

# Eksitator Amino Asitlerin Nörolojik Hastalıkların Oluşumundaki Rolü

M. Cenk AKBOSTANCI\*, Aytaç YİĞİT\*

## ÖZET

*Bu yazıda eksitator aminoasitler olan glutamik ve aspartik asidin nöronal hasarlanma ve çeşitli nörolojik hastalıkların (stroke, epilepsi, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, AIDS'e bağlı nörolojik bozukluklar) oluşumundaki rolü gözden geçirilmiştir.*

*Anahtar kelimeler: Glutamat, aspartat, eksitotoksisite*

*Düşünen Adam; 1993, 6 (3):57-64*

## SUMMARY

*The role of excitatory amino acids, namely aspartic acid and glutamic acid, in neuronal injury and in the pathophysiology of some neurologic disorders (stroke, epilepsy, Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, central nervous system manifestations of AIDS) has been reviewed.*

*Key words: Glutamate, aspartate, excitotoxicity*

## GİRİŞ

İnsan beyninde amino asit yapısında olup da eksitator nörotransmitter olma işlevini üstlenmiş iki madde vardır: L-glutamat ve L-aspartat (81). Her ikisi de dikarboksilik asit taşıyan polar amino asitlerdir (63). L-aspartat ile karşılaştırıldığında, L-glutamat (glutamik asit), merkezi sinir sisteminde (MSS) çok daha fazla miktarda bulunur (65,48).

Geçen on yıl içinde, söz konusu maddelerin birçok nörolojik hastalığın oluşumundaki rolüyle ilgili çok fazla miktarda araştırma yapılmıştır (7,40). Özellikle Watkins ve Evans adlı araştırmacıların 1981'de yayınladıkları araştırmanın tarihi önemi vardır (77).

Bu yazıda, öncelikle eksitator amino asitlerin (EA) normal beyindeki işlevleri ve bunu gerçekleştirme biçimlerinden, daha sonra nöronal hasarlanmaya yol

açış mekanizmalarından ve en son olarak da çeşitli nörolojik hastalıkların semptom ve bulgularının ortaya çıkmasındaki rollerinden söz edilecektir.

## EA'ların sinir sistemindeki dağılım ve işlevleri

Glutamik asit (GA), insan sinir sistemindeki en sıklıkla saptanan eksitator nörotransmitterdir ve oldukça önemli fonksiyonların gerçekleştirilmesinde rol alır. Örneğin kortikospinal traktus aksonları, bazal ganglionları ve alfa motor nöronları uyarmak için GA kullanılırlar (18).

Ayrıca somatosensoriel korteks piramidal hücreleri (44), hipokampus CA-1 hücreleri (8), primer vizüel korteksin piramidal ve dikensi çıkıntılı stellat nöronları (34), retinadaki bazı nöronlar (49,52) ve ağrının iletiminde önemli rolü olan A-delta ve C lifleri (72) de nörotransmitter olarak GA kullanılmaktadırlar.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

GA eksitator bir nörotransmitterdir, yani presinaptik hücreden salındığında postsinaptik hücrede depolarizasyona yol açar. Bunu, tüm diğer nörotransmitterler gibi postsinaptik membrandaki reseptörleri aracılığıyla yapar.

GA'nin çeşitli araştırmalarda tanımlanmış birçok reseptör tipi vardır (6,40,41,82). Ancak bunların adlandırma ve sınıflamasında bir fikir birliği oluşmuş değildir. Bu yazıda, konuyla olan uyumluluğu nedeniyle Kandel ve Schwarts'ın önerdiği sınıflama kullanılacaktır (33):

**GA Reseptörleri (bunlar kendilerini spesifik olarak uyaran maddelerin adıyla anılırlar):**

- 1- NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörü
- 2- Kainat reseptörü AMPA reseptörü (alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propionik asit)
- 3- Quiskualat-A reseptörü
- 4- Quiskualat-B reseptörü (metabotropik reseptör)

NMDA reseptörü uyarıldığında, içerdiği iyon kanalı açılır ve bu iyon kanalı kalsiyum, sodyum ve potasyuma karşı geçirgendir (28,81). AMPA reseptörü ise, sadece sodyum ve potasyuma karşı geçirgen olan bir iyon kanalı içermektedir (6,82). Quiskualat-B reseptörü ise iyon kanalı içermez (82). Bu reseptör uyarıldığında, G-proteinini, o da fosfolipaz-C'yi aktive eder (45). Bu enzim ise hücre zarının iç bölümündeki fosfotidil inozitolü, inozitol trifosfat ve diasilgliserole parçalar. Diasilgliserol, bazı hücre içi proteinleri aktif hale sokarken, inozitol trifosfat da hücre içi depolardan kalsiyum salınımına neden olur (9,43).

**EA'ların nöronal hasarlanmaya yol açış mekanizmaları**

Bir hücre yüzlerce değişik nedene bağlı olarak ölebilir. Ancak, tüm hücre ölüm nedenleri için, sitoplazmada kalsiyum birikimi son ortak yoldur (68). Örneğin, serebral iskeminin başlangıcından birkaç dakika sonra, iskemik nöronların içindeki kalsiyum miktarı 1000 kat artmaktadır (42).

