

A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü

HAFIZA VE ÖĞRENMENİN BİYOKİMYA VE FARMAKOLOJİSİ *

Dr. İsmail Hakkı Ulus **

Hafıza ve öğrenme planaryalar gibi basit canlı organizmalardan, memeliler gibi gelişmiş canlılara kadar var olan, canlının yaşadığı ortamı anlayıp, kendini o şartlara ayarlamasını sağlayan önemli bir yetenektir. Şüphesiz öğrenme ve öğrenilenlerin bir bilgi olarak saklanması (hatırda tutma), her canlı için farklı bir kapasite gösterir. Bu kapasite filogenetik sıralanmaya uygun olarak artar ve insanda en yüksek olarak bulunur.

Bir şeyin, bir durumun, öğrenilmesinin mekanizması nedir? Nasıl oluyor da, öğrendiğimiz bir şeyi, daha sonraki bir hayat döneminde kullanmak üzere saklayabiliyoruz?. Hafıza nedir?. Bu soruların kesin bir cevabını vermek, bu gün için mümkün değildir. Fakat özellikle son on beş yılın çalışmaları bu konuda oldukça aydınlatıcı olmuştur.

Rus fizyolojisti Pavlov'un (1847 - 1936) köpekte zil sesiyle, salya ifrazını artırmayı başarmasından bu yana, öğrenme bir şartlı refleks olarak kabul edile ve incelenen gelmiştir. Pavlov zil sesiyle beyin korteksi boyunca yayılan elektrikli bir dalganın meydana gelmesine inanır. Bu elektrikli dalga, salivasyon kontrol merkezine gıda verilmezden hemen önce veya anında varırsa, bu merkezle normal olarak fonksiyonel bir bağlantısı olmayan işitme merkezi arasında yeni bir fonksiyonel bağlantı oluşur. Pavlov'a göre her öğrenme olayında yeni bir takım fonksiyonel bağlantıların olacağıdır. Bu yeni yol (fonksiyonel nöronal bağlantı) «şarta bağlı, adaptiv ve geçici sinirsel bir bağlantıdır» (1).

* 8.4.1970 günü Farmakoloji Kürsüsünde konferans olarak verilmiştir.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsü Asistanı.

Öğrenmede subkortikal merkezleri ihmâl eden bu görüş, eksikliklerine rağmen, konunun gelişmesi ve aydınlanmasında şüphesiz büyük faydalar sağlamıştır. Son senelerde Pavlov ekolüne mensup Rus fizyolojistlerinin bu konuya yaptığı katkılar (2) ve buna paralel olarak gelişen elektrofizyolojik çalışmalar yeni görüş açıları getirmiştir. Morrel ve arkadaşları elektroansefalogramda öğrenme ölçüsü kabul ettikleri α -ritim blokajını şartlı bir uyararla da elde etmişlerdir (3). Morrell ve arkadaşları sonuçlarına dayanarak «her hangi bir bölgeden, o bölge için normal bir uyararla elde edilen elektroansefalografik değişikliklerin, şartlı bir uyararla da uygun zaman aralıkları ve yeterli tekrardan sonra elde edilebileceğini» ileri sürmüşlerdir (4).

Elektrofizyolojik çalışmalar sonucunda bazı çok enteresan sonuçlar elde edilmiştir. Deneyler anında başlangıçta görülmüştür ki, uyararla elektroansefalogramda yaygın bir aktivasyon meydana gelmektedir. Giderek bu aktivasyon belli bir bölgede belirgin hale gelmekte ve tekrarlar arttıkça o bölgede yerleşmektedir. Elektriki aktivasyonun kortekste daha belirgin oluşu, erken olarak, meydana gelen «fonksiyonel sinirsel zincirin» kortekste oluştuğu kanısını doğurmuştur. Daha sonraki çalışmalarda gösterildi ki, bu değişimler yalnızca kortekse ait bir durum değildir ve aksine bu yolun oluşumunda subkortikal merkezlerin büyük önemi vardır (5, 6, 7). Yoshii ve arkadaşları, bu iki fazlı, şarta bağlı cevabın nonspesifik talamik çekirdeklerin iki taraflı lezyonu ile ortadan kaldırılabileceğini göstermişlerdir. Diensefalon ve orta beyin lezyonların da benzer sonuçlar verdiğini Doty ve arkadaşları bildirmişlerdir (5, 6). Bu bulgular sonucu, yeni yolun oluşumunda tek sorumlu yerin korteks olduğu fikri önemini kaybetmiş ve belkide esas rolün subkortikal merkezlere ait olduğu fikri ileri sürülmüştür (6, 7).

