

## SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PROSTAGLANDİNLERİ VE BU SİSTEMİN FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLLERİ

Eyüp S. Akarsu\*

İ. Hakkı Ayhan\*\*

Prostaglandinler (PG) esansiyel poliansatüre yağ asitlerinden spesifik enzimler aracılığı ile sentez edilen otakoidlerdir. Memelilerde tüm dokularda sentez edildiği bilinmektedir.

PG. sentezinde prekürsör olarak görev yapan esansiyel yağ asitleri araşidonik (eikosatetraenoik) asid, linolenik (eikosatrienoik) asid ve eikosapentaenoik asiddir. İnsan vücudunda esas olarak araşidonik asid (AA) prekürsördür ve bundan 2 serisi PG.'ler sentezlenir. Linolenik asid in-vivo olarak araşidonik aside döndüğü için, eikosapentaenoik asid ise sentezde rol alan enzimler için kötü bir substrat olduğundan, linolenik asidden oluşan 1 serisi ve eikosapentaenoik asid-den oluşan 3 serisi PG.'lerin insan vücudu için fizyolojik önemi yoktur.

Genel anlamda biolojik aktivitesi olan PG.'ler E, F, D, serisi PG.'ler, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve tromboksanlardır. PG sembollerinde görülen 1,2 ve 3 rakamları her bir PG. molekülünün yapısında bulunan çift bağ sayısını belirtir. F serisi PG.'lerin ise moleküllerindeki 9. karbon atomunda bulunan OH grubunun pozisyonuna göre 2 tane stereozomeri bulunur. İnsanda alfa izomeri sentezlenebilir, beta izomeri yoktur.

PG.'ler 1930'lu yıllarda İngiltere'de Goldblatt ve İsveç'te von Euler' in birbirlerinden bağımsız olarak yaptıkları çalışmalar sonucunda keşfedilmiş, moleküler yapıları ise 1960'lı yıllarda İsveç'te Bergstrom ve grubu tarafından aydınlatılabilmıştır. İlk izole edilenler E, F ve D serisi PG.'lerdir. Bu nedenle bunlara primer PG.'ler adı da verilir. 1970'li yıllarda ise PGI<sub>2</sub> ve tromboksanlar keşfedilmiş ve yapıları belirlenmiştir (5,7,16,17,19,28,36).

\* A.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü

## SANTRAL SİNİR SİSTEMİ (SSS) VE PROSTAGLANDİNLER

SSS'de PG.'lerin varlığı kalitatif olarak 1964 yılından bu yana bilinmektedir. Ancak kantitatif olarak analiz yapmak başlangıçta mümkün olamamıştır. Çünkü ölçüm için denekte yapılacak herhangi bir girişim (hayvanın öldürülüş şekli, beyin dokusunun diseksiyonu gibi) santral PG. sentezi için uyarı niteliğindedir ve ölçülen miktar bazal seviyeyi yansıtmaz. Son 10 yılda geliştirilen teknikler ile denegin ölüm anında tüm enzimlerini denatüre etmek (microwave irradiation) ve beynin soğuk ( $-70$  derece) ve oksijensiz ortamda diseksiyonu mümkün olmuş, böylelikle postmortem PG. sentezi önlenerek standart sonuçlar elde edilebilmiştir (1,5,17,26).

SSS'de sentezlenen PG. çeşidi ve miktarı tür farklılığı gösterir. Fizyolojik koşullarda rodent beyindeki predominant PG.'ler  $D_2$  ve  $F_2$  alfa iken, tavşanda  $E_2$  ve  $F_2$  alfa, insanda  $E_2$  olarak saptanmıştır (1,2,5,17,36).

Beynin çeşitli bölgelerindeki PG miktarı da farklıdır. Örneğin, sıçan beyinde  $PGD_2$  en çok pineal gland, hipotalamus ve nörointermedier hipofizde bulunur (2,22).

Bölgesel farklılığa ilave olarak matürasyon, cinsiyet, hemisferik lateralizasyon gibi faktörler bazal koşullarda beynin PG. sentez kapasitesini etkileyen değişkenlerdir (5,25,31).

