

Biyolojik Saat ve Biyoritimlerin Psikobiyolojisi

Reşit CANBEYLİ*
Boğaziçi Üniversitesi

Özet

Son yıllar, içsel (endojen) biyolojik saat, saatin düzenlediği biyoritimler ve bunların psikobiyolojik olgular açısından önemi konularına artan bir ilgiye tanık olmuştur. İnsanlarda ve belirgin günlük ritimlere sahip hamster ya da sıçan gibi türlerde yapılan çalışmalar beyinde birden fazla biyolojik osilatörün (saatin) bulunabileceğine işaret etmektedir. Ancak, günlük uyku-uyanıklık, yeme ve içme evreleri dahil olmak üzere çeşitli günlük ritimlerin hipotalamustaki bir çift çekirdek- nucleus suprachiasmaticus (SCN) - aracılığıyla düzenlendiğine ilişkin yaygın kanı vardır. SCN'nin çift yanlı haraplanmasının birçok biyoritimde aritmiye yol açtığı bilinmektedir. Birkaç saat dilimini aşan uçak yolculuklarından kaynaklanan geçici işlev bozukluğu, yorgunluğa ve bilişsel kayıplara yol açmaktadır. Bazı depresyon türleri biyolojik ritimler arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanabilir. Bu gibi bulgular, SCN üzerinde yoğun nöroanatomik, nörofizyolojik ve psikobiyolojik araştırmalar yapılmasında etkili olmuştur. Özellikle verimli bir yaklaşım da SCN işlevlerinin sinir dokusu nakli ile incelenmesidir. Bu teknik, SCN'nin çift yanlı haraplanması sonucu işlev kaybına uğramış hayvanların beyinlerine SCN içeren sinir dokusu transplantasyonuna dayalıdır. İşlevin yeniden kazanımı sağlayan etkili doku nakillerinin incelenmesi biyolojik saatin biyoritimleri nasıl düzenlediğine ilişkin değerli bilgiler sunmaya başlamıştır.

Anahtar Sözcükler: Biyoritim, biyolojik saat, doku transplantasyonu.

Abstract

Recent years have witnessed a heightened interest in the nature of the endogenous biological clock, its regulation of biorhythms and its implication for psychobiological phenomena. Studies on humans as well as such species as hamsters and rats with relatively well defined circadian (daily) rhythms have indicated that there may be more than one endogenous master oscillator (clock) in the brain. Nevertheless, it is widely accepted that a pair of hypothalamic nuclei -suprachiasmatic nuclei (SCN)- regulates many daily rhythms that include the daily sleep-waking, drinking and feeding cycles. Disruption of SCN function by means of bilateral lesions is known to induce arrhythmia in many biorhythms. A temporary dysfunction induced by a desynchrony among rhythms such as by jet travel involving several time zones results in fatigue and cognitive impairment. Some forms of depression may be due to desynchrony among biological rhythms. Such findings have provided impetus for extensive neuroanatomical, neurophysiological as well as psychobiological investigations on SCN. A particularly productive approach has been the study of SCN function by neural grafts. This technique involves transplantation of embryonic tissue containing the SCN into the brain of hosts that have been previously made arrhythmic by bilateral SCN lesions. Examination of successful grafts that induce recovery of function in the host have begun to provide valuable insight into the nature of the biological clock in regulating biological rhythms.

Keywords: Biorhythm, biological clock, tissue transplantation.

* Yazışma Adresi: Doç. Dr. Reşit Canbeyli, Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Bebek, 80815 İstanbul

Son çeyrek yüzyılda sinirbilimindeki en önemli gelişmelerden biri de kuşkusuz biyoritimlerin öneminin giderek daha iyi anlaşılması ve bu ritimleri düzenleyen beyin mekanizmalarına ilişkin bulgulardır. Biyoritimler birçok canlı türünde periyodik olarak gözlenen, bir başka deyişle belirli sürelerle (periyodlar) yinelenen biyolojik olgulardır. Örneğin, yaklaşık 24 saatte bir yinelenen uyku uyanıklık evreleri çok belirgin bir biyoritimdir. Bu ritimlerin kimileri dakikalarla ölçülecek kadar kısa sürelerle (örneğin algulama süreçlerinde gözlenen yaklaşık 90 dakikalık bilişsel ritim), kimileri ise yaklaşık 24 saatlik ("günlük-circadian") ya da daha uzun sürelerle (örneğin bazı türlerde görülen kış uykusu) yinelenir (Menaker, Takahashi ve Eskin, 1978; Turek, 1985). Dolayısıyla biyoritimler, periyodları 24 saatten kısa ("ultradian"), yaklaşık 24 saatlik ("circadian") ve 24 saatten uzun ("infradian") ritimler olarak sınıflandırılabilir. Bu son kategorinin içinde önemli bir yer tutan bir dizi ritim, yaklaşık bir yıllık periyodlarla yinelenmektedir (örneğin kış uykusu, birçok türde cinsel üretkenlik vb).

Bu makalenin amacı, ritimlerle ilgili genel bilgileri sunmanın yanı sıra, yaşamımızda önemli yer tutan ve 24 saatlik sürelerle -teknik deyişle periyodlarla- yinelenen günlük ritimlerin mekanizmasını incelemektir. Makalenin bir bölümünde de, biyoritimlerin düzenlenmesinde önemli bir rolü olan bir çift beyin çekirdeğinin, suprakiazmatik çekirdeklerin (suprachiasmatic nucleus; kısaca SCN'nin), bir beyinden bir başka beyne doku nakli yöntemiyle geçirilmesi ile ortaya çıkarılan bulgular özetlenecektir.

Biyoritimleri Düzenleyen Bir Mekanizmanın Keşfi

İnsanın ilk keşiflerinden biri, kuşkusuz, doğada birçok olgunun belirli aralıklarla yineleniştir. Gün ve gecenin birbirini izlediğine ilişkin gözlemlerin yanı sıra, mevsimlerin de bir döngüsünün bulunduğunu bilmek, yaşam açısın-

dan kuşkusuz önemli keşiflerden biridir. Zamanla hayvanların ehlileştirilmesi ve tarımın geliştirilmesi ile doğadaki döngüler pratik anlamda kazanmıştır. Bu periyodik olguların bir kısmı doğrudan canlıların kendi davranışlarında da gözlenir. Bitkilerin mevsimlerle yeşerip kuruması, çiçeklerin belirli mevsimlerde (ve o mevsimlerde de günün belirli saatlerinde) açması, bazı hayvan türlerinin yalnızca belirli mevsimlerde üretken olması, doğada sıkça rastlanılan periyodik olaylardır. Bu olguların birçoğunun temelinde, yeryüzünün Güneş'e göre konumunun önemli bir yer tuttuğu açıktır. Dolayısıyla doğada kendini yineleyen olguların dış etkenlere (örneğin günün uzunluğuna) bağımlı olduğunu gözlemek ritimleri açıklamak konusunda ilk ve önemli bir adım olarak görülebilir. Bu olguların temelindeki mekanizmaların tümünü dış etkenlere bağlamak, belki daha da önemli bir keşfi, bir başka deyişle canlıların gösterdikleri biyoritimlerin kendilerinde var olan bir "saat"e bağlı olabileceğinin keşfini geciktirmiş de olabilir. Düzenli gözlemlere dayanması gereken ve bu nedenle bir hayli gecikme ile gelen bu keşif, canlıların gösterdikleri birçok periyodik olgunun kendi vücutlarında bulunan bir mekanizma, popüler deyişle biyolojik saatten kaynaklandığı görüşüdür. Nitekim, canlılarda biyoritim genel adıyla tanımlanan periyodik biyolojik ritimlerinin içsel (endojen) bir mekanizma tarafından düzenlendiğine ilişkin, bilimsel kayıtlara geçmiş ilk gözlem 18. yüzyılın ortalarında gerçekleştirilmiştir. Bir Fransız astronomi bilgini, gün ışığından yalıtılmış bir ortama yerleştirilmiş bitkilerin de normal ışık alan bitkiler gibi ve onlarla aynı saatlerde çiçek açtığını kanıtlayarak, bitkilerin bu biyoritmik davranışlarının içsel bir mekanizmaya bağlı olduğunu göstermiştir (bkz. Czeisler ve Guilleminault, 1979; Moore-Ede, Sulzman ve Fuller, 1982). Bu konudaki sistematik araştırmalar ise bu yüzyılın ikinci yarısında hızlanmış, gerek bitkilerde, gerek hayvanlarda yapılan deneyler, dış etkenlerden yalıtılmış ortamlarda tutulan canlıların, dışarıdaki ışık koşullarından "habersiz" ve bunlardan bağımsız

olarak yinelenen periyodik davranışlar gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (Rusak, 1977, 1979; Takahashi ve Satz, 1982).