Gerek Pavlov'un çalışmalarında ve gerekse elektrofizyolojik çalışmalarda istisnasız olarak görülen genel aktivasyon ve giderek bunun belli bir bölgeye yerleşmiş oluşu, her halde yeni bir yolun oluşması ile ilgilidir. Bu yeni yolun oluşması, her uyarar ve her canlı için aynı süreyi ve aynı tekrarı gerektirmez. Bu durum hayvan türünün kapasitesi ile ilgili olduğu kadar, uyararın normal göreve yakınlığı ile de ilgilidir. Bu belkide, uyararın adresi öğrenme meselesidir.

HAFIZANIN BİOKİMYA VE FARMAKOLOJİSİ

Ne şekilde olursa olsun (şartlı refleks mekanizmaları ve diğer yollarla) elde edilen bir bilginin saklanması, daha sonraki bir hayat döneminde hatırlanılması, hafıza fonksiyonlarını içerir. Bilgilerin zaman ve mekana uygun olarak dosyalanış yolu ve gerektiğinde bunların buradan alınışının nasıl olduğunun izahı oldukça karışıktır ve henüz yeterince aydınlık değildir.

Uzun yıllar fizyolojistler, beyin hücrelerinde yapısal bir değişiklik içeren «yapısal bellek parçacığından» bahsetmişlerdir. Bu görüşte her uyarının, nöronda kalıcı bir yapı değişikliği yaptığı ve değişikliğin hatıraları meydana getirdiği kabul edilir (8). Diğer bir görüş de her hangi bir notun «elektiriksel bir kayda» uğradığına aittir. Elektrikli faaliyet gerek uykuda ve gerekse uyanıklık halinde sürekli olarak vardır. Gerçektende bu sürekli elektrikli aktivite, hafızayı ilgilendiren bir faaliyet ise, bu aktiviteyi değiştiren, bozan, azaltan veya tamamen ortadan kaldıran bir etkenin hafızayıda etkilemesi gerektir. Hayvanda, beynin soğutulması veya şok uygulama ile bu elektrikli aktiviteye müdahale edilebilir. Buna rağmen, hafıza bu durumda etkilenmeksizin kalabilir. Fakat şok, öğrenme anında uygulanırsa o öğrenme işlemi bilgi olarak saklanamaz. Yani yeni bir bilgi elde edilip bu saklanamaz ama eski bilgiler de her hangi bir bozulma meydana gelmez (9-).

Fizyolojistlerin aksine, biokimyacılar uyarının beyinde yaptığı «iz» in kimyasal manada olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu kimsal manadaki izlenim «biokimyasal engram» olarak adlandırılmıştır. 1950 yıllarına doğru Katz ve Halstead hafıza ile protein sentezi arasında bir ilgi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10).

Soydan gelen hatıranın taşınmasında DNA'nın kesin rolünün gösterilmesi, araştırmacıları RNA'nında kazanılmış hatırayı taşımakta görevi olabileceği fikrine götürmüştür. Bundan dolayı RNA ve DNA'ya «hafıza molekülleri» denilmiştir (11, 12).