Trauma, iskemi, hipoglisemi ve konvulsif ajanlara bağlı olarak SSS'de PG. sentezi stimüle edilebilir; bu koşullarda da sentezlenen PG.'lerin miktarı ve çeşidi lokal farklılıklar gösterir (17,36).

Beynin hücrel heterojenitesi sebebi ile PG. sentezinden hangi yapıların sorumlu olduğu iyi bilinmemektedir. Total PG. miktarına serebrovasküler dokunun katkısı olduğu düşünülmektedir. Çünkü serebral arteriol ve kapillerler  $D_2$ ,  $E_2$ ,  $F_2$  alfa ve  $I_2$  gibi PG.'leri sentezliyelebilmektedir. Bunların relatif olarak miktarlarının bilinmemesine rağmen, bu bölgenin homeostazisinin sürdürülmesinde (tıpkı periferik vasküler yatakta olduğu gibi) ( $PGI_2$  ve  $TxA_2$  dengesinin önemli olduğu gösterildiğinden, bu dokunun total miktara bu iki PG. yönünden katkısı olduğu öne sürülmektedir (3,5,36).

Nöral dokunun ise PG. sentezliyebildiği nöroblastom hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Ancak bu dokuların tümöral transformasyona uğradığı ve fizyolojik koşulları yansıtamıyacağı göz ardı edilemediğinden glial yada nöronal dokuların primer kültürleri elde edilmeye çalışılmış ve % 95 saflıkta primer kültürlerle yapılan çalışmalarda, nö-

ronal dokunun AA. di tutabildiği ancak PG. sentezliyemediği, glial hücrelerin ise PG. sentezliyebildiği gösterilmiş ve beyindeki PG. kaynağının astrositler olabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Bunu destekleyen diğer bir gözlem de konvulsif ajanlara bağlı serebral PG. birikiminin astrosit matürasyonu ile koşut olmasıdır : Doğumdan iki gün sonra nöronal doku erişkin elektrofizyolojik ve immünolojik kriterlerine sahip olduğu halde beyin konvulsif ajanlara karşı oluşturduğu «PG. sentezi» yanıtı olmamakta, astrositlerin matür hale gelmesi ile birlikte bu yanıt oluşturulabilmektedir (5,14,15,20,31,36).

### SSS'DE PREKÜRSÖR AA. İN KAYNAĞI, PG SENTEZİNDE ROL OYNAYAN ENZİMLER VE SSS'NE HAS ÖZELLİKLERİ

Glial hücreler ile yapılan çalışmalarda AA. in membran fosfolipidlerinde bağlı olduğu ve uyarı ile en çok LEC. fraksiyonundan (fosfatidilserin, fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin) salıverildiği gösterilmiştir. Ancak bu fosfolipidlerden fosfatidilinozitolün 2 nolu karbondanda AA. in bulunması ve bu fosfolipidin turn-overinin hızlı olması sebebi ile esas olarak AA. kaynağı fosfatidil inozitoldür (8,15).

Fosfolipidlerden AA. in serbestleşmesi iki değişik enzim aracılığı ile olur. Bunlardan biri fosfolipaz A<sub>2</sub> (FLA<sub>2</sub>) diğeri fosfolipaz C (FLC) dir. SSS'de bu iki enzimden önce FLC'nin aktive olduğu daha sonra da FLA<sub>2</sub>'nin etkisi ile AA. in serbest hale geçtiği sanılmaktadır. Bunu destekleyen bir gözlem PG. sentezinin Ca<sup>++</sup>'a bağımlı bir olay olmasıdır. Astroglial hücre kültürlerinde ortama Ca<sup>++</sup> antagonistleri konularak veya ortamdan Ca<sup>++</sup> çekilerek PG. sentezini durdurmak mümkündür. FLA<sub>2</sub> milimol düzeyinde Ca<sup>++</sup>'a gereksinme gösteren bir enzimdir. Aktivitesi için ortamdaki Ca<sup>++</sup> konsantrasyonunun başka mekanizmalarla artırılması gerekir. Oysa FLC mikromol düzeyinde Ca<sup>++</sup> ile dahi aktivite gösterir. Diğer bir gözlem de SSS'de Ca mobilize eden reseptörlerin uyarılması ile hücre içinde Ca<sup>++</sup>, inozitol fosfat yıkım ürünleri olan ikinci haberciler, AA. ve PG. lerin birikmesidir. M<sub>1</sub> muskarinik, alfa<sub>1</sub> adrenerjik, S<sub>2</sub> serotonerjik ve H<sub>1</sub> histaminerjik reseptör agonistleri bu tip reseptörleri uyarabilir ve bu reseptörler membranda FLC ile kenetlidir (4,7,8,15).

