

## VASOPRESSİNİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDEKİ MUHTEMEL ROLLERİ

Sülün Ayhan\*

Vasopressin (Vp) 9 amino asitli (nonapeptid) bir peptid olup amino asit zincirinde 8. pozisyonda Arginine amino asidi içerir. Diğer bir VP türünde ise aynı pozisyonda leucine bulunur. Domuz harç insan da dahil olmak üzere tüm memelilerin natürel VP'ni arginin VP (AVP) dir (11,16). AVP'nin diğer adıyla antidiüretik hormon (ADH)'un, hipotalamusun supraoptik (SON) ve paraventriküler (PVN) nükleuslarında bulunan kendilerine özel magnoselüler nöronlar da yapıldığı ve bu nöronların aksonları ile posterior hipofize (PH) taşındığı, gerektiğinde egzozitozla posterior hipofizdeki kapiller ağa (genel dolaşıma) aktarıldığı, oradan da periferdeki hedef yerine ulaştığı bilinmektedir (20).

Kana salınan bu hormonun başlıca fonksiyonu böbrek distal ve kollektör tüb kanallar üzerine etki ederek su geriemiğini sağlamasıdır. Bu etki son derece düşük kan konsantrasyonlarında görülür. AVP'nin periferik diğer bir etkisi de düz kaslarda (Arteriol-Venül) oluşturduğu pressör etkidir. Ancak bu etki için AVP'nin kan düzeyinin fizyolojik konsantrasyonların üstünde olması ya da yüksek dozda dışarıdan verilmesi gerekmektedir (7,11,19).

AVP'le ilgili çalışmalar, bu peptidin periferdeki fonksiyonlarına ilâveten santral fonksiyonlara katılma ihtimalini arttırdığından, araştırmalar da bu yöne kaymaktadır. Lokalizasyon çalışmaları, AVP'nin sadece hipotalamusta değil keza, memeli beyinde hipotalamus dışı farklı yerlerde de bulunduğunu göstermektedir. AVP'nin SON ve PVN'dan başka diğer bir kaynağı da parvoselüler suprakiasmatik nükleusdur (SKN). Bu üç nükleus AVP sentezleyen hücrelerin ana kaynağını oluşturur.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

İmmünohistokimyasal çalışmalar, magnoselüler hücelere ilave-ten aksesör nukleuslar denen yapıların hipotalamus içinde ve dışında bulunduğunu ve bu nöronların bazılarında da AVP yapıldığını göstermektedir. Nitekim beyin dokusu ekstrelerinin analizi immünoreak-tiv AVP'nin beyin dokusunun bir çok yerinde bulunduğunu teyid et-mektedir. Örneğin insanda, Globus pallidus, substantia nigra, peri-aquaduktal gri cevher, Nukleus traktus solitorius (NTS), septum, amigdala, hipokampus, medial talamus, vagusun dorsal nukleusu (DVN), M. spinalis ve locus coeruleusta önemli konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmektedir (13,16,17).

#### **AVP içeren nöronlara ait liflerin santral sinir sistemindeki (SSS) dağılımları :**

SON ve PVN ve aksesör nukleuslardaki AVP nöronlarının, pos-terior hipofize doğru olan klasik projeksiyonları iyi bilinir. Ayrıca PVN, AVP içeren liflerini median eminensin hipofizel portal kapiller-lerine gönderirken diğer taraftan SSS'nin çeşitli sahalarına da (dor-sal raphe nukleusu, mesensefalik gri cevher, lateral retiküler nukle-us, DVN, NTS) projekte olmaktadır. SKN'daki parvoselüler AVP nö-ronların hem PH'e doğru projeksiyon gösterdikleri hemde mediodor-sal talamus ve periventriküler posterior hipotalamus'a doğru uzan-dıkları gösterilmiştir (13,16,20).

AVP içeren lifler, çeşitli otonomik merkezlerden yada beyin sapı ve M. spinalis gibi sahalarından, ön beyine, limbik merkezlere ve hatta neokortekse dağılırlar. Ancak bu lifler ve terminaller farklı sahalar-da değişik yoğunluktadır. Örneğin; Neokortekste tek izole lifler ha-linde görülmesine karşılık, M. oblangatadaki NTS ve DVN'da çok yo-ğun innervasyon görülür (17,18).