EA'lar, NMDA reseptörleri aracılığıyla hücre içine bol miktarda kalsiyum girmesine neden olarak, quiskualat-B reseptörleri aracılığıyla hücre içi kal-

siyumun sitoplazmaya salınmasına neden olarak ve AMPA reseptörleri aracılığıyla hücrenin sodyum-potasyum dengesini bozarak nöronal toksisiteye yol açarlar (16,83). EA'ların önemli özelliği, fizyolojik düzeyleriyle, toksik düzeyleri arasındaki farkın çok az olmasıdır (70).

Kalsiyum sitoplazmada normalden fazla miktarda bulunduğu, aktivitesi kendine bağlı birçok enzimin normalden fazla çalışmasına yol açarak hücreyi haraplar. Bu enzimlerden bazıları aşağıda sıralanmıştır:

- **Kalpainler:** Bunlar kalsiyum miktarındaki küçük artışlarla aktive olan proteazlardır ve aktif duruma geçtiklerinde sitoskeletal proteinleri ve bazı hücre membran proteinlerini parçalarlar (48).

- **Fosfolipazlar:** Bu grup enzim de kalsiyum varlığında aktive olur ve hücre zarının önemli yapıtaşlarından olan fosfolipitleri parçalar (83). Ayrıca fosfolipaz A2'nin aktivasyonu fazla miktarda prostaglandin ve lökotrienin ortaya çıkmasına neden olur (48,65).

- **Endonükleazlar:** Aktive oldukça DNA'yı parçalayan enzimlerdir (10,48).

- **Ksantin oksidaz:** Aktivitesi kalsiyuma bağlı bu enzim ksantini ürik aside çevirir. Fazla çalıştığında, yan ürün olarak ortalama bol miktarda hidroksil ve süperoksit radikali yayılır (47). Bunlar çok toksiktir.

- **Nitrit oksit sentetaz:** Bu enzim kalsiyum tarafından aktive edildiğinde, mitokondrial solunum zincirini, sitrik asit siklusundaki akontinaz enzimini ve DNA sentezini bloke eden nitrik oksit oluşur (22,23,48).

**EA'ların nörolojik hastalıkların oluşmasındaki rolü**

16 Eylül 1942'de yirmibin Romen yahudisi, Ruslar tarafından, Almanlar adına, Ukrayna'daki Wapniarka esir kampında toplandı. Kampın personeli ve tüm esirler hergün 400 gram yabancı bezelye ve 200 gram ekmek yiyordu. Bu tarihten 4-5 ay sonra 800 esir ve 150 Ukraynalı, spastik parapareziyle başlayan, tetrapareziye ve yutma güçlüğüne kadar iler-

leyen bir hastalığa yakalandı. Esirler arasındaki Dr. Kessler çevredeki atları sadece ekmek ve sadece bezelye ile besleyerek, hastalığın bezelyeye bağlı olduğunu buldu (36). 1947'de ise bu bulgularını yayınlayarak modern dünyada bu hastalıkla ilgili ilk yazıyı yazdı. Bugün artık hastalığı "lathirizm" diyerek anıyoruz ve nedeninin yabancı bezelyede (lathyrus savitus) bulunan AMPA reseptör agonisti beta-N-oksaliil-L-alanin olduğunu biliyoruz (32).

Konuyla ilgili bir tarihi hastalıkta Guam'ın ALS-parkinsonizm demans kompleksidir. Bu hastalık, etyopatogenezi bulunmadan önce Guam'da yaşayan insanların % 10'unun ölümüne yol açıyordu (36). Ancak bugün, hastalığın nedeninin Cyas Circinalis (falsosago palmiyesi) tohumlarından yapılan unda bulunan beta-N-metil-amino-L-alanin adlı NMDA reseptörlerini uyarma yeteneğindeki bir amino asit olduğunu biliyoruz (48).

Göründüğü gibi, dışarıdan alındıklarında, GA agonistleri önemli nörolojik hastalıklara yol açabilmektedirler. Ancak, eksojen alının söz konusu olmaksızın, sinir sisteminde fizyolojik olarak bulunan EA'lar da önemli hastalıkların oluşumunda rol oynayabilir. Aşağıda kısaca, bu söz konusu hastalıklar tartışılmıştır.

- **İskemik serebral hastalıklar:** Fokal (serebrovasküler olaylardaki gibi) ve global (anoksik doğum, kardiyak arrest ve şiddetli kan kaybında olduğu gibi) serebral iskemide nöronal hasarlanmanın oluşmasında GA'nın önemli rolü olduğunu gösteren bulgular vardır;

1. Uzun yıllardır bilinmektedir ki, beynin bazı bölgeleri iskemiyeye daha duyarlıdır. Örneğin, hippokampusun CA-1 ve CA-3 bölgesi, neokorteksin 3.5 ve 6. tabakaları, striatum ve serebellumun bazı nöronları iskemisi sırasında, diğer nöronlardan çok daha çabuk dejenere olur (19,20,61). Bu bölgeler aynı zamanda glutamik asiderjik sonlanmaların en fazla olduğu yerlerdir (19).

2. Söz konusu iskemiyeye duyarlı bölgelere olan glutamik asiderjik sonlanmalar kesildiğinde, bu bölgelerin iskemiyeye duyarlılıkları ortadan kalkmaktadır (2,79).