Diğer periferik dokularda olduğu gibi SSS'de de bazal koşullarda serbest AA. konsantrasyonu sıfır olduğu için, PG sentezinde en önemli hız kısıtlayıcı basamak SSS'de de AA. in serbest hale geçmesidir. Bu aşamadan sonra AA. spesifik açıl transferazlar ile fosfolipidlere inkorpore olur; ya da siklo oksijenaz enzimi ile PG. lere veya lipooksijenaz ile lökotrienlere dönüşür (5,13,36).

Siklooksijenaz ile AA. önce PGG<sub>2</sub> ye daha sonra PGH<sub>2</sub> ye dönüşür. Dönüşümün ilk bölümü oksidasyon ikinci bölümü hidroperoksidasyon reaksiyonudur. Bu enzim her iki aktiviteye de sahiptir. Beyinde mikrozomal olarak yerleştiği gösterilmiştir. Tavşan beyni mikrozomlarında PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub> alfa için iki ayrı formda siklooksijenaz olduğu ileri sürülmüş ise de sonraki çalışmalarla desteklenememiştir (11,18,27).

PGH<sub>2</sub> üzerine spesifik enzimler etki ederek değişik PG. ler oluşur. Sıçan beyinde en fazla PGD<sub>2</sub> olduğu için PDG<sub>2</sub> sentetaz enzimi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Enzim mikrozomal olarak yerleşir; periferedekinin aksine glutatyon bağımlı değildir. Ayrıca matürasyona paralel olarak, biyokimyasal özellikleri değişmezken, lokalizasyonu değişir. Doğumda sadece nöronlarda tespit edilen PGD<sub>2</sub> sentetaz aktivitesi 4. haftaya doğru oligodendrositlere kaymaktadır (1,33).

PGE izomeraz enziminin de son zamanlarda biyokimyasal özellikleri tanınmaya başlamış, insan beyinde sitozolik olarak yerleştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada bu enzimin ayrı bir enzim olmadığı ve glutatyon transferazın anyonik formu olduğu iddia edilmektedir (23).

PGI<sub>2</sub> TxA<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub> alfanın beyin dokusunda sentezinden sorumlu enzimler ve özellikleri şimdilik bilinmemektedir.

## PG. LERİN SSS. FİZYOLOJİNDEKİ ROLLERİ :

**1— NÖRON - GLİA ETKİLEŞİMİ VE NÖRON MATÜRASYONU :**  
Son yıllarda glial hücrelerin, nöronlara destek olmak gibi pasif görevlerinin yanı sıra, nöron aktivitesinden de sorumlu olabileceklerine dair bulgular nörofizyolojik ve nörofarmakolojik çalışmaların glial hücreler üzerinde yoğunlaşmasına sebep olmuştur.

Özellikle primer glial hücre kültürlerinin yapılabilmesini takiben astrositlerin alfa<sub>1</sub>, M<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, H<sub>1</sub> ve bazı peptiderjik reseptörleri içerdiği ve bu reseptörlerin spesifik olarak uyarılmaları ile hücrede fosfoinozidit yıkım ürünleri ve AA. akümülyasyonu olduğu gösterilmiştir. Yanı sıra SSS. deki PG. sentezinden primer olarak astrositlerin sorumlu olabileceğine ilişkin varsayımlar PG. lerin glia-nöron ilişkisinde modülatör veya mediatör olabileceğini düşündürmektedir. Ancak öncelikle glia ve nöron arasındaki etkileşmenin koşulları bilinmelidir (24).