Nöral RNA üzerine ilk çalışmalar İsveçli biyolog HYDEN tarafından yapılmıştır. HYDEN tavşan beyinde Deiters çekirdeği ve çevresindeki glia hücrelerini birlikte çıkarmış, bu hücrelerde RNA miktarını deneye tabi tutulanlarda ve tutulmayanlarda ayırtılı ve karşılaştırmalı olarak incelemiştir. Stimulasyona tabi tutulan tavşanların Dieters çekirdeklerinde RNA miktarı yükselmiş

olmasına karşılık, glia hücrelerinde RNA da bir düşme görülmüştür. Bu karşılıklı ilişki nedeniyle glia hücrelerinin nöron için biokimyasal ve enerji donörü olabileceği ileri sürülmüştür (13). HYDEN çalışmalarının sonuçlarına dayanarak hafıza ile RNA sentezi arasındaki ilişkiyi açıklayan teorisini ileri sürmüştür. Hafıza oluşumunun dört basamakta meydana geldiğini kabul eden bu görüşe göre : 1) Glia - nöronal uyarılmağa bağlı olarak Sitoplazmik RNA nın özelleşmesi 2). Değişmiş veya özelleşmiş RNA daki kalıba (modele) göre aminoasitlerin yeni sentez edilecek protein molekülünde sıralanmaları 3). Özel proteinin tamamlayıcı mlekül ile birleşmesi 4). Bu aracı maddenin açığa çıkması (Release) ve post - sinaptik membranı uyarması. Çoğunlukla Nöro - glial uyarılmanın özel işareti ile özelleşmiş olan RNA bu özelliğini kendi kendine devam ettirir ve korur. Bundan dolayı her ne zaman aynı uyaran ile karşılığa buna aynı cevabı verme yeteneği gösterir (13).

RNA ve hafıza arasındaki ilgiye deyin diğer bir grub çalışma özellikle planaryalarda yapılmıştır. Planaryalara (yassı kurtlar) bir seri deneme sonucu olarak bazı tür davranışlar öğretilmeğe muvaffak olunmuştur. Bu eğitilmiş planaryalar cerrahi olarak ikiye ayrılırsa, her iki kısımda süratle rejenere olarak eksik kısmını tamamlar. Bu iki kısımdan, tamamlanan parçalarında öğrenilen davranışı gösterdikleri tespit edilmiştir. (14). Planaryaların rejenere oldukları ortama RNA - ase ilave edilirse, yeniden tamamlanan kısımda bu şartlarda davranışların muhafaza edilemediği tespit edilmiştir (14). Aç bırakılmış planaryalar eğitilmiş planaryalar ile beslenirse («kannablastik metod»), bu hayvanlarda aynı davranışı öğrenmede anlamlı bir kolaylaşma olmuştur (14). Eğitilmiş planaryalardan elde edilen RNA, normal planaryalara enjekte edilmiş ve aynı davranışı öğretmek için deneye tabi tutulduklarında, kontrollere oranla daha az sayıda deney yapılması gerekmiştir (14). UNGAR ve arkadaşları labirent eğitimini ve bazı davranış türlerini, eğitilmiş farelerin beyin homojenatlarını normal farelere periton içine vererek, aktarmağa muaffak olmuşlardır (15, 16). 1968 de DALIER ve RIGAUX albino sıçanlarda 5 - 10 denemeden sonra kapı ziline karşı tonik - klonik konvulsiyonlarla cevap vermeyi öğretmişler ve bu sıçanlardan elde edilen beyin homojenatları ile normal sıçanlara bu davranışın transferi mümkün olmuştur (17).

Transfer faktörünün kimyasal yapısını anlamak için beyin homojenatları tripsin, pronase ve RNA - ase ile muamele edilmiş ve bu şartlar altında bunların aktivitelerini kaybettikleri tespit edilmiştir (17). Buna dayanarak transfer faktörünün muhtemelen RNA veya bir peptit olabileceği ileri sürülmüştür (17). UNGAR ve arkadaşları transfer faktörünün tripsin ile etkisini kaybettğini, oysa kimotripsin ve ribonükleazın tesirsiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (15, 16).

Hafızanın nakledilebilir olacağına deyin bu çalışmalar ve bulgular yanında tamamen zıt görüşler ve bulgularda vardır. Bu konudaki genel kanaata göre hafızanın nakledilebilmesi oldukça zor olmalıdır. RNA gibi oldukça büyük bir molekülün kan-beyin setini aşması olanaksızdır (18). İşaretili RNA ile yapılan çalışmalar da RNA'nın beyne geçtiği hiç bir şekilde gösterilememiştir. Bu konudaki zıt bulgular, belki de, farklı öğrenme tipleri ve farklı metodlar kullanmaktan ve deney öncesi aç bırakma süresi ile ilgili olabilir (15).