Özellikle, dış etkenlerden yalıtılmış laboratuvarlarda yaratılan yapay koşullarda, hamster ya da sıçan gibi deneklerin, tümüyle karanlık bir ortamda günlük ritimlerini nasıl (ve ne gibi bir periyodla) sürdürdükleri incelenemediği gibi, yapay gün-gece evrelerinin biyolojik saat üzerindeki etkileri de gözlenmektedir. Mağaralarda, dış etkenlerden habersiz yaşayan gönüllü deneklerde yapılan gözlemlerden, insanların da yeme-içme, uyku-uyanıklık gibi çeşitli davranışlarında (biyoritimlerinde) yaklaşık 25 saatlik bir periyoda sahip bir içsel saatin komutlarına uydukları anlaşılmaktadır. Ancak, insanlar ve hayvanlarda yoğun olarak gerçekleştirilen bu gözlemlere karşın, biyoritimleri düzenleyen, teknik deyimle "osilatör", popüler deyimle ise "biyolojik saat" diye adlandırılan mekanizmanın (ya da mekanizmaların) beyinde varlığının kanıtlanması ve sinir sistemindeki yerinin saptanması, uzun bir süre almış ve memeli hayvanların biyolojik saati açısından - ancak 1970'lerde gerçekleştirilmiştir.

Biyoritimlerin ve ritim bozukluklarının, aşağıda daha iyi görülecek nedenlerle günlük yaşamda daha da önem kazanmasıyla, biyolojik saatin keşfine yönelik araştırmalar 1960'lardan başlayarak yoğunlaşmıştır. Bu çabaların sonucunda, biyoritim araştırmaları, iki ayrı araştırmacı grubunun 1970'lerin başında sıçan beyninde (hipotalamusta) suprachiasmaticus çekirdeklerinin (SCN) birçok biyoritimin düzenlenmesinde önemli rol oynadığını bulmalarıyla yeni bir döneme girmiştir (Moore ve Eichler, 1972; Stephan ve Zucker, 1972). SCN'nin diğer memeli hayvanların beyinlerinde benzer bir işlevi olduğu daha sonraki çalışmalarla ortaya konduğu gibi (Moore, 1983; Nishino, Koizumi ve Brooks, 1976; Rusak, 1977; Rusak ve Zucker, 1979; Turek, 1985), hipotalamustaki kimi tümörlerin etkisinden histolojik incelemelere kadar birçok çalışma, insan beyninde de bu çekir-

deklerin biyoritimlerle yakından ilgili olduğunu göstermektedir (Lydic, Albers, Teppers ve Moore-Ede, 1981; Lydic, Schoene, Czeisler ve Moore-Ede, 1980; Wever, 1975).

Biyoritimlerin Önemi

Biyoritimleri düzenleyen beyin mekanizmalarını irdelemeden önce, biyoritimlerin niteliği ve önemine değinmek gerekir. Yukarıda da belirtildiği gibi, periyodları dakikalardan aylara kadar varan değişkenlikler gösteren biyoritimler, birçok canlı türünün yaşamındaki temel işlevleri doğrudan ilgilendirmektedir. Herşeyden önce biyoritimler doğada canlılarda yaygın olarak görülür. Örneğin, tek hücreli organizmalarda bile değişik periyodlu birden fazla ritim gözlenmektedir (Palmer, 1975; Sweeney, 1974; Sweeney ve Haxo, 1961). Gelişmiş memeli hayvanlarda ve insanda bu tür ritimlerin sayısı yüzü aşmaktadır (Turek, 1985; Mills, 1973; Weitzmann, 1976). Birçok hormonun salgılanması (örneğin büyüme hormonu, kortizol, vb), birçok kimyasal maddenin kandaki ya da idrardaki düzeyleri (örneğin potasyum ve kalsiyum) ve beyindeki birçok elektrofizyolojik süreç de belirli -genelde yaklaşık 24 saatlik- periyodlarla yinelenmektedir (Barter, Delea ve Halberg, 1962; Inouye ve Kawamura, 1979; Mills, 1951; Reinberg ve Halberg, 1971; Weitzman, 1976). Araştırmaların ortaya çıkardığı tablo, biyoritimlerin ve bunları düzenleyen beyin mekanizmalarının organizmanın tümünü ilgilendiren ritimlerden (uyku-uyanıklık evreleri, günlük hareketlilik ritimleri, vb), daha dar kapsamlı (belirli hormonların salgılanmasındaki ritimler gibi) ritimlere kadar geniş bir yelpazede fizyolojik ve psikolojik süreçleri etkilediğidir. Bu tabloyu tamamlayan bulgulardan biri de, sinir sisteminde sinirsel iletinin gerçekleştiği sinaps düzeyinde bile günlük ritimlerin varlığının ortaya çıkarılmasıdır (Barnes, McNaughton, Goddard, Douglas ve Adamec, 1977).

Biyoritimlerin fizyolojik mekanizma-

larla yakından ilgili olduğu uzun bir süredir bilinmekle birlikte, ritimlerin psikolojik süreçlerle olan ilgisinin kapsamı ve ritim bozukluklarının bu süreçler üzerindeki etkisinin anlaşılması daha yeni bir gelişmedir. Başta insan olmak üzere genelde canlıların dış etkenlere olan tepkilerinin belirli periyodlarla değiştiği artık yaygın olarak ortaya çıkarılmıştır. Örneğin, öğrenmeden fizyolojik tepkilere kadar birçok konuda canlıların dış ve iç etkenlere olan duyarlılığı belirli periyodlarla (genel olarak da yaklaşık 24 saatlik periyodlarla) değişmektedir (Elliott, 1976; Folkard, 1990; Folkard, Monk, Knauth ve Rutenfranz, 1976; Klein, Wegmann ve Bruner, 1968; Menaker, Takahashi ve Eskin, 1978). Algılama, öğrenme ve hatırlama gibi işlevler düşünüldüğünde, performansımızın gün boyunca aynı düzeyde sürmediği yaygın bir gözlemdir.

Biyolojik Saat ile Dış Koşullar Arasındaki Uyumsuzluğun Olumsuz Sonuçları

Çevre koşulları ile iç dünyanın, bir başka deyişle dış etkenlerle biyolojik saatin uyumsuzluğunu birçok kişi, doğu ya da batıya yaptıkları uzun uçak yolculukları sonrasında yaşamıştır. Özellikle 2-3 saat dilimini aşan uzun bir yolculuk sonrasında (örneğin İstanbul'dan New York'a ya da Tokyo'ya yapılacak bir uçak yolculuğu sonunda), yolcunun iç saati (biyolojik saati) yerel saatten önemli bir farklılık gösterir. New York örneğini verecek olursak, yaklaşık 9 saatlik bir uçuş sonrası yolcunun biyolojik saati ile yerel saat arasında 7 saatlik bir uyumsuzluk söz konusudur (New York'ta gün, İstanbul'dakinden 7 saat "geç" başlar). Dolayısıyla, yolcu yeni yerine biyolojik uyum sağlamak amacıyla biyolojik saatini yaklaşık 7 saat "ertelemek" durumundadır. Örneğin, New York'a vardıktan bir süre sonra uykusu geldiği halde, yerel saatteki 7 saatlik gecikmeden dolayı bu dürtüsünü ertelemesi gerekir. Biyolojik ve yerel saatler arasındaki bu farkı (teknik deyimle faz farkını) gidermek kolay değildir ve zaman ge-

rektirir. Bu da biyolojik saatin niteliklerinden kaynaklanır. Biyolojik saati, yapısal özelliklerinden dolayı, bir defada istediğimiz şekilde kurmamız olanaklı değildir. Bir başka deyişle, biyolojik saati ileri ya da geri almanın sınırları vardır ve bu doğrultuda yapılabilecek bir işlemin saat üzerindeki etkisi bile işlemin günün hangi saatinde yapıldığına bağlıdır (Wever, 1975). Son yıllarda biyoritimler ve biyolojik saat konusunda yapılan araştırmaların önemli bir bölümü, biyolojik saatin elektrofizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini irdelemeye ve saatin ne zaman, hangi etkenlerle kurulduğunun incelenmesine yöneliktir. Bunu yukarıdaki örnekten kalkarak açıklarsak, yapılan araştırmalar, yerel saat ile biyolojik saat arasındaki farkın giderilmesinin günler aldığını göstermektedir (Mills, Minors and Waterhouse, 1978 a, b). Yukarıdaki örnekteki yolcu, yerel saate (ve koşullara) büyük bir olasılıkla 6-8 gün gibi bir süre içinde uyum sağlayacaktır. Daha sonra İstanbul'a döndüğünde ise, yeni koşullara uyum, bu süreden yaklaşık % 50 daha fazla sürecektir. Yapılan araştırmalar, biyolojik saatin, aradaki faz farkını batıya doğru günde ortalama 90 dakika, doğuya doğru yapılan yolculuklarda ise 60 dakikalık bir hızla gidereceğini göstermektedir (Moore-Ede, Sulzman ve Fuller, 1982). Biyolojik saatimizin bir özelliği sonucu batıya yapılan yolculuklarda uyum ("faz erteleme"), doğuya yapılanlardan ("fazı ileri alma") daha kolay olmaktadır. İki yön arasındaki farkın, insanlarda biyolojik saatin periyodunun, dış etkenlerden soyutlandığında yaklaşık 25 saat, günün ise 24 saat uzunluğunda olmasının yarattığı bir asimetriden kaynaklanabileceği sanılmaktadır. Ancak faz erteleme sırasındaki sosyal etkinliklerin de fazı ileri ya da geri alma durumlarında birbirlerinden farklı olması da (örneğin faz ertelenirken, uykulu bir kişinin uyumamaya çalışması ile, faz ilerletilirken uykusu olmayan birinin zorla uyumaya kalkışması gibi), iki yön arasındaki uyum farkının temelinde yatan etkenlerden biri olabilir (Ehlers, Frank ve Kupfer, 1988).