PGD<sub>2</sub> sentetaz aktivitesinin nöronal diferansiasyon ve erken sinaptogenez dönemlerinde nöronlarda tespit edilmesi PGD<sub>2</sub> nin bu parametrelerde etkisi olabileceğini düşündürür. Bu dönemlerde nöron-

lar akson ve dendritlerini geliştirirler. Nöroblastom hücre kültürlerine  $PGD_2$  ilavesi ile hücrelerde nörona benzer bazı farklılaşmalar görülür (33).

## 2— SİNAPTİK İLETİMİN DÜZENLENMESİ :

A) POST-SİNAPTİK DÜZEY : İntrasellüler olarak AA. metabolitlerinin ikinci haberci olarak rol oynamaları olasıdır.

PLC ile kenetli olan reseptörler uyarıldığında fosfatidilinozitoliden inozitoltrifosfat (ITF) ve diaçilgliserol (DAG) sentezlenir. Bunlar, oldukça ayrıntılı incelenmiş, ikinci habercilerdir ITF, mikrozomal yapılardan  $Ca^{++}$  saliverilmesi yaparak; DAG, ise proteinkinaz C aktivasyonu ile protein fosforilasyonunu uyararak agonist ile oluşan uyarının iletimi/amplifikasyonunu sağlarlar. Bu arada gerek DAG, den spesifik lipazlar aracılığı ile gerekse fosfatidil inozitol siklusu sırasında oluşan fosfatidik asidden  $PLA_2$  aracılığı ile AA. saliverilir ve çeşitli PG. ler sentez edilirler. Sentezlenen PG ler :

- a) Hücre içinde adenilat siklazı aktive ederek cAMP, guanilat siklazı aktive ederek cGMP konsantrasyonunu artırabilirler,
- b) Mitokondrial depolardan  $Ca^{++}$  saliverilmesine aracılık edebilirler,
- c) Hücre membranı üzerindeki reseptör-bağımsız kanallara etki edebilirler ve hücre içine iyon akışı sağlayabilirler. Böylelikle uyarı iletimine ikinci haberci olarak katkıda bulunurlar.

İlave olarak bazı reseptörler direkt olarak  $PLA_2$  ile kenetli olabilirler ve aktivasyonları ile PG. sentez reaksiyonları ve diğer olaylar başlayabilir (4,5,6,17,35,36).

Bu gibi fonksiyonlara bazı örnekler şöyle sıralanabilir :

PLC ile kenetli alfa1 reseptörleri agonistleri ile uyarıldığında hücre içinde cAMP düzeyi artar ve biyolojik cevap oluşur. Birçok santral dokuda bu olayda PG. ler aracıcıdır, çünkü indometazin (siklooksijenaz inhibitörü) noradrenalinin (NA) yaptığı cAMP artışını inhibe eder, biyolojik cevabı etkiler.

Fare beyin korteksinde vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) ve NA. bol miktarda bulunur ve nöronlarda cAMP düzeyini artırarak etki ederler. Her ikisi birlikte uyguladıklarında cAMP konsantrasyonunu potansiyelize olur. Bu etki indometazin ve mepakrin (fosfolipazları inhibe eder) ile önlenir.  $PLA_2$  ve VIP birlikte verildiğinde ise VIP'in etkisi artar (29).

Sıçan serebellumunda Purkinje liflerinde PGD<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alfa ve E<sub>2</sub> nin post sinaptik membranda direkt bir etkisi yokken, inhibitör ya da eksitator aminoasidlerin post sinaptik cevabını potansiyalize ederler (21,36).

B) PRE-SİNAPTİK DÜZEY : PG. lerin sinaps aralığına salıverilen nörotransmitter düzeyini — feedback mekanizma ile kontrol ettiği uzun zamandır bilinmektedir (Hedqvist Hipotezi). Buna göre sempatik sinirlerde PGE<sub>2</sub>, NA salıverilmesini presinaptik mekanizmalar ile bloke eder (36).