3. Söz konusu iskemiyeye duyarlı bölgelere olan glutamik asiderjik sonlanmalar bir süre uyarıldığında ise iskemiyeye benzer patolojik değişiklikler olmaktadır (48).

dır (48).

4. Beyne GA enjekte edildiğinde, yine, benzer değişiklikler ortaya çıkmaktadır (19,65).

5. Fokal geçici iskemi (10 dakika) oluşturulan bölgelerde GA miktarında 8 kat artış olmaktadır (65).

6. Ve son olarak iskemik ortama GA reseptör antagonistleri eklendiğinde, iskemik hasar ya tam olarak ya da büyük oranda engellenmektedir (2,3,10,19,27,48,65,67,70,83).

Bu bulgulardan da yararlanarak, iskemik serebrovasküler hastalıklarda hasar oluşum mekanizmasını şu şekilde açıklayabiliriz:

Beynin bir bölgesini besleyen damar tıkanıldığında iki alan patofizyolojik önem kazanır: 1- Kor: Bu bölgede kan akımı 9 ml/100 gm/dk olup, etkilenen nöronlar derhal ölürlür. 2- Penumbra: Bu bölge, diğerinden çok daha büyük bir alanı kaplar ve kanlanması 10-55 ml/100 gm/dk düzeyindedir (1).

Kor bölgesindeki nöronlarda sodyum-potasyum pompası çalışmayacağından, hücre depolarize olur ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır (65,83). Bu yolla hücre içine giren kalsiyum, daha önce sözü edilen enzimlerle birlikte "kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz-II" adlı enzimi de aktive eder (53,54). Bu enzim aktive olduğunda, içi nörontransmitter dolu vezikülleri skeletal proteinleri bağlı tutan sinapsin adlı proteini fosforile ederek veziküllerin serbestleşmesine neden olur (73). Böylece serbest kalan veziküller, yine kalsiyum yardımıyla, presinaptik membrandaki sinaptofizin adlı proteinle birleşerek, sinaptik aralığa içerdiklerini boşaltırlar (62).

Bu yolla, kor bölgesindeki nöronlar, penumbra bölgesine uzanan aksonları aracılığıyla, bu bölgedeki hücreleri de hasarlarlar. Kor bölgesinden uzanan aksonlardan salınan EA'ların yaptığı hasarlanmayı engellemenin, dolayısıyla sonuçta oluşacak [24-72 saat içinde] (83) infarkt alanını % 10-88 oranında küçültmenin mümkün olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (2,3,29,65). Ancak bulguların hatalı yorumlandığını düşünenler de vardır (11,51).

- **Epilepsi:** Hayashi adlı araştırmacı, 1954'te, memeli korteksine düşük dozlarda GA enjekte ederek klonik nöbetler oluşturmuşur (65). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar GA reseptör antagonistle-

rinin günümüzde bilinen en potent antiepileptikler olduğu gerçeğini ortaya çıkarmıştır (70). Ayrıca, GA antagonistlerinin beyin epileptik hale gelmesini de engelledikleri gösterilmiştir (50). Kindling, bir canlıya ardışık elektriksel uyarılar vererek, onu epileptik hale getirme olayına verilen addır. Ortamda GA antagonistleri bulunursa bu olay gerçekleşmemektedir (14). Ayrıca, epilepsi cerrahisi sonucu insanlardan çıkarılan beyin parçalarında, çeşitli GA reseptörlerinin aşırı miktarda arttığı gösterilmiştir (14). Ek olarak, uzun yıllardır, eklampsi ile ilgili nöbetlerin tedavisinde kullanılan magnezyum, antikonvülsan etkisini, NMDA reseptörünü bloke ederek gösterdiği kanıtlanmıştır (66).

En potent antiepileptiklerin hem NMDA hem AMPA reseptörlerini bloke etme yeteneğinde maddeler oluşu, epileptogenezde bu iki reseptörün birlikte rol aldığını gösterebilir. McBain ve McNamara'ya göre ilkin AMPA reseptörleri uyarılmakta; bu nöronu depolarize ederek, NMDA reseptörünü doğal olarak bloke eden magnezyumun ortamdaki uzaklaşmasına neden olmakta ve böylece NMDA reseptörü de uyarılarak epileptik deşarjların uzamasına ve yaygınlaşmasına yol açmaktadır (14).

Görüldüğü gibi hayvan ve in vitro insan çalışmalarında GA antagonistleri oldukça başarılı antiepileptiklerdir. Üstelik uygun zamanlarda verildiklerinde epilepsi gelişmesine de engel olmaktadır. Ancak, bu grup ilacın önemli bir dezavantajı bulunmaktadır: Antikonvülsan dozlarında solunum depresyonuna yol açmaktadır (14,80). Bu durumda, sadece, yapay solunum olanaklarının bulunduğu merkezlerde, tedaviye dirençli status epileptikus durumlarında kullanılabilirler (65). Ancak, her geçen yıl, özellikle NMDA reseptörünün, beyin değişik bölgelerine spesifik alt tiplerinin bulunması (30), böylece sadece epileptik bölgedeki reseptör subtipinin blokaj olanağının bulunması, geleceğe umutla bakmamıza yol açmaktadır.