Yukarıdaki örnek, biyolojik saatin nite-

liğinin pratik amaçlarla neden daha iyi anlaşılması gerektiğine ışık tutmaktadır. Kişilerin ani faz farkı yaşaması, bir başka deyişle dış ve iç saatleri arasında bir fark yaratılmasının, yorgunluk, dikkat dağılması, bellek güçlükleri, öğrenme bozuklukları gibi sorunlara yol açtığı bilinmektedir. (Minors, Scott ve Waterhouse, 1986; Folkard, 1990).

Ayrıca, aşağıda da belirtileceği gibi, faz farklarının depresyonla (en az bir tür depresyonla) ilgisi olduğu da sanılmaktadır. Bunun dışında, gene pratik açıdan önemli bir nokta da, insanların uzun bir yolculuk gerektirmeden de ortaya çıkan faz farklarından etkilenmeleridir. Bunun en yaygın örneği, vardiya usulü çalışan birçok işyerinde, özellikle de çalışma koşullarında eşitlik sağlanması amacıyla, kişilerin zaman içinde bir vardiyadan bir başka vardiyaya geçmelerinde görülür. Örneğin, bir işyerinde 2 hafta süreyle gündüzleri çalışan bir kişinin, daha sonra gene 2 hafta süreyle gece vardiyasında çalışması, kısa bir süre içinde uyku-uyanıklık, yeme-içme gibi birçok günlük ritimin yeniden düzenlenmesini gerektirir. Sık sık değişen vardiyalara, hatta elektrik enerjisinden tasarruf etmek için yılda iki kez yapılan, bir saatlik ayarlamalara uyum sağlamak bile zaman almaktadır. Bu yeni koşullara uyum sağlanmadan önce yaşanan dönemde, biyolojik saatin yeni koşullarla uyumsuzluğunun, yorgunluk, dikkat dağılması gibi çeşitli psikolojik sorunların yanı sıra, iş ve trafik kazalarına yol açtığı da bilinmektedir (Monk, 1980; Monk ve Aplin, 1980; Monk ve Folkard, 1976).

Biyolojik saatin özelliklerini irdeleme gereği başka nedenlerden de kaynaklanmaktadır. Araştırmalar, günlük yaşamımızı etkileyen birçok olgunun zaman içinde düzenli bir değişkenlik gösterdiğini vurgulamaktadır. İç dünyadaki bu değişkenliklerin dış etkenlerle "eşleşme"sindeki uyum ya da uyumsuzluğun önemli fizyolojik ve psikolojik sonuçları olduğu anlaşılmaktadır. Buna ilişkin olarak, birbirleriyle yakın ilintisi bulunan iki örnek verilebilir. Gö-

nüllü olarak yapılan çalışmalarda, dış dünyadan yalıtılmış insanların günlük ritimlerinin yaklaşık 25 saatlik bir periyod gösterdiği bilinmektedir. Ancak, yapılan ayrıntılı analizler, ritimler arasındaki ilişkilere de ışık tutmaktadır. Örneğin, insanlarda vücut sıcaklığı gün boyunca değişiklik gösterir. Normal bir 24 saatlik gün içinde vücut sıcaklığı en yüksek noktaya öğleden sonra 3-4 gibi, en düşük düzeye de bundan yaklaşık 12 saat sonra, sabaha karşı ulaşır. Mağaralarda dış dünyadan yalıtılmış olarak yaşayan gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalar, ortalama uyku sürelerinin, uykunun vücut sıcaklığı eğrisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Vücut sıcaklığı artarken başlayan uyku, sıcaklık düşerken dalınan uykuya göre daha uzun sürelidir. İlginc bir başka bulgu da, uzun uykunun daha fazla dinlendirici olmadığıdır (Czeisler, Weitzman, Moore-Ede, Zimmerman ve Knauer, 1980; Czeisler, Zimmerman, Ronda ve Moore-Ede ve Weitzman 1980).

İkinci örnek ise, uyku süresi içindeki değişik uyku evrelerinin kendi aralarındaki ilişkisidir. Uykuya dalıdıktan yaklaşık 1.5 saat sonra, göz hareketliliğinin arttığı, EEG kayıtlarının hızlandığı, buna karşılık (birkaçı dışında) vücutta kasların gevşediği bir evre olan REM (Rapid Eye Movement - Hızlı Göz Hareketi - sözcüklerinin kısaltılmışıdır) uyku evresine girilir. Uyku sırasında rüya görme olasılığının en yüksek olduğu bu evre, uyku sırasında belirli aralıklarla yinelenir. Birçok araştırma, belirli tür depresyonlarda, kişilerde REM evresinin gece daha erken görülmeye başladığını, bir başka deyişle REM ile diğer uyku evrelerinin birbirleri ile olan uyumunu yitirdiğine işaret etmektedir. Bu durumda, ilaç tedavisi ya da hastanın uyku saatleri değiştirilerek (ya da aynı amacı güden ışık tedavisi ile) depresyon bir süre için giderilebilmektedir. Bu sırada hastanın, REM ve diğer uyku evrelerinin yeniden normal faz ilişkilerindeki uyumluluğu kazandığı gözlenmiştir. (Kripke, Mullaney, Atkinson ve Wolf, 1978; Murphy ve Kalil, 1979; Partonen, 1994; Wehr, Wirtz-Justice, Goodwin, Duncan ve Gillin,

1979; Wehr, Sack, Rosenthal ve Duncan, 1983).

Yukarıdaki örneklerden de görüldüğü gibi, biyolojik ritimler yaşamımızda önemli bir rol oynamaktadır ve bu ritimlerin psikolojik ve fizyolojik olgulara katkıları, yapılacak yeni araştırmalarla daha iyi belirlenecektir. Bu nedenle, bu ritimlerin düzenlenmesinin temelinde yatan mekanizmayı irdelemekte yarar vardır. Nitekim, sinir sistemini değişik açılardan inceleyen sinirbiliminde son yıllardaki en önemli araştırma alanlarından biri de biyolojik ritimler ve bunları düzenleyen SCN'dir.

Biyolojik Saat ve SCN

Biyolojik saate ilişkin en önemli keşiflerden biri, SCN'nin haraplanması sonucunda birçok biyoritimin bozulduğudur. Normal koşullarda gün içinde belirli bir düzenli dağılım (ritim) gösteren birçok fizyolojik ve psikolojik olgu, SCN haraplanması sonucu, zaman içinde düzensiz bir dağılım göstermekte, "aritmik" hale gelmektedir (Takahashi ve Satz, 1982; Turek, 1985). Ritmik davranışları çok belirgin olduğu için bu tür araştırmalarda çok sık kullanılan sıçan ya da hamsterlerde, SCN'nin çift yanlı olarak haraplanması sonucunda, uyku-uyanıklık, hareketlilik, yeme-içme gibi etkinlikler kalıcı bir biçimde "aritmik" bir tablo sergilemektedir. Burada ilginç bir nokta, söz konusu etkinliğin ritmi bozulmasına karşın, hayvanın bu etkinliğin toplam miktarını değiştirmemesidir. Örneğin, hayvan daha az ya da daha çok su içmemekte, yem yememekte, yalnızca bu etkinlikleri gün içinde düzensiz bir biçimde sürdürmektedir (Davis ve Menaker, 1980; Ibuka, Inouye ve Kawamura, 1977; Saleh, Hard ve Winget, 1977; Stéphan ve Nunez, 1977; Stephan and Zucker, 1972).