Buna benzer gözlemler SSS. dokularında da yapılmış, ancak 1984 yılına kadar yorumlanamamıştır. Bu tarihte sıçan ve insan beyinde PG. ler için, predominant tipine uygun olmak üzere, spesifik bağlanma bölgeleri gösterilmiştir. Bağlanma reversibl, yüksek afiniteli ve doyurulabilir nitelikte olduğu için bu bölgeler «reseptör» olarak ele alınmıştır (32,34).

Bugün için bu reseptörlerin presinaptik olarak yerleştiği ve bu reseptörlerin agonisti olan PG. ler ile sinaps aralığına nörotransmitter salıverilmesinin kontrol edildiği düşünülmektedir.

Bu iddiayı destekler nitelikteki çalışmalar ise şöyle sıralanabilir :

Sıçan hipotalamusunda PGE<sub>2</sub> reseptörleri ve NA fazla miktardadır. Buradan alınan kesitleri işaretli NA ile inkube edip, dokuyu K<sup>+</sup> ile uyararak NA salıverilmesine etkili olan mekanizmalar araştırılabilir. Bu modelde yohimbinin salıverilmeyi artırdığı klonidinin ise azalttığı bulunmuş, fentolaminin ise tek başına etki oluşturmadığı dozlarlarda klonidinin oluşturduğu etkiyi bloke ettiği göz önüne alınarak bu bölgede NA salınımının regülasyonunda klasik alfa<sub>2</sub> reseptör düzenleyici mekanizmanın etkili olduğu gösterilmiştir. PGE<sub>2</sub> ise uyarı ile oluşan NA salıverilmesini inhibe etmekte, bu inhibisyon indometazin ile artarken fentolamin ile ortadan kaldırılamamaktadır. Bu etkinin NA reuptaki üzerine bir etkileşimle oluşup oluşmadığı da araştırılmış, ve preparatta kokain (NA reuptake blokörü) NA reuptakini bloke ettiği halde PGE<sub>2</sub> nin böyle bir etkisi gösterilememiştir. Tüm bu bulgularla birlikte PGE<sub>2</sub> nin NA salınımı üzerine inhibe edici etkisinin presinaptik yerleşen PGE<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden yaptığı öne sürülmüştür (12).

Bu çalışmanın aynısı sıçan korteksinde serotonin ve PGE<sub>2</sub> etkileşimini göstermek amacı ile yapılmış, PGE<sub>2</sub> nin serotonin salıveril-

mesini inhibe ettiği gösterilmiştir. PGE<sub>2</sub> ye bağlı bu inhibisyon PG reseptör blokörü SC 19220 ile bloke edilememiştir. Ancak periferik dokularda da PGE<sub>2</sub> ile oluşan düz kas cevapları her koşulda SC 19220 ile önlenememekte ve bu antagoniste duyarsız PG reseptörleri olduğu öne sürülmektedir. Bu varsayımın santral dokuları da kapsadığı kabul edilmekte, SC 19220 duyarsız presinaptik PGE<sub>2</sub> reseptörlerinin varlığına inanılmaktadır (10,30).

## SONUÇ

PG. ler santral dokularda, membran fosfolipidlerinde bulunan prekürsör yağ asitlerinden spesifik enzimler aracılığı ile salınan ve agonistin etkisini potansiyalize ederek ileten yada inhibe eden, primer olarak, nöromodülasyondan sorumlu gibi görülen biyolojik aktif maddelerdir.

PG. lerin SSS'de özel hücre grupları tarafından sentezlenebilmesi, SSS'deki PG. metabolizmasının periferik dokulardakine göre en önemli farkını oluşturmaktadır. Bu özelliğin fizyolojik süreçlere ne şekilde katkıda bulunduğunu söylemek şimdilik mümkün değildir. Nöron ve glia arasındaki bağlantıların açığa çıkarılması bu konuya da ışık tutacaktır. Ayrıca ortak bir prekürsörden, şu an bilinen, 5 ayrı seri PG. sentezlenmesinde katkıda bulunan mekanizmalar ise araştırmaya açık diğer önemli bir konudur.