Transfer konusunda çelişkili sonuçların oluşu, şüphesiz, hafıza depolanışı ile RNA arasında hiç bir ilişkinin olmayışına delil teşkil etmez. Aksine bu meselede RNA'nın bir rolü olmayışı şüphesizle karşılanmalıdır. Son senelerde yapılan çalışmalarda, deney anında, planaryalarda RNA turn - over'ında ileri derecede bir hızlanma tespit edilmiştir (19). HYDEN ve arkadaşları, öğrenmenin ilk devirlerinde urasilden zengin RNA'nın arttığını, geç devirlerde ise sitozinden zengin RNA da bir artma olduğunu göstermişler ve bunun muhtemelen «Kısa zamanlı hafıza» ve «Uzun zamanlı hafıza» şekillenmesi ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Protein sentezini bozan çeşitli ilaçlarla yapılan çalışmalarla da hafıza ve protein sentezi arasında ilgiyi gösteren önemli sonuçlar elde edilmiştir. (Bu çalışmalardan ve sonuçlarından daha sonraki bölümlerde bahsedilecektir).

Hafıza oluşumu ve depolanışı üzerine enteresan bir görüşde YOUNG'ın teorisidir. Ahtopotlardaki dokunma hafızası üzerine yaptığı çalışma sonuçlarına dayanarak YOUNG, her öğrenme hadisesi ve hafıza şekillenmesinde, «İstenmeyen yolların, ani, geriye dönmeyen, az veya çok bir inhibisyonu» nun olacağını ileri sürmüştür. «Bütün müsküler reflekslerde iki antagonistin müşterek

bir çalışması vardır. Ekstansorların aktivasyonu fleksorlerin inhibisyonu ile birlikte olur. Bu müstesna denge medülla spinalisteki kısa aksonlu, karakteristik, küçük hücreler tarafından başatılır (20). Hafıza sisteminde de bu tipik hücrelerin (inhibitör hücre) rolü olabilir. Belkide, hafıza mekanizmasında bu hücrelerin aktivitesinde bir uzama söz konusudur. Hafıza oluşumunun farklı devirlerinde devamlı bir inhibisyon için çeşitli mekanizmalar tek tek veya müstereken rol oynuyor olabilirler. «İstenmeyen yollar» ın bir anahtar ile kapanışı, inhibitör aracı maddenin (transmitter) açığa çıkması, RNA sentezi veya özelleşmesi veya snaptik transmisyon kapasitesindeki bir değişme, bu «devamlı inhibitasyon» dan sorumlu olabilir. Hafıza oluşumu ve depolanışında bu mekanizmaların tedricei gelişimi ile «istenmeyen yollarda, ani, geriye dönmeyen, az veya çok bir inhibisyon söz konusudur» (21, 22, 23).

Hafıza oluşumunu ve bütün hafıza fonksiyonlarını izah etmekte şimdiye kadar bahsettiğimiz teoriler tek başlarına yeterli değildir. Her teorinin az veya çok, doğru ve eksik yanları olduğu şimdiki bilgilere göre kabul edilebilir. Bundan dolayı bu günkü bilgiler ışığında iki fazlı bir hafıza sistemi önerilebilir. Dışardan gelen bir uyaran her şeyden önce «seçici bir süzgeç» ten geçer, Bu süzgeç dikkatimizdir. Bu sayede her hangi bir uyarının gerekli gereksiz bir zamanda etki etmesi önlenmiş olur. Dikkatimiz tarafından süzülen bir bilgi ilk önce belli bir süre için kaydedileceği «kısa zamanlı hafıza sistemine» alınır. Burada ikinci bir süzme söz konusudur. Bazı bilgiler o andaki bir ihtiyaca cevap verme bakımından gereklidir ve fakat bunların daha sonra hatırlanılmaları bizim için gerekli olmayabilir. Bundan dolayı «kısa zamanlı hafıza sistemi» ne alınan bir bilgi buradan, ya «uzun zamanlı hafıza sistemi» ne aktarılır veya o andaki görevini yaptıktan sonra silinir. Örneğin, bazı telefon numaraları sadece o anda telefon edinceye kadar bizim için gerekli olabilir ve biz onları kısa bir süre hatırd tutarak sileriz. Bitkilerin bu şekilde ikinci bir seçime tabi tutulması ekonomik bir davranıştır. «Kısa zamanlı hafıza sistemin» de bilgiler «elektiriksel» bir kayda tabi tutulurlar. Bundan dolayı, elektriki faaliyeti etkiliyen bir faktör bu sisteme ait hatırayı etkiler. Bizim için daha sonraki bir dönemde de gerekli bilgiler, bu sistemden «uzun zamanlı hafıza sistemi» ne aktarılır. Bu sistemde hatıralar muhtemelen biokimyasal manada bir kayda tabi tutulur ve bu işlemde