Depresyon vakalarında ve mağarada dış etkenlerden yalıtılmış gönüllülerle yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi, dış etkenlerin biyolojik ritimlerin düzenlenmesinde katkıda bulunmadığı ya da bu bağlamda yetersiz kaldığı du-

rumlarda, bazı biyoritimler bir küme olarak diğer biyoritimlerden ayrılarak kendi başlarına ayrı bir periyodla devinim göstermektedir (Moore ve ark, 1982). Bu durumda, uyku-uyanıklık evresi, yeme-içme gibi etkinliklerde 25 saatlik bir periyoda karşın, REM uykusu, kortisol salgılanması vb işlevlerde 24 saate yakın bir ritim gözlenmiştir (Moore ve ark., 1982). Birbirlerinden ayrılan ritimlerin iki ana küme oluşturması, beyinde bir değil en azından iki "osilatör" ya da biyolojik saat olabileceği görüşünü desteklemektedir (Fuller ve ark., 1981). Bu görüşe koşut daha genel bir kuramsal yaklaşım, beyinde birçok yerel osilatörün bulunduğu ve SCN'nin (belki de ikinci bir beyin yapısıyla birlikte) bu osilatörleri denetleyip, işlemlerini düzenleyen bir üst yapı olduğu görüşündedir (Blösch ve Page, 1978; Pickard ve Turek, 1983; Rusak, 1979; Rusak ve Zucker, 1979). Ne var ki, bu biyoritim kümelerinden, uyku-uyanıklık, yeme-içme, büyüme hormonu salgılaması gibi çok sayıda ritmin aynı mekanizma tarafından, bir başka deyişle SCN tarafından düzenlendiğine ilişkin görüş ağır basmaktadır (Pickard ve Turek, 1983; Turek, 1985). Bu bakımdan makalenin geri kalan bölümü SCN ile ilgili bulguları incelemeyi amaçlamaktadır.

Sinirbilimi açısından SCN üzerine yapılan araştırmaların çok önemli bir özelliği vardır. Beyin üzerinde yapılan araştırmaların bir bölümü belirli davranışların beyinde nasıl düzenlendiğini incelemektedir. Buradaki hedef, sonuçta o davranışla söz konusu beyin mekanizması arasında nedensel bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmaktır. Beyinde belirli bir yapı belirli bir işlevden "sorumlu" ise, bu yapının haraplanması işlevi ortadan kaldırmalı, aynı odağın uyarılması ise, söz konusu işlevin gerçekleşmesini sağlamalıdır. Ancak, bu iki tür bulgunun da gözlenmesi, belirli bir beyin yapısı ile özgül bir işlev arasında nedensel bir bağ olduğunu kanıtlamaya yetmez; beyinde o işlevi etkileyen bir başka yapı bulunabilir ve haraplama ya da uyarma deneyleri, bu ikinci odakla söz konusu işlev arasındaki bağlantıyı

etkilemiş olabilir. Dolayısıyla, bir beyin yapısının belirli bir işlevle daha köklü bir ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmak için, bu yapının bir başka beyinde de o tür işlevi gerçekleştirebileceğini kanıtlamak gerekir. Sinirbiliminde bu tür bir kanıtın belki de en iyi örneği SCN ile, bu yapının düzenleyip denetlediği biyoritimler arasındaki ilişkidir. Bunun nedeni de, SCN'nin - aşağıda da görüleceği gibi - bir biyolojik saat olarak çalışması için gerekli kuramsal temel koşulları (girdi ve çıktı kanalları, kendi iç işleyişi vb) yerine getirdiği gibi, bir beyinden bir başka beyine nakledilebilmesi ve nakledildiği beyinde kendi periyodu ile çalışabilmesidir.

Biyolojik Saatin Özellikleri

Memeli hayvanların çoğunda biyolojik saatin periyodu 24 saatten farklıdır. İnsanlarda bu periyodun yaklaşık 25 saat olduğu sanılmaktadır. Biyoritim araştırmalarında sıkça kullanılan hamster ve sıçanların biyolojik saatlerinin periyodu 24 saatten biraz daha kısa ya da daha uzun olabilmektedir. O halde insanlarda ve hayvanlarda biyolojik saatin, 24 saatlik günün gereği hergün yeniden kurulması söz konusudur. Örneğin, 23 saatlik bir periyodu olan bir hayvan hergün biyolojik saatini bir saat "ertelemek" durumundayken, 25 saatlik periyodu olan bir başkası da bir saat "ileri almak" zorundadır.

Bu bulguların ışığında, biyoritimleri düzenleyen bir biyolojik saatin kuramsal olarak belirli özellikleri olması gerekir. Biyolojik saatin hergün yeniden kurulabilmesi için, saatin, gün uzunluğunu belirlemesine yardımcı olacak bir girdisi (ya da girdileri) olmalıdır. Saatin, biyoritimleri yeniden düzenleyebilmesi için, bunları denetlemesine olanak sağlayacak çeşitli çıktıları da olmalıdır. Ayrıca, bu girdi ve çıktılar arasında kalan ana yapının da, bütün bağlantılarından soyutlandığında bile kendi ritimini sürdürebilmesi gerekir. Özetle, aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınacağı gibi, SCN üzerine yapılan araştırmalar, bu kuramsal öngörülerini doğrulamaktadır. Araştırmalar, SCN'nin, gözdeki ağta-

bakadan kaynaklanan girdisi (getirgen bağlantısı) bulunduğu ve götürgen bağlantılarıyla beyinde birçok yapıyı etkileyebildiğini göstermektedir. SCN'nin beyin içinde (*in vivo*) sergilediği ritmik fizyolojik etkinliği, beyin dışında da (*in vitro*) sürdürdüğü gözlenmiştir.

SCN'in girdileri. Ağtabakadan kaynaklanan sinir lifleri ya doğrudan, ya da talamus yoluyla dolaylı olarak (Moore, 1983; Moore ve Lenn, 1972; Pickard, 1982; Pickard, Ralph ve Menaker, 1987) SCN'ye ışıkla ilgili (miktar ve süreye ilişkin) bilgi ulaştırır. Bu girdi kanalları, özellikle de ağtabakadan doğrudan gelen lifler, SCN'nin gün uzunluğuna bağlı olarak hergün yeniden kurulmasını sağlar. Gün uzunluğuna ilişkin bilgiler ("fotoperiyod"), birçok türün, davranışlarını mevsimlere bağlı olarak düzenlemesine (örneğin cinsel üretkenlik, kış uykusu hazırlığı) olanak sağlar (Hoffman, 1968; Lincoln, Church ve Mason, 1975; Moore ve Eichler, 1976; Willoughby ve Martin, 1978).

Araştırmalar, biyolojik saatin kurulmasında ışığın temel rolünü vurgulamakla birlikte, günlük ritimlerin geri besleme yoluyla (ve bazı nörotransmitterler aracılığıyla) da buna katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Cassone, Roberts ve Moore, 1987; Miller ve Fuller, 1990). SCN'nin kimyasal (Albers ve Ferris, 1984; Turek ve Van Reeth, 1989) ya da elektriksel (Rusak ve Groos, 1982) yöntemlerle uyarılmasıyla, biyolojik saat ileri ya da geri alınabilir. Burada ilginç bir nokta, SCN'yi yeniden kurmak amacıyla yapılan bu tür girişimlerin, günlük periyodun her evresinde aynı derecede etkili olmamasıdır. Aynı uyarın, periyodun (dolayısıyla biyolojik saatin) hangi evresine (örneğin biyolojik saatin belirlediği "sübjektif" gece ya da gündüze) rastladığına bağlı olarak, saati ileri ya da geri alabildiği gibi, bazı evrelerde hiç etkili olmayabilir. Örneğin, ışık ancak sübjektif (organizmanın, biyolojik saatinin gereğince, davranışlarıyla belirlediği) gece içinde biyolojik saati yeniden kurmakta etkilidir (Pittendrigh ve Daan, 1976; Turek, 1985). Bir önemli nokta da,

uyaranların etkili oldukları sürelerde de, periyodun neresine rastladıklarına bağlı olarak birbirlerine zıt iki etkiden birini, bir başka deyişle biyolojik saati ileri ya da geri alma işlemini, gerçekleştirebilmesidir. Bu nedenle, çeşitli uyaranlar için, organizmanın periyodu içinde etkinliklerinin zamanla nasıl değiştiğini gösteren tablolar oluşturulur. Bunun en önemli örneği ışık tablosudur. Işığın, sürekli karanlıkta yaşayan bir hamster ya da sıçanın sübjektif gününde biyolojik saati kurma özelliği yoktur. Sübjektif gece içinde ise (ki bu hayvanların hareketli oldukları saatlerdir), ışık, gecenin başlangıcında biyolojik saati erteleme, sonlarına doğru ise saati ileri alma özelliği gösterir (Boulos ve Rusak, 1982; Honma, Katabami ve Hiroshige, 1978; Pittendigh ve Daan, 1976).