- **Parkinson hastalığı:** İdyopatik Parkinson hastalığında, ya bir toksine (35), ya mitokondrial bir fonksiyon bozukluğuna (71), ya da her ikisine (74) bağlı olarak substantia nigradaki dopaminerjik nöronlar dejenere olmaktadır (31).

Bilindiği gibi, bazal çekirdeklerle korteksin ilişkisi

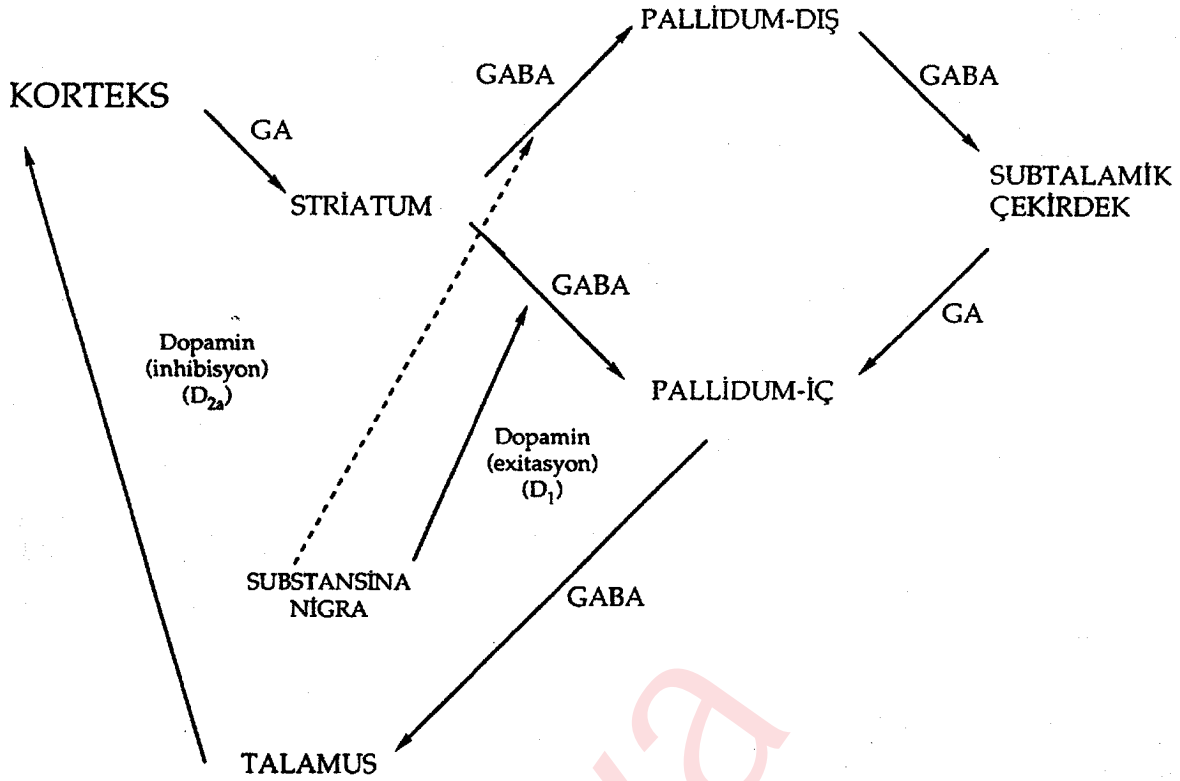
iki devre şeklinde kurulmaktadır (13). Direkt devre adıyla da anılan birinci devre, korteks-striatum-medial pallidum-talamus-korteks şeklinde tamamlanmakta, ikinci (indirekt) devre ise korteks-striatum-lateral pallidum-subtalamik çekirdek-medial pallidum-talamus-korteks şeklinde tamamlanmaktadır. Substantia nigranın dopaminerjik nöronları da birinci devreyi uyarıcı, ikinci devreyi inhibe edici uyarılarını striatuma yollarlar. Her iki devre birlikte düşünüldüğünde, medial pallidumun talamusu GABA ile inhibisyon altında tutuşu, medial palliduma subtalamik çekirdekten gelen glutamik asiderjik uyarılarla atılırken, striatumdan gelen GABAerjik uyarılarla azaltılmaktadır (26) (Şekil 1).

Parkinson hastalığında, dopaminerjik aktivitenin azalmasına bağlı olarak, subtalamik çekirdek disinhibe olur ve medial pallidumu şiddetle uyarır (37). Bu durumda medial pallidumun talamokortikal yol üzerinde inhibisyon etkisi çok artar ve parkinsonizm tablosu ortaya çıkar.

Bu bilgiden yola çıkan bazı araştırmacılar, NMDA antagonistleri vererek rijidite ve akineziyi gidermiş (38), bir diğer grup ise ilgili bölgeye NMDA agonistleri vererek parkinsonizm oluşturmuştur (69). Ayrıca, amantadin ve difenhidramin gibi parkinsonizm tedavisinde kullanılan ilaçların, aslında NMDA reseptörlerini bloke ederek etki ettiğinin PET ve biyokimyasal çalışmalarda gösterilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (26).