RNA sentezinin önemli rolü olduğu genellikle kabul edilir. Hafızanın bu şekilde iki fazlı oluşu oldukça önemlidir. Bu iki sistem işleyiş bakımından birbirinden tamamen farklıdır. Bundan dolayı her hangi bir sebeble bu iki sistemden birisi bozulursa, ikinci kısım tamamen sağlam kalabilir. Klinikte bundan dolayı bu iki sistemi etkileyen hastalıklar farklı farklıdır. Diğer önemli bir husus, bu iki sistem farklı kayıt gücü gösterir. «Uzun zamanlı hafıza sisteminin» sınırsız kapasitesi yanında, çoğu kere, «kısa zamanlı hafıza sistemi» sınırlı bir kayıt gücüne sahiptir. Bu sistemin kayıt gücü belli (5)0 yaştan sonra oldukça azalır (24).

HAFIZA VE HİPOKAMPUS

Hippokampus ile hafıza arasındaki ilginin varlığına ait ilk güpheler, bu sahayı leze eden hastalıklar anında, bir takım hafıza bozukluklarının görülmesinden sonra olmuştur. Serebral tümörlerde, serebral sifilizde ve serebral anoksi hallerinde çeşitli klinik belirtiler yanında hâfıza bozuklukları da önemli bir yer tutar. Özellikle son zamana ait hatıralarda bir kaybolma dikkati çeker (25, 26, 27).

Hâfıza bozukluğu yapan önemli hastalıklardan birisi de KORSAKOF PSİKOZU'dur. Tarif edenin ismini taşıyan bu sendromda, bilindiği gibi, daha çok, son olarak elde edilmiş hatıralarda bir kaybolma vardır. Genel olarak, erken devirlere ait olan hatıralarda önemli bir eksilme ve kaybolma söz konusu değildir. Kronik alkolizme bağlı olarak gelişen bir nöropati olan bu sendromda ve pre-senil demans vak'alarında, yapılan bir seri anatomo-patolojik çalışmalar, hippokampusta fokal ve iki taraflı olarak bir harabiyetin varlığını göstermiştir (26).

Deneyssel olarak bu bölgenin çıkarılması veya leze edilmesi hayvanlarda ileri derecede hafıza bozulmaları meydana getirmiştir (26).

Yapılan çalışmalar hippokampusun bütün hafıza fonksiyonları ile ilgili olmadığını göstermiştir. Görevlerden bazılarında önemli rolü olmasına karşılık, bazılarında rolü yoktur ve bu görevler diğer merkezler tarafından yerine getirilir. Kısa olarak bir hatıranın zamana ve mekana uygun olarak dosyalanışında önemli üç kademe-den baksedilebilir.

- 1) Bilginin alınması = kayıt (Registration),
- 2) Pekistirme (Consolidation of memory trace),
 - a) 1. Faz : Elektriki manada (0 - 1 saat),
 - b) 2. Faz : Biokimyasal manada (1 - 5 saat).
- 3) Çağrışım = hatırlama (Recall).
 - a) Erken çağrışım (Early recall),
 - b) Geç çağrışım (Late recall).