**SSS deki peptiderjik sinapslar :** AVP içeren nörosekretör lifler di-ğer nöronların dentritleri üzerinde ya düğümler şeklinde ya da hücre cisimleri üzerinde nokta nokta perinöral yapılar olarak sonlanır. Me-dian eminens'e giden liflerin akson kolleteralleri olduğu telkin edil-mektedir. Burada görülen AVP içeren granüllerin çapının nörohipo-fizdeki granüllerinkinden daha küçük olduğu belirtilmektedir (18).

**AVP reseptörleri :** AVP içeren terminallerin sonlandığı bildirilen beynin çeşitli bölgelerinde AVP reseptörleri de gösterilmiştir. Bu re-septörlere bağlanmalar, reversibl-doyurulabilen ve yüksek afiniteli bağlanma şeklindedir. Periferdeki yapılarda 2 tip AVP reseptörü (V<sub>1</sub>

ve  $V_2$ ) olduğu bilinmektedir. Beyindeki reseptörlerin çoğu  $V_1$  reseptörlerin çoğu  $V_1$  (pressör tip reseptörlerdir. AVP  $V_1$  reseptör kompleksi oluşunca hücrede fosfatidil-inositol turnover'ını artırır; intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu artar ve cevap oluşur.

**AVP'nin biosentezi :** AVP nin kaynağı olan proressofizin'in oluşumu endoplazmik retikülümde başlar. Prohormon, Golgide sekretör vesiküllerde paketlenir ve aksonal transport sırasında, enzimatik olarak parçalanır. Vesikül içinde AVP prekürsörünün parçalanmasından sorumlu 3 enzim bulunduğu belirtilmektedir. Bunlar; Tripsinbenzeri enzim, korboksi peptidaz B benzeri enzim ve amino peptidaz'dır. AVP prekürsörü 3 esas ürüne parçalanır. Bunlar AVP, neurophysin ve bir glikopeptiddir. Her üçü de vesikül içinde birlikte bulunurlar. Sinir son ucu depolarize olduğunda, birlikte salınırlar. Salınan neurophysinin ve glikopeptidin fonksiyonları halen açık değildir (3).

#### **AVP nin Santral Sinir Sisteminde Katıldığı Muhtemel Olaylar :**

##### **a) Termoregülasyon :**

Termoregülasyonla ilgili beyin bölgelerinde AVP içeren hücre nükleuslarının ve projeksiyonlarının gösterilmesi, bu peptidin ısı regülasyonunun kontrolü ile alakalı olabileceğini düşündürdüğünden bu konuda da bir çok çalışma yapılmaktadır. Deneysel çalışmalarda AVP nin verildiği beyin bölgesine göre farklı sonuçlar gözlenmiştir. Şöyle ki; Sıçanın lateral serebral ventrikülüne AVP infüze edildikten 5-15 dakika içinde  $0,5-15^{\circ}C$  hipotermi görülmüş. Ventral septal sahaya AVP perfüzyonunun, periferden pirojenin verilmesi ya da santral olarak pirojen veya prostaglandin  $E_2$  nin verilmesiyle oluşan ateşi suprese ettiği belirtilmektedir. Ancak bu tip perfüzyon afebril hayvanda normal temperatür üzerine etki etmemekte yani termojenik ya da termolitik etki husule getirmemektedir. AVP salınımını tayin eden metodlar sayesinde, vucut ısısının yükselmesi halinde ventral septal sahada AVP salınımının azaldığı, vucut ısısı düştüğünde ise bu sahada AVP nin fazlalaştığı tesbit edilmiştir. AVP nin artan vucut ısısının muhtemel bir modülatörü olduğu belirtilmektedir. Bu modülasyonda noradrenalinin (NA) aracılık yaptığına dair deliller bulunmaktadır. Preoptik sahaya AVP injeksiyonları vucut ısısını arttırmakta ve bu sahadaki hipertermik etkisi,  $V_1$  reseptör antagonistiyle önlenmektedir. Bu da AVP nin termojenik etkisinin anterior hipotalamus/preoptik sahada yerleşik spesifik AVP reseptörleriyle ilgili olduğunu tel-

kin etmektedir. Lin ve ark., ant. hipotalamus/preoptik sahada lokalize olan prostaglandin-adrenerjik sisteminin AVP'le oluşturulan hipertermiyle ilgili olduğunu telkin etmektedir (14).