GA antagonistlerinin, parkinsonizm tedavisinde faydalı olmalarını açıklamaya çalışan bir diğer grup yazar da, dopaminin postsinaptik inhibe ettiği fosfataz-I'i, GA agonistlerinin aktive ederek dopaminerjik aktiviteyi azalttıklarını göstermişlerdir (25).

- **Huntington hastalığı:** Huntington hastalığının oluşumundan sorumlu gen 4. kromozomun kısa kolunda lokalize edilmiş, ancak henüz bu genin ne işe yaradığı saptanamamıştır (5). Yapılan birçok çalışmada striatumdaki mitokondrilerde bozukluk gösterilmesi, bu genin mitokandrinin fonksiyonlarıyla ilişkili bir proteinin sentezinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir (7). Ayrıca, bazı mitokondrial enzimlerin sadece striatumda bulunan alt tiplerinin olduğunun gösterilmesi de selektif striatal tutulumu açıklayabilmektedir (7).



Şekil 1. Bazal çekirdeklerin döngüleri. GA: glutamik asit, GABA: gama amino bütirik asit.

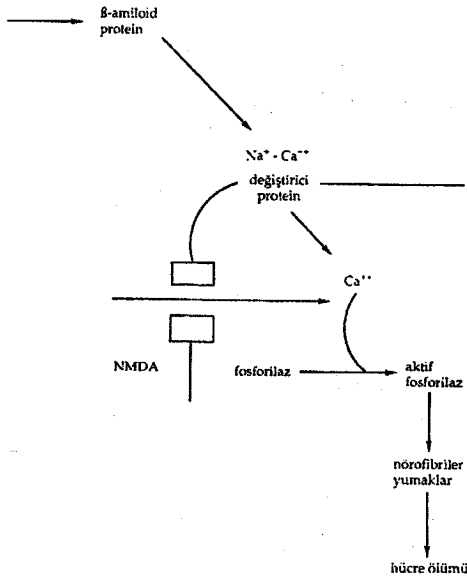
Bilindiği gibi tüm striatal nöronlar, korteksten gelen glutamik asiderjik aksonlarla uyarılırlar. Ancak, bunlardan AMPA reseptörü taşıyan büyük nöronlar sağlam kalırken, NMDA reseptörü taşıyan küçük ve belirgin dentritli olanlar, söz konusu hastalıkta selektif olarak dejenere olmaktadır (4,5). Üstelik bu nöronlarda hasarlanmanın ilk olarak sitoskeletal proteinlerin defosforile olmasıyla başlaması da hasarlanmanın NMDA reseptörlerinden giren kalsiyum nedeniyle olabileceğini göstermektedir (55).

Sonuç olarak, genetik bir defekte bağlı rölatif bir enerji eksikliği içindeki striatal nöronlarda, elektrolit dengesi bozulmakta ve bir depolarizasyon durumu oluşmaktadır. AMPA reseptörü içerenleri bu durum pek etkilemezken, depolarizasyon nedeniyle ortamdaki uzaklaşan magnezyum sayesinde sitoplazmalarına bol miktarda kalsiyum giren, NMDA içeren nöronlar dejenere olarak Huntington hastalığının semptom ve bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (4,7,48,55).

**- Alzheimer hastalığı:** Alzheimer hastalığında, patolojik değişikliklerin glutamik asiderjik sonlanmaların fazla olduğu (hippokampus, kortiko kortikal asosiyasyon lifleri gibi) alanlarda yoğunlaşmaları (57) ve nörofibriller yumakların sitoskeletal proteinlerin aşırı fosforile edilmesiyle ortaya çıktığının gösterilmesi (76), hastalığın patogenezinde EA'ların rol alabileceğini düşündürmüştür.

Gerçekten de, insan hippocampus kesitleri, beta amiloid protezin (Alzheimerlilerin beyinlerinde saptanan amiloid türü), glutamik asit ve kalsiyum ile muamele edildiklerinde, 4 gün içerisinde nörofibriller yumakların oluştuğu gösterilmiştir (46). Bu bulgular ışığında geliştirilen teoriye göre, tüm insan nöronlarında bulunan amiloid prekürsör protein, bilinmeyen bir/birkaç nedenle beta amiloid proteine dönüşmekte, bu protein hücre zarında sodyum-kalsiyum değiştirici proteinin çalışmasını bozmakta (12), böylece, hücre içinde normalden fazla kalsiyum bulunmakta, bu durum da nöronu EA'lara duyarlı kılmaktadır. Yani zaten yukarıda sözü edilen ne-





Şekil 2. Alzheimer hastalığının oluşumunda NMDA reseptörünün rolü. NMDA: N-metil-D-aspartat.

denle içinde normalden fazla kalsiyum bulunduran nöron, bir de GA tarafından uyarıldığında, hücre içi kalsiyum iyice artmakta, bu daha önce söz edildiği şekilde çeşitli fosforilazları çalıştırarak sitoskeletal proteinlerin dejenere olmasına, nörofibriler yumakları oluşturmaya yol açmaktadır. Yukarıda söz edilen araştırmada, gerek NMDA gerek AMPA reseptörü antagonistleriyle nöronal hasarlanma önlenmiştir (46).