Hippokampus bu fonksiyonlardan hatıranın kaydında ve erken çağrışımında önemli rol oynar. Pekistirme ve geç çağrışımında ise daha ziyade frontal, paryetal oksipital ve temporal lobların kortikal ve subkortikal çekirdekleri rol oynarlar (27). Hippokampus hatıraların zaman ve mekana uygun olarak kaydedildikleri ilk yer olarak kabul edilir. Hippokampus belirli bir süre için bu bilgileri kendinde bekletir. Daha sonra bu bilgileri kendilerine ait bölgelere, göre ayırarak, bu bölgelere, zaman ve mekan düzeni içinde okur ve aktarır. Bilgiler kendi bölgelerine aktarılmadan önce her hangi bir sebeple kullanılmaları gerekirse, bu erken hatırlama görevi de yine hippokampus tarafından yapılır. Hippokampus bu çok önemli ve çok yönlü görevleri korparamamillalar ve mezensefalik merkezlerle yaptığı fonksiyonel bağlantılar sayesinde ve müştereken çalışarak yerine getirir. Bundan dolayı, bu merkezleri birbirine bağlayan yollar kesilirse veya her hangi bir şekilde leze olursa, hafıza fonksiyonlarının bu önemli kesimlerinde bozulmalar görülür (26, 27).

Genellikle kabul edilir ki belli bir yaştan sonra hippokampusun bu görevleri yerine getirme kapasitesi azalır. Zihnin başka yere çekilmesi artar. Bir gün içinde yeni bir takım olayları yazabilme kapasitesi azalır. Her hangi bir olay anında şaşkınlığa düşmeden süratle ve başarılı bir şekilde icraatta bulunabilme zorlaşır. Genellikle 50 - 55 yaşın üstündeki herkeste görülen bu belirtiler, başka her hangi bir izaha gerek göstermeksizin, hippokampusun yeteneğindeki azalma nedeniyledir. Bundan dolayı şöyle bir ifade oldukça anlamlı olmalıdır «İnsan hippokampusu kadar yaşlıdır.» (27).

İLAÇLARIN ÖĞRENME VE HAFIZA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

İlaçların hafıza ve öğrenmeye etkili olabileceğine dair görüş oldukça eskiye dayanır. Fakat son yıllarda bu konuya ilgi ileri derecede artmıştır. Bunun ana nedenlerinden birisi, ilaçlar kullanarak, bu iki önemli görevin nöro - biyolojik temellerine inmek çabasıdır. İlaçlar her geçen gün biraz daha artarak bu araştırmalarda özel davranışlar meydana getirici etkileri olmaları ümidi ile kullanılmaktadır. İkinci ana neden, ilaçlar kullanarak öğrenme ve hafızayı artırmak ve bazı hastalıklarda tedavi ümidi bulmak içindir.

İLAÇLARIN HAFIZA DEPOLANIŞI BOZMALARI

Genel bir kaide olarak, merkezi sinir sistemi depresanları, ilaçtan ilâca fark olmak üzere, hafıza depolanışını az veya çok olarak bozarlar. Genel anesteziyiklerin verilenden kısa bir süre sonra hafızada bozukluk yaptıkları fare ve sıçanlarda tespit edilmiştir (28). Bu bozarlar. Genel anesteziyiklerin verilenden kısa bir süre sonra hafızada ilaç verme ve deneme arasındaki süre ile ilgili görülmüştür. Zaman uzadıkça etki azalmış ve eğer 1 - 2 saat gibi bir süre geçmişse her hangi bir etki görülmemiştir (28).

RNA sentezi ile hafıza arasındaki ilgi varlığının gösterilmesi, protein sentezini bozan ilaçların hafızaya etkili olabilecekleri düşüncesini getirmiştir. Üzerinde en çok çalışılan maddeler puromisin, aktinomisin - D ve asetosikloheksimit olmuşlardır. Protein sentezini inhibe eden bu ilaçlar «kısa zamanlı hafıza sistemi» üzerine önemli bir etki yapmamışlar ve fakat «uzun zamanlı hafıza sistemi» ni ileri derecede bozmuşlardır (29). Puromisin tesirinin daha ziyade geçici olduğu ve protein sentezini bozma yolu ile etki etmediği gösterilmiştir (30). Bunun yanında en başarılı sonuç bu ilaçlardan asetosikloheksimit ile elde edilmiştir (30, 31, 32, 33, 34).