## ÖZET

Bu derlemede, prostaglandinlerin SSS'deki fizyolojik süreçlere olan katkıları genel hatları ile sinaps düzeyinde ele alınarak güncel literatürdeki örnekleri ile açıklanmıştır.

Gliyal hücrelerin prostaglandin sentezinde birinci derecede rol oynadığı şeklindeki varsayımlar örnekleri ile tartışılmış ve bu varsayım üzerine olası bazı etkileşimlerden söz edilmiştir.

## SUMMARY

### **Central Nervous System Prostaglandins And Their Physiological Roles In The System**

The general aspects of the roles of prostaglandins in the central nervous system, regarding synaptic level, have been explained in this review.

The idea that gliae are responsible for prostaglandin synthesis has been discussed by several examples and possible interactions dealing with this assumption have been speculated.

## KAYNAKLAR

1. Abdel-Halim, M.S. ve ark. : Identification of PGD<sub>2</sub> as a major prostaglandin in homogenates of rat brain, *Prostaglandins* 14 No 4 : 633, 1977.
2. Abdel-Halim, M.S., Anggard, E. : Regional and species differences in endogenous prostaglandin biosynthesis by brain homogenates, *Prostaglandins* 17 No 3 : 411, 1979.
3. Abdel-Halim, M.S., ve ark. : Prostaglandin profiles in nervous tissue and blood vessels of the brain of various animal, *Prostaglandins* 19 No 4 : 249, 1980.
4. Abdel-Latif, A.A. : Calcium-mobilizing Receptors, Polyphosphoinositides and the Generation of Second Messengers, *Pharmacological Reviews* 38 No : 3 246. 1986.
5. Anton, R.F., Randall, C.L. : Central Nervous System Prostaglandins and Ethanol, *Alcoholism : Clinical and Experimental Research* 11 No 1 : 10, 1987.
6. Axelrod, J., Burch, R.M., Jelsema, C.L. : Receptor-mediated activation of phospholipase A<sub>2</sub> via GTP-binding proteins : Arachidonic acid and its metabolites as second messenger, *Trends in Neurosciences* 11 No 3 : 117, 1988.
7. Bakhle, Y.S. : Synthesis and catabolism of cyclooxygenase products, *British Med. Bulletin* 39 No 3 : 214, 1983.
8. Blackwell, G.J., Flower, R.J. : Inhibition of phospholipase, *British Med. Bulletin* 39 No 3 : 260, 1983.
9. Chiu, E.K., Richardson, J.S. : Behavioral and neurochemical aspects of prostaglandins in brain function, *Gen. Pharmacology* 16 No 3 : 163, 1985.
10. Coleman, R.A. ve ark. : Prostanoid receptors - the development of a working classification, *Trends in Pharmac. Sci.* July : 303, 1984.
11. DeWitt, D.L. ve ark. : Orientation of the active site and antigenic determinants of prostaglandin endoperoxide synthase in endoplasmic reticulum, *The J. Biological Chemistry* 256 No 20 : 10375, 1981.
12. Dray, F., Heulmi, M. : Prostaglandins of the E series inhibit release of noradrenaline in rat hypothalamus by a mechanism unrelated to classical alpha<sub>2</sub> adrenergic presynaptic inhibition, *Neuropharmacology* 23 No 4 : 457, 1984.
13. Irvine, R.F. : How is the level of free arachidonic acid controlled in mammalian cells?, *Biochem. J.* 204 : 3, 1982.
14. Keller, M. ve ark. : Comparison of prostanoid forming capacity of neuronal and astroglial cells in primary cultures. *Neurochem. Int.* 7 No 4 : 655, 1985.