Sonuç olarak; AVP'nin termoregülasyonda oynadığı rol yere göre değişmektedir. Şöyleki; Lateral serebral ventrikülde hipotermiye, preoptik sahada hipertermiye ve Ventral septal sahada antipirezis'e katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (6,15,17).

#### b) Öğrenme ve Hafıza

De Wied (1965) başlangıçtaki çalışmalarında hipofizektomili sıçanlarda bir takım davranış bozuklukları olduğunu gözlemledi ve bunlara hipofiz ekstresi (pitressin) vererek ve bozuklukların düzeltilmesini gösterdi (4). Daha sonraki çalışmalarda da AVP nin mikrogram miktarlarda cilt altı olarak enjekte edilmesiyle davranış bozukluklarının düzeltilmesi gösterildi. Keza konjenital diabetes insipiduslu Brattleboro türü sıçanlarda da görülen davranış bozukluklarının AVP verilmesi ile giderildiği gösterilmiştir. Daha yakın zamanlardaki deneysel araştırmalar, AVP nin hem hafızanın pekiştirilmesinde hem de hafızadaki bilgilerin tekrar çağrılmasında (retrieval) artmaya neden olduğunu göstermiştir (2,10,11). AVP nin klasik renal ve pressör etkilerinden bağımsız, kendine ait davranışsal etkiler oluşturduğuna ait hipotezi destekleyen deliller de elde edilmiştir (8). Özellikle De Wied ve ark. Vasopressinin (VP) farklı analoglarını kullanarak bu hipoteze destek getirmişlerdir (16). Örneğin : Minimal renal aktiviteye sahip bir VP analogu olan Desglycinamid-lysine VP kullanıldığında diabetes insipidusla birlikte olan davranış bozukluklarının düzeltilmesi gösterilmiştir (16). AVP analoglarının davranış üzerine olan etkileri AVP'nin zincir yapısındaki özellikten ileri gelmektedir. Hafızanın pekiştirilmesi için peptidlerin covalant zincir kısmı gereklidir. Halbuki C-terminal tripeptidin (karboksiterminal) depolanmış bilgilerin geri çağrılmasında yani amnesinin düzeltilmesinde önemli olduğu tesbit edilmiştir (11). CO<sub>2</sub>, puromisin, pentilentetrazol ya da elektrik şoku yardımıyla deneysel olarak oluşturulan amnezi, AVP verilerek önlenebilmektedir (5,11,19).

İnsanlar üzerinde de çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen, hayvan çalışmaları kadar demonstrativ ve açıklayıcı sonuçlar elde edilememiştir. Deneysel olarak genç ve yaşlı sıçanlar karşılaştırıldığında yaşlılarda intra-ekstra hipotalamik nukleuslarda ve nörohipofizde AVP miktarının azaldığı gösterilmiştir.

İnsanda da yaşın ilerlemesiyle serebrospinal sıvıda (SSF) AVP seviyesinin azaldığına dair bulgular elde edilmiştir. İlaveten organik demanslı ve Parkinsonlu hastalarda SSF'da AVP düzeylerinin normale göre düşük olduğu yönünde bulgularda elde edilmiştir. Ancak Alzheimer hastalığı ve Senile demans gibi hastalık tiplerinde SSF'da AVP arttığı yönünde de bulgular vardır. Bu nedenle insan bulguları hafıza bozuklukları ile ilgili yaşlılık hastalıklarında AVP'nin rolü hakkında tam bir karara varabilecek nitelikte değildir (10,19).