Bu örnekten de görüleceği gibi, uyarının niteliği ve periyodun hangi aşamasında uygulandığı, biyolojik saatin hangi yönde kurulacağını belirlemektedir. (Albers ve Ferris, 1985; Earnest ve Turek, 1985; Turek, 1985; Turek ve Van Reeth, 1989). Uyarının yegînliği ise, belirli sınırlar içinde, saatin ne kadarlık bir süreyle ileri ya da geri alınacağına etkilidir (Reinberg ve Halberg, 1971; Turek, 1985). Yukarıdaki uçak yolculuğu örneğinde olduğu gibi, insanlarda bir gün içinde biyolojik saatle yerel saat arasındaki faz farkını gidermek üzere, yolculuğun yönüne bağlı olarak, saati günde ortalama 60 ya da 90 dakika değiştirmek olanaklıdır.

Işıkla ilgili bilgiler, bunların nasıl değerlendirildiği konusunda türler arası farklar olsa da, canlıların kendi iç dünyalarını düzenleme ve dış dünya ile etkileşimlerini belirlemede temel işleve sahiptir. Yukarıda da belirtildiği gibi, insanlarda da gün uzunluğunun (ve gün içindeki ışık miktarının) kimi depresyon türleriyle ilgisi olabileceği anlaşılmaktadır. Nitekim, laboratuvarımızda sürdürmekte olduğumuz çalışmalar, günü, 12 saat gece-12 saat gündüzden oluşan sıçanlarda, gece 2 saat süre ile verilen bir ışık "puls"ünün, Porsolt yüzme testleri ile ölçülen bir tür "depresyon"a (Porsolt, LePichon ve Jalfre,

1977) yol açtığını göstermektedir (Çelikel, Yurdakoş, Akın ve Canbeyli, 1997). Biyolojik saatin yeniden kurulmasının sıçanlarda yeni bir etkisini gösteren bu çalışma, depresyonun SCN ile doğrudan ilintili olabileceğini de vurgulamaktadır. Bu doğrultuda yaptığımız bir çalışma da, gene sıçanlarda, SCN'nin haraplanmasının Porsolt testleri ile ölçülen türde depresyona yol açtığını da göstermiştir (Canbeyli, Çelikel, Hasanoğlu, Sculz ve Geissler, 1997).

SCN'in çıktuları. SCN'nin, nöro-endokrin sisteminde önemli bir rolü bulunan hipotalamusla (özellikle endokrin sistemi ve temel işlevlerle yakın ilgisi bulunan paraventricüler çekirdeklerle) ve beyinde birçok yapıyla yoğun sinirsel bağlantıları vardır. Gene önemli bir sinirsel bağlantı da pineal beziyledir. SCN'nin bu bağlantısı aracılığıyla birçok fizyolojik etkinlikte rolü olan melatoninin salgılanmasını düzenlemektedir (Berk ve Finkelstein, 1981; Swanson ve Cowan, 1975; Watts, Swanson ve Sanchez-Watts, 1987).

SCN'nin bağımsız bir biyolojik saat olduğuna ilişkin kanıtlar. Bu konudaki önemli bir bulgu, SCN'yi beyin içinde bir "ada" konumuna getiren çalışmalardan kaynaklanmaktadır. (Honma, Honma ve Hiroshige, 1984; Inouye ve Kawamura, 1979). Bu çalışmalarda, SCN'nin çevresindeki diğer beyin yapıları ile olan tüm sinirsel bağlantıları koparılmış, böylelikle beyinde bir ada gibi soyutlanması sağlanmıştır. Canlı organizmada yapılan elektrofizyolojik kayıtlar da, ameliyat öncesi koşullarda gerek SCN'de, gerek beyinde birçok yapıda (örneğin kortekste) ritmik etkinlik olduğunu göstermiştir. SCN'nin ada konuma getirilmesinden sonra ise, ritmik etkinlik SCN dışındaki tüm yapılarda ortadan kalkmış, buna karşılık SCN'de süregelmiştir. Bu çalışmalar, incelenen beyin yapılarından ancak SCN'nin endojen olarak (kendiliğinden kaynaklanan) ritmik bir elektrofizyolojik etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Birçok çalışma da, SCN'nin beyin dışında da (*in vitro* deneylerde) elektrofizyolojik ve biyokimyasal

ritmik etkinliğini bir süre koruduğunu (Earnest ve Sladek, 1987; Gross ve Hendriks, 1982) ve, organizmaya *in vivo* uygulandığında biyolojik saati ileri ya da geri alan birçok ilaç ve etkenin, *in vitro* SCN üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir (Meyer ve Quay, 1976; Miller ve Fuller, 1990; Schwartz ve Gainer, 1977; Schwartz, Davidsen ve Smith, 1980).

SCN'nin bir biyolojik saat için yeterli ve gerekli olduğuna ilişkin en güçlü kanıt, biyolojik saatin bir beyinden bir başka beyne nakli ("transplantasyon"u) yöntemine dayalı araştırmalardan kaynaklanmaktadır. Bu araştırmaları, SCN konusunda sağladığı önemli bulguların yanı sıra, beyin-davranış bağlantılarında nedensellik boyutunun nasıl inceleneceğine ilişkin ipuçları içerdiği için de ayrıca irdelemekte yarar vardır.

SCN transplantasyonları. SCN dokusunun bir beyinden diğerine ilk nakli 1984'te sıçanlarda (Drucker-Colin, Aguilar-Roblero, Garcia-Hernandez, Fernandez-Cancino ve Rattoni, 1984; Sawaki, Nihonmatsu ve Kawamura, 1984) gerçekleştirilmiş, bu konudaki araştırmalar daha sonra ritimleri belirgin olduğundan kolaylıkla ölçülebilen bu türün yanı sıra, ritimleri aynı özelliklere sahip hamsterlerde de sürdürülmüştür (DeCoursey ve Buggy, 1989; Lehman ve ark., 1987; Saitoh, Nihonmatsu ve Kawamura, 1987). Bu alanda kısa bir süre içinde biyoritimlerin mekanizması konusunda olduğu kadar transplantasyon tekniği açısından da önemli çalışmalar yapılmıştır (Lehman ve ark., 1987; Silver, Lehman, Gibson, Gladstone ve Bittman, 1990).

Bu çalışmaların önemli bir bölümünde SCN'nin denetlediği birçok ritimden biri olan hareketlilik ritmi ("lokomotor etkinlik") ölçülmüştür. Bu tür deneylerin genel tasarımında ilk aşama, sıçan ya da hamsterlerde deneklerin ameliyat öncesi hareketlilikte düzenli bir günlük ritim sergilediklerini kanıtlamaktır (hamster ve sıçanlar sübjektif gecede gündüze oranla çok daha hareketli olup, bu konuda canlılık genelde

sübjektif gece ile başlar). Daha sonraki aşamalar, SCN'nin haraplanması sonucunda, bu ritmin kalıcı bir biçimde bozulduğunu (aritminin ortaya çıktığını) gösterip, ardından da SCN nakli ile deneklerin hareketlilik ritmini kazandıkları ve uzun süre koruduklarını belgelemeye dayalıdır (DeCoursey ve Buggy, 1989; Sawaki ve ark., 1984).

Transplantasyon (genellikle 15-16 günlük) bir embriyodan sağlanan ve SCN'yi içerdiği immünohistokimyasal yöntemle belgelenen hipotalamus dokusu ile yapılır. SCN haraplanması sonucu hareketlilikte gözlenen aritmik tablo, doku naklinden sonraki haftalarda değişmekte, deneklerin hareketlilik ritimlerini yeniden kazandıkları görülmektedir (doku naklinin sinirbilim araştırmalarındaki yeri ve tekniklerine ilişkin genel bir değerlendirme için bkz Canbeyli, 1996). SCN transplantasyonları ile birlikte ortaya çıkan ilginç birkaç bulguyu vurgulamakta yarar vardır. Birincisi, başka bir türden yapılan SCN doku nakillerinin de hayvana hareketlilik kazandırabileceğinin bulunmasıdır. SCN haraplanması sonucu hareketlilik ritimleri bozulan sıçanlara, SCN içeren sıçan dokusunun yerine, yine aynı nitelikteki fare ya da hamster dokusu transplantasyonunun da deneklere hareketlilik ritmi kazandırdığı anlaşılmaktadır (Sollars, Kimble ve Pickard, 1995). İkinci bir nokta, deneklerin transplantasyon sonucu kazandıkları hareketlilik ritminin SCN'leri haraplanmadan önceki kendi periyodları yerine, beyinlerine nakledilen SCN'nin periyodunda olmasıdır. Bu araştırmalarda, normal hamsterlerin biyolojik saatinde yaygın olarak görülen yaklaşık 24 saatlik periyod yerine, 20 ya da 22 saatlik periyodlara sahip mütant hamsterlerden elde edilen SCN dokusu kullanılmıştır. SCN'leri haraplandıktan sonra, beyinlerine mütant SCN dokusu nakledilen hamsterlerin yeniden kazandıkları hareketlilik ritmi, nakledilen dokuya bağlı olarak, 20 ya da 22 saatlik bir periyod sergilemektedir (Ralph, Foster, Davis ve Menaker, 1990).