15. Keller, M. ve ark. : Prostanoid formation in primary astrglial cell culturel :  $Ca^{++}$  -dependency and stimulation by A 23187, mellitin and phospholipases  $A_2$  and C, *Neurochem. Int.* 10 No 4 433, 1987.
16. Lands, W.E.M. : The biosynthesis and metabolism of prostaglandins. *Ann. Rev. Physiol.* 41 : 633, 1979.
17. Leslie, J.B., Watkins, W.D. : Eicosanoids in the central nervous system, *J. Neurosurg.* 63 : 659, 1985.
18. Lysz, T.W., Needleman, P. : Evidence for two distinct forms of fatty acid cyclooxygenase in brain, *J. Neurochemistry* 38 No 4 1111, 1982.
19. McGiff, J.C. : Prostaglandins, Prostacyclin, and Thromboxanes, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21 : 479, 1981.
20. Murphy, S. ve ark. : Eicosanoid synthesis and release from primary cultures of rat central nervous system astrocytes and meningeal cells, *Neuroscience Letter* 61 : 61, 1985.
21. Namima, M., Okamoto, K. : Modulatory action of prostaglandin  $D_2$  on the release of  $^3H$ -Norepinephrine from rat cerebellar slices, *Japan J. Pharmacol.* 43, 1987.
22. Narumiya, S. ve ark. : Prostaglandin  $D_2$  in rat brain, spinal cord and pituitary : Basal level and regional distribution, *Life Sciences* 31 : 2093, 1982.
23. Ogorochi, T., Ujihara, M., Narumiya, S. : Purification and properties of prostaglandin H-E isomerase from the cytosol of human brain : Identification as anionic forms of glutathione S-transferase, *J. Neurochemistry* 48 No 3 : 900, 1987.
24. Pearce, B., Morrow, C., Murphy, S. : Receptor-mediated inositol phospholipid hydrolysis in astrocytes, *European J. Pharmacol.* 121 : 231, 1986.
25. Pediconi, M.F., Rodriguez de Turco, B. : Free fatty acid content and release kinetics as manifestations of cerebral lateralization in mouse brain, *J. Neurochem.* 43 No 1, 1984.
26. Poddubiuk, Z.M., Blumberg, J.B., Kopin, I.J. : Brain prostaglandin content in rats sacrificed by decapitation vs focused microwave irradiation, *Experientia* 38 : 987, 1982.
27. Rollins, T.E., Smith, W.L. : Subcellular localization of prostaglandin-forming cyclooxygenase in Swiss mouse 3T3 fibroblasts by electrone microscopic immunocytochemistry, *The J. Biological Chem.* 255 No 10 : 4872, 1980.

28. Samuelsson, B. ve ark. : Prostaglandins and Thromboxanes. *Ann. Rev. Biochem.* 47 : 997, 1978.
29. Schaad, N.C., Schorderet, M., Magistretti, P.J. : Prostaglandins and the synergism between VIP and noradrenaline in the cerebral cortex, *Nature* 328 : 637. 1987.
30. Schlicker, E., Fink, K., Gothard, M. : Influence of eicosanoids on serotonin release in the rat brain : inhibition by prostaglandins E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub>, *Naunyn-Schmiedeberg's Arc. Pharmacol.* 335 : 646, 1987.
31. Serengi, A., Keller, M., Hertting, G., : Are cerebral prostanoids of astroglial origin? Studies on the prostanoid forming system in developing rat brain and primary cultures of rat astrocytes, *Brain Research* 404 : 113, 1987.
32. Tokumoto, H. ve ark. : Specificity of prostaglandin D<sub>2</sub> binding to synaptic membrane fraction of rat brain, *Brain Research* 362 : 114, 1986.
33. Urade, Y. ve ark. : Postnatal changes in the localization of prostaglandin D synthetase from neurons to oligodendrocytes in the rat brain, *The J. Biological Chem.* 262 No 31 : 15132, 1987.
34. Watanabe, Y. ve ark. : Specific bindings of prostaglandin D<sub>2</sub> E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> alfa in post mortem human brain, *Brain Research* 342 : 110, 1985.
35. Wolfe, L.S. : The role of prostaglandins in the central nervous system, *Ann. Rev. Physiol.* 41 : 669, 1979.
36. Wolfe, L.S. : Eicosanoids : Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes, and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids, *J. Neurochemistry* 38 No 1 : 1 1982.