- **AIDS:** AIDS'li hastaların % 75-90'ında nörolojik tutulum saptanmaktadır (75). Bu tutulum fırsatçı enfeksiyonlar ya da nöronların direkt invazyonu olmadan da gerçekleşebilmektedir. Bu durumun nedenini, Lipton, bir gözden geçirme yazısında şu şekilde açıklamıştır (39): AIDS'te nöronal hasarlanmadan, virüsün kapsülündeki gp 120 adlı protein sorumludur. Bu protein hasarlanmayı iki yolla gerçekleştirir:

1. Nöronlar gelişmek ve yaşamlarını devam ettirmek için astrositlerce salgılanan bazı faktörlere muhtaçtır. Astrositler, bu faktörleri, VIP (vazoaktif intestinal peptid) tarafından uyarılınca salgılar. gp 120 ile VIP'in amino asit dizilimleri birbirlerine çok benzerdir. Bu nedenle, gp 120, astrositlerdeki VIP reseptörlerini bloke ederek onların, nöronların gerek duyduğu faktörleri salgılanmasına engel olur.

2. gp 120, mikroglia tarafından aktif olarak hücre içine alınır ve parçalanır. Bu parçaların bazıları NMDA reseptörlerini uyarma yeteneğindedir ve fare beynine verildiklerinde AIDS benzeri patolojik bulgular oluşturabilmektedirler. Ayrıca bu bulguların oluşması, NMDA antagonistleriyle engellenmektedir.

- **Diğer nörolojik bozukluklar:** Yukarıda sözü edilen hastalıkların dışında olivo ve ponto serebellar atrofi (24,59), migren (21), amiyotrofik lateral skleroz (56,58,60), periferik nöropati (17), şizofreni (64) gibi hastalıklarda da EA'ların rolü olduğu konusunda bulgular vardır.

Ayrıca, glutamik ve aspartik asit, ağrının medulla spinalis düzeyindeki iletiminde önemli rol alırlar (78). Bu durum, yakın gelecekte ağrı tedavisinde, söz konusu maddelerin önemli rolleri olabileceğini gösterir (15).

## KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M: Principles of neurology, 4th edn. McGraw-Hill Book Company Singapore p. 622, 1989.
2. Albers GW, Goldberg MP, Choi DW: N-methyl-D-aspartate antagonists: ready for clinical trials in brain ischemia? *Ann Neurol* 25:398-403, 1989.
3. Albers GW, Goldberg MP, Choi DW: Do NMDA antagonists prevent neuronal injury? *Yes Arch Neurol* 49:418-420, 1992.
4. Albin RL, Reiner A, Anderson KD, et al: Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol* 31:425-430, 1992.
5. Albin RL, Young AB, Penney JB, et al: Abnormalities of striatal projection neurons and N-methyl-D-aspartate receptors in presymptomatic Huntington's disease. *N Eng J Med* 322:1293-1298, 1990.
6. Barnard EA, Jeremy MH: The non-NMDA receptors: types, protein structure and molecular biology. *Trends Pharmacol* 11:500-507, 1990.
7. Beal MF: Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illness? *Ann Neurol* 31:119-130, 1992.
8. Ben-Ari Y, Aniksztejn L, Bregestovski P: Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction. *Trends Neurol* 15:333-339, 1992.
9. Berridge MJ: Inositol triphosphate and diacylglycerol: Two interacting second messengers. *Annu Rev Biochem* 56:159-193, 1987.
10. Buchan AM, Sharma M: Experimental study of the pathogenesis and treatment of stroke. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 4:38-43, 1991.
11. Buchan AM: Do NMDAA antagonists prevent neuronal injury? *No Arch Neurol* 49:420-421, 1992.
12. Colvin RA, Bennet JW, Colvin SL, et al: Na/Ca exchange activity is increased in Alzheimer's disease brain tissues. *Brain Res* 543:139-147, 1991.
13. Coté L, Crutcher MD: The Basal Ganglia. In: Principles of Neural Science, 3rd. edn. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). Elsevier, New York, p. 647-659, 1991.