Yukarıdaki iki özelliği de göz önünde

bulundurulduğunda, SCN ile yapılan transplan-tasyon çalışmalarının, biyoretim araştırmalarının yanı sıra, sinirbilimi açısından da önemli bir yanı daha vardır. SCN transplantasyonları be-yinde özgül bir işlevin nasıl düzenlendiği konu-sunda önemli ipuçları sunmaktadır. Transplan-tasyonda kullanılan dokunun nereye ve nasıl nakledildiği, nakledildiği beyinde nasıl ve hangi yapılarla sinirsel bağlantılar kurduğu (ya da kuramadığı) vb olguların, ritim kazandıran ve kazandırmayan doku nakilleri açısından metodik olarak incelenmesi sonucu, ritmin yeniden kaza-nılması için gerekli ve yeterli koşullar saptana-bilir (Aguilar-Roblero, Morin ve Moore, 1994). Genellikle üçüncü ventriküle yapılan doku na-killeri başarılı olmakta, nakledilen hipotalamus dokusunun işlevsel nitelikte SCN içermesi ge-rektiği anlaşılmaktadır (DeCoursey ve Buggy, 1989; Lehman ve ark., 1987; Silver ve ark., 1990). Buna karşılık, SCN dokusunun nakle-dildiği beyinde yoğun bir sinirsel bağlantı kur-masının, hareketlilik ritmini kazandırmak aı-sından gerekli olmadığı (Canbeyli, Lehman ve Silver, 1991a) da bilinmektedir. Bu bilgilerin ışığında, nakledilen dokunun, normal olarak biyolojik saati yeniden kurabilen triazolama karşı duyarsız (Canbeyli, Romero ve Silver, 1991b), buna karşılık lityuma duyarlı olduğunun (LeSauter ve Silver, 1993) bulunması, SCN'nin, nakledildiği beyinle sinirsel bağlantılar yerine kimyasal bir etkileşime girdiğini göstermektedir. Bunun pratik bir sonucu olarak, nakledilen do-kunun salgıladığı ve hareketlilik ritminin yeni-den kazanılmasını sağlayan bir kimyasal sinyal (ya da sinyallerin) niteliğini araştırma olanağı vardır.

Günlük Ritimlere İlişkin Araştırmaların Geleceği

Günlük ritimlere ilişkin araştırmalarda önemli bir hızlanma olmuştur. Bu araştırmalar özellikle iki ayrı alanda yoğunlaşmıştır. Bun-lardan birincisi, biyoretimlerin insan dahil olmak üzere, canlıları nasıl etkilediğine ilişkin orga-

nizmanın tümünü hedef alan araştırmalardır. Bir diğerisi ise biyoretimlerin kalıtsal özelliklerin-den beyindeki mekanizmalarına kadar uzanan temel araştırmalardır.

Doğumdan (Kaiser ve Halberg, 1962; Mc Cormack ve Sridaran, 1978) ölüme kadar (Cardoso, Scheving ve Halberg, 1970) bir orga-nizmanın yaşam boyu geçirdiği birçok aşamada biyoretimlerin belirleyici ve kalıcı etkileri bulun-duğunun anlaşılması, ritimleri organizma düze-yinde (ve organizmanın bütünlüğü içinde) ince-leyen araştırmalara da hız kazandırmıştır. Bu araştırmaların sonucunda, biyoretimlerin yaşamı ve yaşam kalitesini nasıl etkilediğine ilişkin önemli bulgular ortaya çıkmıştır. Araştırmalar, basit organizmalarda gün uzunluğunun ömrü etkilediğini göstermektedir (Pittendrigh ve Minis, 1972). İnsanların yaşamında olduğu gibi, karanlık-aydınlık evrelerinin birbirlerini düzenli olarak izlemeye alıştırılmış hayvanların, günün karanlık evresinde yapılan sistematik bir değişiklikten (örneğin haftada bir kez karanlık evre yerine aydınlık evresinin uygulanması gibi) o-lumsuz bir şekilde etkilendikleri anlaşılmaktadır. Ayrıca, depresyonla günlük ritim bozuklukları arasındaki olası bağlantı, bu konuya olan ilgiyi arttırmıştır (Partonen, 1995; Wehr ve ark., 1983).

Biyoretimlere ilişkin araştırmaların ö-nemli bir bölümü de, yukarıdaki örneklerden farklı olarak "moleküler/genetik" düzeyde, bir başka deyişle, biyolojik saatin mikroskopik ya-pısı ve kalıtsal özellikleri üzerinde gerçekleşti-rilmektedir. Mütant hamsterler örneğinde görüldüğü gibi, biyolojik saatin periyodu kalıtsal ola-rak belirlenmektedir (Ralph, Foster, Davis ve Menaker, 1990). Işık-karanlık evrelerinin SCN hücrelerindeki genlerin etkinliğini nasıl değiştir-diğinin incelenmesi (Rusak, Robertson, Wisden ve Hunt, 1990), biyolojik saatin nasıl kuruldu-đunun anlaşılmasında önemli bir adım oluştur-maktadır. Bu konuda, transplantasyon tekniği de biyolojik saatin nasıl işlediğine ilişkin ipula-rı sunmaktadır. Nakledilen dokunun niteliklerini

içerdiği hücrelerin türünden genetik yapısına kadar birçok parametre açısından denetleyip, işlev kazanımının nasıl gerçekleştiğinin araştırıldığı çalışmalar, biyoritimlerin SCN tarafından nasıl düzenlendiğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır (Aguilar-Roblero, Morin ve Moore, 1994; Aguilar-Roblero, Shibata, Speh, Drucker-Colin ve Moore, 1992; Sollars, Kimble ve Pickard, 1995).

Bu çabaların pratik bir sonucu olarak, biyolojik saat ile yerel saat arasındaki farkı, boyutları ne olursa olsun, bir uygulama ile ortadan kaldıracak farmakolojik bir yöntemin geliştirilmesi beklenebilir. Aynı biçimde, biyoritimlerdeki uyumsuzlukların, depresyondan günlük yaşamda yarattığı psikolojik sorunlara kadar birçok alandaki olumsuz katkıların temelindeki mekanizmaların, bu konularda çözümlerin bulunmasına olanak sağlayacak bir düzeyde ortaya çıkarılması da beklenebilir.

Kaynaklar

- Aguilar-Roblero, R. A., Morin, L. P., & Moore, R. Y. (1994). Morphological correlates of circadian rhythm restoration induced by transplantation of the suprachiasmatic nucleus in the hamster. *Experimental Neurobiology*, 130, 250-260.
- Aguilar-Roblero, R. A., Shibata, S., Speh, J. C., Drucker-Colin, R., & Moore, R. Y. (1994). Morphological and functional development of the suprachiasmatic nucleus in transplanted fetal hypothalamus. *Brain Research*, 580, 288-296.
- Albers, M. E., & Ferris, C. F. (1984). Neuropeptide Y. Role in light-dark cycle entrainment of hamster circadian rhythms. *Neuroscience Letters*, 50, 163-168.
- Barnes, C. A., McNaughton, B. L., Goddard, G. V., Douglas, R. M., & Adamec, R. (1977). Circadian rhythm of synaptic excitability in rat and monkey central nervous system. *Science*, 197, 91-92.
- Bartter, F. C., Delea, C. S., & Halberg, F. (1962). A map of blood and urinary changes related to circadian variations in adrenal cortical function in normal subjects. *Annals of the New York Academy of Science*, 98, 969-983.
- Berk, M. L., & Finkelstein, J. A. (1981). An autoradiographic determination of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. *Brain Research*, 226, 1-13.
- Bloch, G. D., & Page, T. L. (1978). Circadian pacemakers in the nervous system. *Annual Review of Neuroscience*, 1, 19-34.
- Boulos, Z., & Rusak, B. (1982). Circadian phase response curves for dark pulses in the hamster. *Journal of Comparative Physiology*, 146, 411-417.
- Canbeyli, R. (1996). Beyin-davranış ilişkilerine ışık tutan bir teknik: Beyinden beyine doku nakli. *Türk Psikoloji Dergisi*, 11(37), 1-12.
- Canbeyli, R., Çelikel, T., Hasanoğlu, A., Schulz, D., & Geissler, A. E. (1997). Depressant effect of bilateral lesions of suprachiasmatic nuclei in rats as measured by the forced swimming test. *Society for Neuroscience Abstracts*, 23, 1659.
- Canbeyli, R. S., Lehman, M., & Silver, R. (1991a). Tracing SCN graft efferents with DiI. *Brain Research*, 554, 15-21.
- Canbeyli, R. S., Romero, M.-T., & Silver, R. (1991b). Neither triazolam nor activity phase advance circadian locomotor activity in SCN-lesioned hamsters bearing fetal SCN transplants. *Brain Research*, 566, 40-45.
- Cardoso, S. S., Scheving, L. E., & Halberg, F. (1970). Mortality of mice as influenced by the hour of the day of the drug (ara-C) administration. *Pharmacologist*, 12, 302-308.