HAFIZA DEPOLANIŞININ İLAÇLARLA ARTTIRILMASI VE KOLAYLAŞTIRILMASI

Labirentte test edilen kayvanlarda denenen santral sinir sistemi stimulanları ile bazı öğrenme tiplerin kolaylaştığı ve hafıza bi-

rikiminin arttırıldığı tespit edilmiştir. Pentilentetrazol ile farelerde yapılan çalışmalarda doz ile etki arasında doğru bir orantı elde edilmiştir. İlaç verme ile deneme arasında geçen zamanın kısalığı öğrenme ve hafıza birikimini daha da kolaylaştırmıştır (35). Pikro-toksin, striknin ve megimid gibi diğer stimulanlarla da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Üzerinde en çok çalışılan maddeler amfetamin ve magnezyum pemolin olmuşlardır. Her iki maddenin öğrenme üzerine kolaylaştırıcı etki ettiği ileri sürülmüştür (36, 37, 38, 39).

Analeptiklerle öğrenmenin ve hafızanın arttırılabilmenin mekanizmasını izahı oldukça güçtür. Bazı deney şartlarında ve öğrenme türlerinde zıt sonuçların elde edilişi izahı daha da zorlaştırmaktadır. Bu ilaçların bazı makromoleküllerin sentezini arttırdığı ileri sürülmüştür. Bir başka görüşte bu ilaçların beyin de hafıza ve öğrenme olayında görevli hücrelerin aktivitelerini arttırmak yoluyla etki ettiğine dairdir (35). Magnezyum pemolinin selektif olarak beyin hücrelerinde RNA - Sentezase aktivitesini arttırdığı ve etkisini RNA sentezini kolaylaştırma yoluyla yaptığı ileri sürülmüştür. Fakat son çalışmalarda bu etkinin direk uyarıcı tesir yoluyla meydana geldiğini gösterilmiştir (38, 39).

ÖZET

Hafıza ve öğrenme merkez sinir sisteminin önemli görevlerindendir. Fakat bu gün için bu fonksiyonların mekanizmaları hakkında yeterince bilgiye sahip değiliz.

Şartlı refleksler öğrenmenin bir şekli olarak kabul edilirler. Denemeler ve uyarının tekrarlanması kortikal ve subkortikal merkezler arasında yeni fonksiyonel nöronal bağlantıların oluşmasına yol açar.

Son senler esnasında hafızanın fizyolojik biokimyasal ve farmakolojik temellerini açıklamak için bir çok teşebbüs olmuştur. Bu gün, hatıraların beyin hücrelerinde depolanışında bu hücrelerin RNA protein komplekslerinde bir takım değişmelerin meydana geldiği kabul edilir. Planaryalarda sıçan ve fare gibi deney hayvanlarında yapılan çalışmaların sonuçları çok enteresan olmuştur.

SUMMARY

Biochemistry and Pharmacology of Memory and Learning

Memory and learning are very important functions of the central nervous system. But our knowledge on the mechanism of learning and memory is very limited.

The conditioned reflexes are considered as a form of learning. The experiments produce a new functional neuronal pathway between cortical centers and subcortical ones.

There have been many attempts during last years to describe the physiological, biochemical and pharmacological basis of memories by means of modifications in the structure of their RNA-protein complexes. There are some evidence in support of this hypothesis. Especially the results, which comes from experiments with planaria and other animals (mice and rats) are very interesting.