#### c) Kardiovasküler Kontrol :

1980'lerden sonra nörobiyolojideki gelişmeler sadece katekolaminlerin değil nöropeptidlerin de kan basıncının sinirsel kontrolünde önemli olduğunu ortaya koymuştur. Kardiovasküler kontrolle çok yakından ilgili olduğu bilinen NTS'da bulunduğu gösterilen peptidlerden biri de AVP'dir. Ayrıca hipotalamus'un AVP sentezleyen nukleusları olan PVN, SON ve suprakiasmatik nukleusun uzantılarının, sempatik etkinlik ve baroreseptör fonksiyonlarla ilgili beyin sapı ve medulla spinalisteki nöronal hedef sahalara (Örneğin; N. locus coeruleus, NTS, dorsal vagal kompleks ve M. spinalisin intermediolateral kolonuna) uzandığı gösterilmiştir. AVP taşıyan sinir uçlarının aksosomatik ve aksodentritik bağlantılar yaptığı belirtilmiştir (7). Bu anatomik deliller, AVP ile kardiovasküler regülasyonla ilgili yerlerin aktivitelerinin modüle edilebileceğini göstermektedir. Örneğin PVN'un elektriksel uyarılması ile oluşan pressor ve taşikardik cevapların, NTS ve/veya vagusun dorsal motor nukleusuna mikro enjeksiyonla AVP antagonisti verilmesi ile önlenmesi, endojen AVP'nin kardiovasküler fonksiyonun santral kontrolüne katıldığını gösteren delillerdendir. Dışarıdan verilen AVP, doza bağımlı şekilde ortaya çıkan kalp hızında ve ortalama arter basıncında görülen artışlarda direkt etkiye ilaveten, sempatik aktivitenin modülasyonunun da katkısının bulunduğu bildirilmektedir (1,6).

Serebral ventrikülere veya NTS'a AVP enjeksiyonunun kalp hızı, ortalama arter basıncı ve plazma noradrenalin, adrenalin seviyelerini yükseltmesi, AVP'nin etkisinde sempatik sinir sisteminin aracılık ettiği bir delildir. AVP antagonisti verildiğinde ortalama arter basıncının ve plazma katekolamin konsantrasyonlarının azaltılamaması, AVP'nin santral kardiovasküler regülasyon üzerine tonik bir etki (hiç olmazsa fizyolojik normal koşullarda) göstermediğini ifade eder. Düşük doz AVP'nin, intakt hayvanlarda total periferik direnci artırır.

dığı ancak kan basıncında yükselme görülmediği bildirilmektedir. Bunun nedeninin aynı zaman içinde kardiak atım hacminde görülen azalma ile ilgili olduğu ifade edilmektedir. Kalb üzerine olan direkt etkinin medulla oblongata seviyesinde AVP'nin etkilerine bağlı olduğu ifade edilmektedir. Baroreflekslere ilaveten lokal faktörlerin de AVP'nin vasopressör etkilerini modifiye ettiği belirtilmektedir. AVP ve Angiotensin II nin etkilediği prostaglandin sentezi ve salınımının bu peptidlerin neden olduğu düz kas kontraksiyonunun derecesini değiştirdiği gösterilmiştir. Muhtemelen bu iki peptid arasında koregülasyon olduğu yani birbirlerinin etkilerini kontrol ettikleri bildirilmiştir (12).

AVP ile görülen akut kardiovasküler etkilere, 8-MSH aracılığı hakkında da bazı deliller elde edilmiştir. Bilindiği gibi 8-MSH santral sempatik sistem aracılığıyla pressör ve kardioakseleratör etkiler ortaya çıkarabilmektedir (9). Elde edilen bulgular AVP'nin, direkt periferik vasokonstriksiyona ve indirekt sıvı balansını etkilemesine ilaveten indirekt olarak santral yolla, kardiovasküler refleksleri etkileyerek kardiovasküler düzenlemeye katıldığını göstermektedir.

Denilebilir ki, aynı peptid aynı anda hem periferik hem santral sinir sisteminde etki göstererek nöral ve endokrin cevapları koordine etmekte ve böylece kardiovasküler sistemin homeostatik kontrolüne iki yönlü katkıda bulunmaktadır.

Belirtilenlerin dışında santral olarak regüle edilen başka fonksiyonlara da AVP'nin katıldığı ileri sürülmektedir. Örneğin; susuzluk hissine bağlı su alınınının kontrolü ile ilgili santral mekanizmalara etki etmesine (6) ve antinosiseptiv bir ajan gibi rol oynayabileceğine (17) dair yeni deliller ileri sürülmektedir. Beyin kapillerlerinin suya karşı geçirgenliğinin regülasyonunda AVP'nin rolünü araştıran çalışmalarda, AVP-noradrenerjik sistemler arasındaki karşılıklı fonksiyonel bir ilişkinin sonucu olarak kapiller geçirgenliğinin arttığı belirtilmektedir (6). Ant. hipofizden ACTH sekresyonunun regülasyonunda bir role sahip olması ihtimali üzerinde de durulmaktadır (6).