14. Dingledine R, McBain CJ, McNamara JO: Excitatory amino acid receptors in epilepsy. *Trends Pharmacol* 11:334-338, 1990.
15. Dougherty PM, Sluka KA, Sorkin LS, et al: Neural changes in acute arthritis in monkeys. I. parallel enhancement of responses of spinothalamic tract neurons to mechanical stimulation and excitatory amino acids. *Brain Res Rev* 17:1-13, 1992.
16. Dubinsky JM, Rothman SM: Intracellular calcium concentrations during "chemical hypoxia" and excitotoxic neuronal injury. *J Neurosci* 11(8):2545-2551, 1991.
17. Erdö SL: Excitatory amino acid receptors in the mammalian periphery. *Trends Pharmacol* 12:426-429, 1991.
18. Ertekin C: Nöroloji'de Fizyopatoloji ve Tedavi. Birinci baskı, Bilgehan Matbaası, İzmir, p.113-115, 1987.
19. Ford LM: Results of N-methyl-D-aspartate antagonists in perinatal cerebral asphyxia therapy. *Pediatr Neurol* 6:363-366, 1990.
20. Furukawa K, Yaman K, Kogure K: Postischemic alterations of complex spike cell discharges and evoked potentials in rat hippocampal CA-1 region. *Acta Neurol Scand* 86:142-147, 1992.
21. Gallai V, Sarchelli P, Coata G, et al: Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients. *Headache* 32:132-135, 1992.
22. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R: Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 336:385-388, 1988.
23. Garthwaite J: Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurol* 14:60-67, 1991.
24. Gilman S, Markel DS, Koeppe RA, et al: Cerebellar and brainstem hypometabolism in olivopontocerebellar atrophy detected with positron emission tomography. *Ann Neurol* 23:223-230, 1988.
25. Girault JA, Halpain S, Greengard P: Excitatory amino acid antagonists and Parkinson's disease. *Trends Neurol* 8:325-326, 1990.
26. Greenamyre JT, O'Brien CF: N-Methyl-D-aspartate antagonists in the treatment of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 48:977-981, 1991.
27. Grigg JJ, Edmund G, Anderson G: Competitive and non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonists modify hypoxia induced membrane potential changes and protect rat hippocampal slices from functional failure: A quantitative comparison. *J Pharm Exp Therap* 253:130-135, 1990.
28. Gustaffson B: The NMDA receptor. *Trends Neurol* 13:352-353, 1990.
29. Hattori H, Morin AM, Schwartz PH, et al: Post-hypoxic treatment with MK-801 reduces hypoxic-ischemic damage in the neonatal rat. *Neurology* 39:713-718, 1989.
30. Headley PM, Grillner S: Excitatory amino acids and synaptic transmission: the evidence for a physiological function. *Trends Pharmacol* 11:205-210, 1990.
31. Hirsch EC: Why are nigral catecholaminergic neurons more vulnerable than other cells in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 32:88-93, 1992.
32. Jamal GA, Ludolph A, Roy DN, et al: Studies on the etiology and pathogenesis of motor neuron diseases II. clinical and electrophysiologic feturas of pyramidal dysfunction in macaques fet Lathyrus Savitus and IDPH. *Neurology* 38:435-442, 1988.
33. Kandel ER, Schwartz JH: Directly gated transmission at central synapses. In: *Principles of Neural Science*. 3rd edn. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). Elsevier, New York, p.157, 1991.
34. Kisvarday ZF, Cowey A, Smith AD, Somogyi P: Interlaminar and lateral excitatory amino acid connections in the striate cortex of monkey. *J Neurosci* 9:667-682, 1989.
35. Kitayama S, Shimada S, Uhl GR: Parkinsonism inducing neurotoxin, MPP<sup>+</sup>: Uptake and toxicity in nonneuronal COS cells expressing dopamine transporter cDNA. *Ann Neurol* 32:109-111, 1992.
36. Klawans HL: *Toscanini's Fumble, and Other Tales of Clinical neurology*, 1st edn. Bantam Books, New York, p. 29-47, 1988.
37. Klockgether T, Turski L: Excitatory amino acids and the basal ganglia: implications for the therapy of Parkinson's disease. *Trends Neurol* 12:285-286, 1989.
38. Klockgether T, Turski L: NMDA antagonists potentiate antiparkinsonian actions of L-DOPA in monoamine-depleted rats. *Ann Neurol* 28:239-246, 1990.
39. Lipton SA: Models of neuronal injury in AIDS: another role for the NMDA receptor? *Trends Neurol* 15:75-79, 1992.
40. Lodge D, Collingridge G: Les agents provocateurs: a series on the pharmacology of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol* 11:22-24, 1990.
41. Lodge D, Johnson KM: Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends Pharmacol* 11:81-87, 1990.
42. Maiese K, Caronna JJ: Neurological Complications of Cardiac Arrest. In: *Neurology and General Medicine*, 1st edn. Aminof MY (eds). Churchill Livingstone, New York, p. 143, 1989.
43. Majerus PW, Connolly TM, Bansal VS, et al: Inositol triphosphates: Synthesis and degradation. *J Biol Chem* 263:3051-3054, 1988.
44. Martin JH, Jessell TM: Anatomy of the Somatic Sensory System. In: *Principles of Neural Science*. 3rd edn. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds). Elsevier, New York, p. 365, 1991.
45. Masu M, Tanabe Y, Tsuchida Y, et al: Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. *Nature* 349:760-765, 1991.
46. Mattson MP, Cheng B, Davis D, et al: Beta-amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* 12(2):376-389, 1992.
47. McCord J: Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Eng J Med* 312:159-163, 1985.
48. Meldrum B, Garthwaite J: Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol* 11:379-387, 1990.
49. Miller RF, Slaughter MM: Excitatory amino acid receptors of the retina: Diversity of subtypes and conductance mechanisms. *Trends Neurol* 9:211-218, 1986.
50. Mori N, Wada JA, Sato T, et al: Important roles of N-methyl-D-aspartate receptors in expression of amygdaloid-kindled seizure demonstrated by intraperitoneal administration of L-aspartate in dimethyl sulfoxide. *Epilepsia* 33(4):583-588, 1992.
51. Murphy TH, Schnaar RL, Coyle JT: Immature cortical neurons are uniquely sensitive to glutamate toxicity by inhibition of cystine uptake. *FASEB J* 4:1624-1633, 1990.
52. Nawy S, Jahr CE: Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells. *Nature* 346:269-271, 1990.
53. Nicholls D, Attwell D: The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol* 11:462-468, 1990.
54. Nichols RA, Talvinder SS, Czernik AJ: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II increases glutamate and noradrenaline release from synaptosomes. *Nature* 343:647-651, 1990.
55. Nihei K, Kowall NW: Neurofilament and neural cell adhesion molecule immunocytochemistry of Huntington's disease striatum. *Ann Neurol* 31:59-63, 1992.
56. Ono S, Yamushi M: Glutamate and aspartate are decreased in the skin in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 86:481-484, 1992.
57. Palmer AM, Gershon S: Is the neuronal basis of Alzheimer's disease cholinergic or glutamergic? *FASEB J* 4:2745-2752, 1990.
58. Perry TL, Hansen S, Jones K: Brain glutamate deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 37:1845-1848, 1987.
59. Plaitakis A, Yahr BS: Abnormal glutamate metabolism in an adult-onset degenerative neurological disorder. *Science* 216:193-196, 1982.
60. Plaitakis A, Constantakakis E, Smith J: The neuroexcitotoxic amino acids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 24:446-449, 1988.
61. Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F: Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann*