- Cassone, V. M., Roberts, M. H., & Moore, R. Y. (1987). Melatonin inhibits metabolic activity in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroscience Letters*, *81*, 29-34.
- Czeisler, C. A., & Guilleminault, C. (1979). 250 years ago: Tribute to new discipline (1729-1979). *Sleep*, *2*, 155-160.
- Czeisler, C. A., Weitzman, E. D., Moore-Ede, M. C., Zimmerman, J. C., & Krause, R. S. (1980). Human sleep: Its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*, *210*, 1264-1267.
- Czeisler, C. A., Zimmerman, J. C., Ronda, J., Moore-Ede, M. C., & Weitzman, E. D. (1980). Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep*, *2*, 329-346.
- Çelikel, T., Yurdakoş, E., Akın, O., & Canbeyli, R. (1997). Effect of a light pulse in the dark phase of an L. D cycle on performance of rats in the forced swimming test. *Society for Neuroscience Abstracts*, *23*, 1659.
- Davis, F. C., & Menaker, M. (1980). Hamsters through time's window: Temporal structure of hamster locomotor rhythmicity. *American Journal of Physiology*, *239*, R149-R155.
- DeCoursey, P. J., & Buggy, J. (1989). Circadian rhythmicity after neural transplant to hamster third, & ntricle: Specificity of suprachiasmatic nuclei. *Brain Research*, *500*, 263-275.
- Drucker-Colin, R., Aguilar-Roblero, R., Garcia-Hernandez, F., Fernandez-Cancino, F., & Rattoni, F. B. (1984). Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: Diurnal rhythm recovery of lesioned rats. *Brain Research*, *311*, 353-357.
- Earnest, D. J., & Sladek, C. D. (1987). Circadian vasopressin release from perfused rat suprachiasmatic explants in vitro: Effects of acute stimulation. *Brain Research*, *422*, 398-402.
- Earnest, D. J., & Turek, F. W. (1985). Neurochemical basis for the photic control of circadian rhythms and seasonal reproductive cycles: Role for acetylcholine. *Proceedings of the National Academy of Sciences (ABD)*, *82*, 4277-4281.
- Ehlers, C., Frank, E., & Kupfer, D. (1988). Social zeitgebers and biological rhythms: A unified approach to understanding the etiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, *45*, 948-952.
- Elliot J. A. (1976). Circadian rhythms and photoperiodic time measurement in mammals. *Federation Proceedings*, *35*, 2339-2346.
- Folkard, S. (1990). Circadian performance rhythms: Some practical and theoretical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, *327*, 543-553
- Folkard, S., Monk, T. H., Knauth, P., & Rutenfranz, J. (1976). The effect of memory load on circadian variation in performance efficiency under a rapidly rotating ship system. *Ergonomics*, *19*, 479-488.
- Fuller, C. A., Lydic, R., Sulzman, F. M. Albers, H. E., Tepper, B., & Moore-Ede, M. C. (1981). Circadian rhythm of body temperature persists after suprachiasmatic lesions in the squirrel monkey. *American Journal of Physiology*, *241*, 678-683.
- Groos, G. A., & Hendriks, J. (1982). Circadian rhythms and electrical discharge of rat suprachiasmatic neurons recorded in vitro. *Neuroscience Letters*, *34*, 283-288
- Hoffman, J. C. (1968). Effect of photoperiod on estrous cycle length in the rat. *Endocrinology*, *83*, 1355-13257
- Honma, S., Honma, K., & Hiroshige, T., (1984). Dissociation of circadian rhythms in rats with a hypothalamic island. *American Journal of Physiology*, *246*, 949-954.

- Honma, K., Katabami, F., & Hiroshige, T. (1978). A phase response curve for the locomotor activity rhythm in the rat. *Experientia*, 34, 1602-1603.
- Ibuka, N., Inouye, S. T., & Kawamura, H. (1977). Analysis of sleep-wakefulness rhythms in male rats after suprachiasmatic nucleus lesions and ocular enucleation. *Brain Research*, 22, 33-47.
- Ibuka, N., & Kawamura, H. (1975). Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain Research*, 96, 76-81.
- Inouye, S., T., & Kawamura, H. (1979). Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences (ABD)*, 76, 5962-5966.
- Kaiser, I. H., & Halberg, F. (1962). Circadian periodic aspects of birth. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 98, 1056-1058.
- Klein, K. E., Wegmann, H. M., & Bruner, H. (1968). Circadian rhythm in indices of human performance, physical fitness and stress resistance. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 39, 512-518.
- Kripke, D. F., Mullaney, D. J., Atkinson, M., & Wolf, S. (1978). Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biological Psychiatry*, 1, 335-351.
- Lehman, M. N., Silver, R., Gladstone, W. R., Kahn, R. M., Gibson, M., & Bittman, E. L., (1987). Circadian rhythmicity restored by neural transplant: Immunocytochemical characterization of the graft and its integration with the host brain. *Journal of Neuroscience*, 7, 1626-1638.
- LeSauter, J., & Silver, R. (1993). Lithium lengthens the period of circadian rhythm in lesioned hamsters bearing SCN grafts. *Biological Psychiatry*, 34, 66-74.
- Lincoln, D. W., Church, J., & Mason, C. A. (1975). Electrophysiological activation of suprachiasmatic neurons by changes in retinal illumination. *Acta Endocrinologica*, 199, 184-192.
- Lydic, R., Albers, H. E., Tepper, B., & Moore-Ede, M.C. (1981). Three dimensional structure of the mammalian suprachiasmatic nuclei: a comparative study of five species. *Journal of Comparative Neurology*, 204, 102-115.
- Lydic, R., Schoene, W. C., Czeisler, C. A., & Moore-Ede, M. C. (1980). Suprachiasmatic region of the human hypothalamus: Homolog to the primate circadian pacemaker. *Sleep*, 2, 355-362.
- McCormack, C. E., & Sridaran, R. (1978). Timing of ovulation in rats during exposure to continuous light: evidence for a circadian rhythm of hormone. *Journal of Endocrinology*, 76, 135-144.
- Menaker, M., Takahashi, J. S., & Eskin, A. (1978). The psychology of circadian pacemakers. *Annual Review of Physiology*, 40, 501-526.
- Meyer, D. C., & Quay, W. B. (1976b). Hypothalamic and suprachiasmatic uptake of serotonin in vitro twenty-four hour changes in male and presorts female rats. *Endocrinology*, 98, 1160-1165.
- Miller, J. D., & Fuller, C. A. (1990). The response of the suprachiasmatic neurons of the rat hypothalamus to photic and serotonergic stimulation. *Brain Research*, 515, 155-162.
- Millis, J. N. (1973). Human circadian rhythms. *Physiological Reviews*, 46, 128-171.
- Millis, J. N., Minors, D. S., & Waterhouse, J. M. (1978a). Adaptation to abrupt time shifts of the oscillator(s) controlling human circadian rhythms. *Journal of Physiology*, 285, 455-470.
- Millis, J. N., Minors, D. S., & Waterhouse, J. M. (1978b). Exogenous and endogenous influences on rhythms after sudden time shift. *Ergonomics*, 21, 755-762.

