron ölmediği sürece (Alzheimer hastalığında olduğu gibi) fark edilemez.

Narkolepsinin sinir döngüsü

Normalde uyku sırasında hareketi inhibe eden beyin ve omurilik devreleri, narkolepside görülen katapleksi krizleri sırasında uygun olmayan bir şekilde harekete geçirirler.

Ön beyindeki hücrelerin dejenerasyonu, amigdala-daki hücrelerin faaliyetini düzenlemekte önemli olan inhibe edici sinyalleri ortadan kaldırır. Amigdala duygusal tepkilerle ilintili olan bir yapıdır. Amigdala-daki inhibe edici sinyallerin yok olması sonucunda oblangata'yı bağlayan sinir dokusu arasında aktivite artışı görülür (açık mavi). Böylece locus coeruleus (yeşil'da aktiviteyi azaltan bir hücresel frene basılır (kırmızı). Bu, kasları kontrol eden nöronlarda heye-

can kaybına yol açar (portakal).

Amigdala'daki hücre kaybı dolaylı olarak, pons'daki iki devreyi (pembe ve koyu mavi) hareket ettirir, bu devreler medial medulla (sarı'nın iki bölgesindeki sinirleri uyarır, bu iki bölge de motor nöronlarını aktif olarak inhibe eden bölgelerdir. Heyecan kaybıyla motor nöronlardaki inhibisyonun eş zamanlı oluşumunun sonucu, kas gerginliğinin yok olması, böylece de narkoleptik hastaların yere düşmesidir.

Narkoleptik köpeklerdeki son araştırmalara göre yan hipotalamusta bulunan bulunan hypocretin/oreksin reseptörlerindeki mutasyonlar da katapleksiye ve diğer narkolepsi belirtilerine yol açabilir. Bu mutasyonlar, heyecan yaratan sinyallerin (mor) ortadan kaldırılmasında ve ön beyinde görülen dejenerasyonun tetiklenmesinde rol oynarlar.

Bu şartlar hypocretin/oreksin sistemini zedeleyerek, mutasyonlardakine benzer belirtiler meydana getirebilir ya da nöronlara zarar verebilir.

Bilimde her zaman görüldüğü gibi, bulgularımız bir soruyu cevaplamak için çok sorunun ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Genç köpeklerde görülen amigdala ve komşu ön beyin bölgelerindeki hasarın nedeni nedir? İnsanlarla yapılan çalışmalar da olduğu gibi, bu otoimmün bir sürecin sonucu mudur? Hypocretin/oreksin reseptöründeki anormallik mi bu hasarı oluşturur? Bu hasarı önleme ya da tersine çevirme ihtimali var mıdır?

Bu sorulara cevap bulana kadar, narkoleptik hastalara sunabileceğimiz tek şey, belirtileri kontrol etmeye yardım eden ilaçlar olacaktır. Narkoleptik hastaların yaşadığı kendilerini uyukulu hissetme sorununa çözüm olarak, Ritalin ve Cylert gibi uyanıcılar ve amfetaminler önerilebilir, ki bunlar dopamin reseptörlerini aktive ederek uyanıklılık düzeyini artırır. Etki mekanizması pek bilinmeyen Provil isimli ilaç, hypocretin/oreksin nöronlarını ve hipotalamustaki diğer nöron topluluklarını uyarak, beynin uyanıklılık sistemlerini faaliyete geçirir. Bu ilaçların kötü tarafı, çok kısa süre etkili olmaları ve sıkıntı, ağız kuruluğu ile endişe gibi bir takım yan etkilidir.

Narkolepsi'de görülen kataplektik krizleri önlemek için doktorlar, beyinde noropinefrini arttıran ilaçlar yazabilirler. Bu ilaçlar arasında nöronların saldırdığı noropinefrini yok eden enzim bloke eden "monoamin oksidaz inhibitörleri" ve "prozac" gibi reseptörleri noropinefrine aktive eden ilaçlar sayılabilir. Sonuç olarak, hypocretin/oreksin, noropinefrin ve diğer uyku-uyanma devrini kontrol eden nörotransmitter sistemlerindeki dengesizlik, yeni bir takım tedavi yöntemleriyle düzeltilir, bu hastalığın tedavisi de daha iyi hale gelecektir.

Kaynak: Scientific American •