Neurol 11:491-498, 1982.

62. Rehm H, Wiedenmann B, Betz E: Molecular characterisation of synaptophysin, a major calcium binding protein of the synaptic vesicle membrane. EMBO J 5:535-541, 1986.

63. Rodwell VW: Amino Acids. In: Harper's Biochemistry 21st edn. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). Lange, California, p. 16-17, 1988.

64. Rosse RB, Schwartz BL, Davis RE, et al: An NMDA inter-vention strategy in schizophrenia with "low-dose" milacemide. Clin Neuropharm 14:268-272, 1991.

65. Rothman SM, Olney JW: Glutamine and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. Ann Neurol 19:105-111, 1986.

66. Sadeh M, Blatt I, Martonovitz G, et al: Treatment of porphy-ric convulsions with magnesium sulfate. Epilepsia 32(5):712-715, 1991.

67. Silverstein FS, McDonald III JW, Bommarito M, et al: Effects of hypoxia-ischemia and MK-801 treatment on the binding of a phencyclidine analogue in the developing rat brain. Stroke 21:310-315, 1990.

68. Schanne FAX, Kane AB, Young EE, Farber JL: Calcium de-pendence of toxic cell death: a final common pathway. Science 206:700-702, 1979.

69. Schmedt WJ, Bubser M, Hauber W: Excitatory amino acids and Parkinson's disease. Trends Neurol 13:46, 1990.

70. Schwarcz R, Meldrum B: Excitatory amino acid antagonists provide a therapeutic approach to neurological disorders. The Lancet, July 20:140-143, 1985.

71. Schäpira AHV, Mann VM, Cooper JM, et al: Mitochondrial function in Parkinson's disease. Ann Neurol 32:116-124, 1992.

72. Sluka KA, Dougherty LS, Sorkin WD, et al: Neural changes in acute arthritis in monkeys. III. Changes in substance P, cal-tonin gene-related peptide and glutamate in the dorsal horn of the spinal cord. Brain Res Rev 17:29-38, 1992.

73. Smith SJ, Augustine GJ: Calcium ions, active zones and syn-aptic transmitter release. Trends Neurol 11:458-464, 1988.

74. Sturman SG, Williams AJ: Pathogenesis of Parkinson's dis-ease. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery 4:323-330, 1991.

75. Tucker T: Central nervous system manifestations of human immunodeficiency virus infection. In: Neurology in Clinical Prac-titice 1st edn. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds), Butterworth-Heinemann p. 1098, 1991.

76. Ueda K, Masliah E, Saitoh T, et al: Alz-50 recognizes a phosphorylated epitope in tau. J Neurosci 10:3295-3304, 1990.

77. Watkins JC, Evans RH: Excitatory amino acid neuro-transmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol 21:156-204, 1981.

78. Westlung KN, Sun YC, Sluka KA, et al: Neural changes in acute arthritis in monkeys. II. increased glutamate im-munoreactivity in the medial articular nerve. Brain Res Rev 17:15-27, 1992.

79. Wieloch T, Lindval O, Blomqvist P, Gage FH: Evidence for amelioration of ischemic neuronal damage in the hippocampal formation by lesion of the perforant path. Neurol Res 7:24-26, 1985.

80. Willetts J, Balster RL, Leander JD: The behavioral phar-macology of NMDA receptor antagonists. Trends Pharmacol 11:423-428, 1990.

81. Wong EHF, Kemp AJ: Sites for antagonism on the N-methyl-D-aspartate receptor channel complex. Annu Rev Pharmacol Tox-icol 31:401-425, 1991.

82. Young AB, Graham EF: Excitatory amino acid receptors in brain: membrane binding and receptor autoradiographic ap-proaches. Trends Pharmacol 11:126-133, 1990.

83. Ziyin JA, Choi DW: Stroke therapy. Scientific American, July 36-43, 1991.

## AÇIKLAMA

"Düşünen Adam" dergisinin geçen sayısındaki (Cilt: 6 Sayı: 1-2) kitap tanıtımı bölümündeki "Araştırma ve Klinik Uygulamada Bi-yoloji Psikiyatri" kitabının tanıtım yazısının altında yanlışlıkla Doç. Dr. Oğuz Arkonaç imzası çıkmıştır. Düzeltir özür dileriz.

Düşünen Adam