- Mills, J. N. (1951). Diurnal rhythms in urine flow. *Journal of Physiology*, *112*, 53-58.
- Minors, D., Scott, A. R., & Waterhouse, J. M. (1986). Circadian arrhythmia: Shift work, travel and health. *Journal of Social and Occupational Medicine*, *36*, 39-44.
- Monk, T. H. (1980). Traffic accident increases as a possible indicant of desynchronization. *Chronobiologia*, *7*, 527-529.
- Monk, T. H., & Aplin, L. C. (1980). Spring and autumn Daylight Saving Time changes: studies of adjustment in sleep timings, mood, and efficiency. *Ergonomics*, *23*, 167-178.
- Monk, T. H., & Folkard, S. (1976). Adjusting to the changes to and from Daylight Saving Time. *Nature*, *261*, 688-689.
- Moore-Ede, M. C. (1973). Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. *Clinical and Pharmacological Therapy*, *14*, 925-935.
- Moore-Ede, M. C., Sulzman, F. M., & Fuller, C. A. (1982). *The clocks that time us*. Cambridge, Massachusetts: Harvard Univ. Press.
- Moore, R. Y. (1983). Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: The suprachiasmatic nuclei. *Federation Proceedings*, *42*, 2783-2789.
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, *42*, 201-206.
- Moore, R. Y., & Lenn, N. J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *146*, 1-14.
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1976). Central neural mechanisms in diurnal rhythm regulation and neuroendocrine responses to light. *Psychoneuroendocrinology*, *1*, 265-279.
- Murphy, H. E., & Kalil, R. (1979). Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*, *206*, 62-64.
- Nishino, H., Koizumi, K., & Brooks, C. M. (1976). The role of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus in the production of circadian rhythm. *Brain Research*, *112*, 5-59.
- Palmer, J. D. (1975). Biological clocks of the tidal zone. *Scientific American*, *223*, 70-79.
- Partonen, T. (1994). Effects of morning light treatment on subjective sleepiness and mood in Winter depression. *Journal of Affective Disorders*, *30*, 47-56.
- Pickard, G. E. (1982). The afferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the golden hamster with emphasis on the retinohypothalamic projection. *Journal of Comparative Neurology*, *211*, 65-83.
- Pickard, G. E., Ralph, M. R., & Menaker, M. (1977). The intergeniculate partially mediate's effects of light on circadian rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, *2*, 35-56.
- Pickard, G. E., & Turek, F. W. (1983). The suprachiasmatic nuclei: Two circadian clocks. *Brain Research*, *268*, 201-210.
- Pittendrigh, C. S., & Daan, S. (1976). A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. IV. Entrainment: Pacemakers as clocks. *Journal of Comparative Physiology*, *146*, 411-417.
- Pittendrigh, C. S., & Minis, D. H. (1972). Circadian systems: Longevity as a function of circadian resonance in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences (ABD)*, *9*, 537-1539.
- Porsolt, R. D., LePichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, *266*, 730-732.

- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, *247*, 975-978.
- Reinberg, A., & Halberg, F. (1971). Circadian chronopharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *11*, 55-573.
- Rusak, B., (1977). The role of the suprachiasmatic nuclei in the generation of circadian rhythms in the golden hamster, *Mesocricetus auratus*. *Journal of Comparative Physiology*, *118*, 145-164.
- Rusak, B. (1979). Neural mechanisms for entrainment and generation of mammalian circadian rhythms. *Federation Proceedings*, *38*, 2589-2595.
- Rusak, B., & Groos, G. (1982). Suprachiasmatic stimulation phase shifts in rodent circadian rhythms. *Science*, *215*, 1407-1409.
- Rusak, B., Robertson, H. A., Wisden, H. A., & Hunt, S. P. (1990). Light pulses that shift rhythms induce gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Science*, *287*, 237-240.
- Rusak, B., & Zucker, I. (1979). Neural regulation of circadian rhythms. *Physiological Reviews*, *59*, 449-526.
- Saitoh, Y., Nihonmatsu, I., & Kawamura, H. (1987). Transplantation of the suprachiasmatic nucleus in the rat. *Acta Neurochirurgica*, *41*, 41-45.
- Saleh, M. A., Hard, P. J., & Winget, C. M. (1977). Loss of circadian rhythmicity and locomotor activity following suprachiasmatic lesions in the rat. *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*, *8*, 41-346.
- Sawaki, Y., Nihonmatsu, I., & Kawamura, H., (1984). Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nucleus into rats with complete bilateral SCN lesion. *Neuroscience Research*, *1*, 67-72.
- Schwartz, W. J., Davidsen, L. C., & Smith, C. B. (1980). In vivo metabolic activity of a putative circadian oscillator, the rat suprachiasmatic nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, *189*, 57-167.
- Schwartz, W. J., & Gainer, H. (1977). Suprachiasmatic nucleus: Use of ¹⁴C-labeled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science*, *197*, 1089-1091
- Silver, R., Lehman, L. N., Gibson, M., Gladstone, W. R., & Bittman, E. L. (1990). Dispersed cell suspensions of fetal SCN restore circadian rhythmicity in SCN-lesioned adult hamsters. *Brain Research*, *525*, 45-58.
- Sollars, P. J., Kimble, D., P., & Pickard, G. E. (1995). Restoration of circadian behavior by anterior hypothalamic heterografts. *Journal of Neuroscience*, *15*, 109-2122.
- Stephan, F. M., & Nunez, A. A. (1977). Elimination of circadian rhythms in drinking, activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behavioral Biology*, *20*, 1-16.
- Stephan, F. K., & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences (ABD)*, *69*, 1583-1586.
- Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1975). The efferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. *Journal of Comparative Neurology*, *160*, 12-41.
- Sweeny, B. M. (1974). The potassium content of Gonyaulax polyhedra and phase changes in the circadian rhythm of stimulated bioluminescence by short exposure to ethanol and valinomycin. *Plant Physiology*, *53*, 37-342.

- Sweeny, B. M., & Haxo, F. T. (1961). Persistence of a photosynthetic rhythm in enucleated *Acetabularia*. *Science*, *134*, 361-363.
- Takahashi, J. S., & Sato, M. (1982). Regulation of circadian rhythmicity. *Science*, *217*, 1101-1111.
- Turek, F. W. (1985). Circadian neural rhythms in mammals. *Annual Review of Physiology*, *47*, 49-64.
- Turek, F. W., & Van Reeth, O. (1989). Use of benzodiazepines to manipulate the circadian clock regulating behavioral and endocrine systems. *Hormone Research*, *31*, 59-65.
- Watts, A. G., Swanson, L. W., & Sanchez-Watts, G. (1987). Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *258*, 204-229.
- Wehr, T. A., Sack, D., Rosenthal, N., & Duncan, W. (1983). Circadian rhythm disturbances in manic-depressive illness. *Federation Proceedings*, *42*, 11-13.
- Wehr, T. A., Wirz-Justice, A., Goodwin, F. K., Duncan, W., & Gillin, J. C. (1979). Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an anti-depressant. *Science*, *206*, 710-713.
- Weitzman, E. D. (1976). Circadian rhythms and episodic hormone secretion in man. *Annual Review of Medicine*, *2*, 25-243.
- Wever, R. (1975). The circadian multi-oscillator system of man. *International Journal of Chronobiology*, *3*, 9-55.
- Willoughby, J. O., & Martin, J. B. (1978). The suprachiasmatic nucleus synchronizes growth hormone secretory rhythms with the light-dark cycle. *Brain Research*, *151*, 13-417.

The Biological Clock and the Psychobiology of Biorhythms

Reşit CANBEYLİ*
Boğaziçi University

Experimental evidence for an endogenous system that regulates biological rhythms has been accumulating since the first empirical evidence obtained by observations of plants in the 18th century. Research in this area has accelerated after the discovery of a pair of nuclei in the hypothalamus (suprachiasmatic nuclei - SCN) in early 1970s. Further impetus for research has come from the realization that the adverse effects of jetlag often suffered after air travel involving several time zones is due to the abrupt desynchrony of biological rhythms. Such desynchrony is due to a phase shift (either in the form of a delay or advance) of the biological clock with respect to the light-dark cycle imposed by the new environment. Jetlag is eliminated when synchrony of biological rhythms (and adaptations of the biological clock to the new environment) are achieved. Desynchrony of biological rhythms has also been implicated in some forms of depression and with relatively abrupt changes in work shifts. All these phenomena have contributed to the extensive research aimed at elucidating the nature of the biological clock.

There is evidence that there may be more than one clock or oscillator in the mammalian brain in charge of regulating such diverse biological rhythms as sleep-waking cycle, core temperature, locomotor activity, etc. There is, however, substantial evidence that suggests that the SCN are directly involved in the organization of many biological rhythms. The SCN seem to satisfy the theoretical requirements for an endogenous clock such as the need for input(s) that may adjust (entrain)

the clock, inherent rhythmicity in the structure and outputs that provide signals for regulating various biological rhythms. SCN receive direct photic input from the retina and have neural connections to several brain structures that seem to be involved in regulating biological rhythms. Furthermore, SCN display electrophysiological and metabolic daily rhythms that are not abolished when the nuclei are isolated (either in vitro or in vivo) from the rest of the hypothalamus. SCN lesions, on the other hand, abolish several rhythms including those of sleep-waking cycles, locomotor activity, eating, etc. An important approach in investigating the properties of the biological clock is based on transplantation of embryonic tissue containing the SCN into hosts that have been previously made arrhythmic by bilateral SCN lesions. Such neural grafts have been shown to restore locomotor rhythmicity in the host. Analyses based on cellular characteristics, inherent period of rhythmicity of the grafted SCN together with neural connectivity established with the host brain have begun to yield valuable insights into the functioning of the SCN. Information provided by the neural graft technique as well as other methods including genetic analysis should not only shed light on the regulation of biological rhythms but also provide clues as to how to cope with jetlag and some forms of depression.

* Address for correspondence: Doç. Dr. Reşit Canbeyli, Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, 80815 Bebek, İstanbul