## ÖZET

Bu derlemede Vasopressin'in santral sinir sisteminde bulunuşu, dağılımı ve klasik antidiüretik fonksiyonuna ilâveten diğer bazı fizyolojik fonksiyonların santral sinir sistemi aracılığı ile düzenlenmesine muhtemel katkıları özetlenmiştir.

## SUMMARY

### The possible modulatory roles of vasopressin in some santral nervous system functions

Beside the physiological role of vasopressin in antidiuresis, the presence and the distribution of this peptide in mammalian central nervous system and possible involvement in the physiological regulation of some central functions are summarized in the present article.

## REFERANSLAR

1. Berecek, K.H., Role of central vasopressin in cardiovascular Regulation, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8 (Suppl. 7) : 76-80, 1986.
2. Borrell, J., Kloet, E.R., Versteeg, D.H.G., Buhus, B., The Role of Adrenomedullary Catecholamines in the modulation of memory by vasopressin, «Integrative neuro humaral Mechanisms» Editör : E. Endröczi, Elsevier Sci. Publ., 85-89, 1983.
3. Brownstein, M.J., Biosynthesis of vasopressin and oxytocin, *Ann. Rev. Physiol.* : 129-135, 1983.
4. De Wied, D., The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Int. J. Neuro-Pharmacol.* 4 : 157-167, 1965.
5. De Wied, D., Peptides and adaptive behavior. «Hormones and the Brain». Editörler : D. Wied and P.A. Van Keep, MTP press limited., 106-108, 1980.
6. Doris P.A., Vasopressin and Central integrative Processes, *Neuroendocrinology*, 38 : 75-85, 1984.
7. Ganong, W.F., Special lecture : Neuropeptides in cardio-vascular control, *J. hypertens. (Suupl.)*, 2 (3), 15-17, 1984.
8. Gash, D.M., Thomas, G.J., What is the importance of vasopressin in memory processes?, «Neurotransmitters in action», Editör : David Bousfield, Elsevier Biomedical Press, 305-307, 1985.
9. Gruber, K.A., Eskridge, S.L., Central vasopressin system mediation of acute pressor effect of  $\beta$ -MSH, *Amer. J. Physiol.* 251 : E 135 - E 137, 1986.
10. Jolles, J., Gailland, A.W.K., Hijman, R., Memory disorders and vasopressin, «Integrative neurohumoral mechanisms», Editör : E. Endröczi, Elsevier Sci. Publ., 63-71, 1983.
11. Koob, G.F., Bloom, F.E., Behavioral effects of neuro peptides : Endorphins and vasopressin, *Ann. Rev. Physiol.*, 44 : 571-82, 1982.
12. Krakoff, L.R., Elijevich, F., Barry, C., The role of vasopressin in experimental and clinical hypertension, *Am. J. Kidney Dis.*, 5 : 40-47, 1985.

13. Kupfermann, I., Hypothalamus and Limbic System II : Peptidergic Neurons, Homeostasis, and Emotional Behavior, «Principles of Neural Science», Editör : Eric R. Kandel, Schwartz, H., Elsevier Science Publishing Co, Inc., 443-440, 1983.
14. Lin, M.T., Wang T.I. and Chan H.H., A prostaglandin-adrenergic link occurs in hypothalamic pathways which mediate the fever induced by vasopressin in the rats, *J. Neural Trans.* 56 : 21-31, 1983.
15. Naylor, A.M., Ruwe, W.D., Veale, W.L., Thermoregulatory actions of centrally administered vasopressin in the rat, *Neuropharmacology*, 25 : 787-797, 1986.
16. Sangal, A., A Critique of the vasopressin-memory hypothesis, *Psychopharmacology*, 83 : 215-228, 1984.
17. Sofroniew, M.V., Vasopressin and oxytocin in the mammalian brain and spinal cord, «Neurotransmitters in action», Editör : David Bousfield, Elsevier Biomedical press, 329-337, 1985.
18. Swaab, D.F., Neuro-hypophysial hormones and their distribution in the brain, «Hormones and the Brain», Editörler : D. De Wied and P.A. Van Keep, MTP press Limited, 87-96, 1980.
19. Zager, E.L., Black, P.M., Neuropeptides in human memory and learning processes *neurosurgery*, 17; 355-359, 1985.
20. Zimmerman, E.A., Nilaver G. HOV-Yu, A., Silverman, A.J., Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system, *Federation Proc.*, 43 : 91-96, 1984.