LİTERATÜR

- 1 — MAGOUN, H. W.: The waking brain. 2 ed., Charles Thomas, Springfield, Illinois, 1965, sayfa : 117, 159 - 174 zikredilmiştir.
- 2 — Ibid : 124.
- 3 — Ibid : 116.
- 4 — Ibid : 117.
- 5 — Ibid : 118.
- 6 — Ibid : 119.
- 7 — Ibid : 119 - 120.
- 8 — PASSMORE, R., RABSON, J. S.: A companion to medical studies. Blackwell Scientific Publications Oxford and Edinburg, 1968. 1 : 24 : 93.
- 9 — McCONNELL, J. V.: Hafızanın biyokimyası. Das Medizinische Prisma'nın Türkçe nesriyatı. 3 : 1968.
- 10 — MAGOUN, H. W.: The waking brain. 2. ed., Charles Thomas, Springfield, Illinois, 1965. sayfa : 148.
- 11 — LEADING, ARTICLES : Memory molecules. Lancet. 2 : 1281, 1965.
- 12 — MAGOUN, H. W.: The waking brain. 2. ed., Charles Thomas, Springfield, Illinois, 1965. sayfa : 149 - 150.
- 13 — Ibid : 150.
- 14 — McCONNELL, J. V.: Hafızanın biyokimyası. Das Medizinische Prisma'nın Türkçe nesriyatı. 3 : 8, 1968.
- 15 — UNGAR, G., COHEN, M.: Induction of Morphine Tolerance by Material Extracted From Brain of Tolerant Animals. Int. J. Neuropharmacol. 5 : 183, 1966.

- 16 — LEADING, ARTICLES : Mechanism of memory. Lancet. 1 : 141, 1969.
- 17 — DALIERS, J., RIGAUX-MOTQUIN, M. L. : Transfer of learned behaviour by brain extracts. I. audiogenic seizure. Arch. int Pharmacodyn., 176 : 461, 1968.
- 18 — LEADING ARTTICLE : Mechanism of memory. Lancet. 1 : 141, 1969.
- 19 — Ibid : 142.
- 20 — Ibid : 141.
- 21 — YOUNG, J. Z. : The memory system of the brain. University of Colifornia Press, Berkeley and Losangeles, Colifornia, 1966. sayfa : 89.
- 22 — NOTES and NEWS : Understanding memory. Lancet. 2 : 1963, 1969.
- 23 — YOUNG, J. Z. : What can we know about memory. British Medical Journal. 1 : 647, 1970.
- 24 — PASSMORE, R., ROBSON, J. S. : A companion to medical studies. Blackwell Scientific Publications Oxford and Edingburg. 1 : 36 : 18, 1968.
- 25 — LEADING ARTICLES : Modes of memory. British Medical Journal, 1 : 641, 1970.
- 26 — MAGOUN, H. W. : The waking brain. 2. ed. Charles Thomas, Springfield, Illinois, 1965. sayfa : 132.
- 27 — TURNER, E. : Hippocampus and memory. Lancet. 2 : 1123, 1969.
- 28 — JARVİK, M. E. : The influence of drugs upon memory. Ed. Steinber, H. Animal behaviour and drug action. (A Ciba Foundation Symposium) Churchill, A. Ltd. London, 1964. sayfa : 40.
- 29 — LEADING ARTICLES : Mechanism of memory. Lancet 1 : 140, 1969.
- 30 — OSHIMA, K., GORBMAN, A., SHIMADA, H. : Memory - Blocking Agents; Effects on olfactory discrimination on Homing Solman. Science. 165 : 86. 1969.
- 31 — LEADING ARTTICLES : Mechanism of memory. Lancet. 1 : 140, 1969.
- 32 — Ibid : 141.
- 33 — Ibid : 141.
- 34 — FLEXNER, J. B., FLEXNER, L. B. : Puromycin : Effect on memory of mice when injected with cations. Science. 165 : 1143, 1969.
- 35 — KRIVANEK, J., McGAUGH, L. : Effects of pentylenetetrazol on memory storage in mice. Psychopharmacologia (Berl.) 12 : 303, 1968.
- 36 — PLOTNIKOFF, N. : Magnesium Pemoline : Enhancement of learning and memory of a conditionad avoidance response. Science. 151 : 703, 1966.
- 37 — BEACH, G., KIMBLE, D. P. : Activity and responsivity in rats after Magnesium Pemoline injections. Science. 155 : 698, 1967.
- 38 — MOURAT, R. S., CARDO, B. : Activity and learning in rats after (Mg Pe). Psycopharmacologia. 12 : 258, 1968.
- 39 — GELLER, E., YUWILER, A. : Biochemical and Behavioral effects of Magnesium Pemoline .Psychopharmacologia (Berl.) 13 : 74, 1968.