

TÜRK NÖROLOJİ DERGİSİ

www.tjn.org.tr

Cilt
Volume 15

Ek
Supplement 1

Mart
March 2009

A B A N T
İZZET BAYSAL
ÜNİVERSİTESİ



B E Y İ N
ARAŞTIRMALARI
D E R N E Ğ İ

8. ULUSAL SİNİRBİLİMLERİ KONGRESİ

“Deneyden Kliniğe”

18 - 22 Nisan 2009

İzzet Baysal
Kültür Merkezi BOLU

Türk Nöroloji Derneğinin
Yayıdır



Official Journal of the
Turkish Neurological Society

www.noroloji.org.tr

8 Ulusal Sinirbilimleri .Kongresi

18-22 Nisan 2009

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kültür Merkezi, Bolu



İzzet Baysal Vakfı



TÜBİTAK

8. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi

18-22 Nisan 2009 Bolu

DÜZENLEME KURULU

Onursal Başkan

Prof. Dr. Atilla Kılıç (AİBÜ Rektörü)

Başkanlar

Dr. Filiz Onat (BAD)

Dr. Nebil Yıldız (AİBÜ)

Sekreteryası

Dr. Mustafa Sercan

Dr. Fatma Töre

Dr. Özden Arısoy

Sayman

Dr. Aysel Kükner

Üyeler

Dr. Burcu Altunrende

Dr. Hamid Boztaş

Dr. Güler Buğdaycı

Dr. Hamit Coşkun

Dr. Akçahan Gepdiremen

Dr. Selma Düzenli Gepdiremen

Dr. Ali Rıza Gezici

Dr. Yalçın Günal

Dr. Bülent Gündüz

Dr. Hatice Kafadar

Dr. Alper Karakaş

Dr. Rengin Kosif

Dr. Hasan Raci Yananlı

Dr. Serpil Kuyucu Yıldız

(Soyadına göre alfabetik sırayla)

Basın ve Halkla İlişkiler

Selami Özsoy

BİLİMSEL PROGRAM KURULU

Dr. Seyit Ankaralı

Dr. Akçahan Gepdiremen

Dr. Zafer Gören

Dr. Bülent Gündüz

Dr. Yasemin Gürsoy Özdemir

Dr. Sacit Karamürsel

Dr. Emre Öge

Dr. Çiğdem Özkara

Dr. Vahide Savcı

Dr. Mustafa Sercan

Dr. Türker Şahiner

Dr. Emel Ulupınar

Dr. Mustafa Uzan

Dr. Nebil Yıldız

Dr. Ertan Yurdakoş

(Soyadına göre alfabetik sırayla)

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Dr. Turgay Dalkara

Dr. Tamer Demiralp

Dr. Hakan Gürvit

Dr. Lütfiye Kanıt

Dr. Yücel Kanpolat

Dr. Fatma Kutay

Dr. Filiz Onat

Dr. Gönül Peker

Dr. Şakire Pogun

Dr. İsmail Hakkı Ulus

Dr. Pekcan Ungan

Dr. Oğuz Tanrıdağ

(Soyadına göre alfabetik sırayla)

Cilt
Volume **15**

Ek
Supplement **1**

Mart
March **2009**



www.noroloji.org.tr

Türk Nöroloji Derneğinin yayınıdır.
Official Journal of the Turkish Neurological Society

Sahibi/Owner

Türk Nöroloji Derneği adına Aksel Siva

Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager

Dr. Esen Saka Topçuoğlu

ISSN: 1301-062X

Yayınevi/Publishing House

bilimsel tıp
Yayınevi

Bilimsel Tıp Yayınevi

Bükreş Sokak No: 3/20

Kavaklıdere-Ankara

Telefon : 0312 426 47 47-0312 466 23 11

Faks : 0312 426 93 93

E-posta : bilimsel@tr.net

Web sayfası : www.bilimseltipyayinevi.com

Genel Koordinatör/General Coordinator

Ecz. İbrahim Çevik

Tel (GSM) : 0532 622 13 23

E-posta : cevik_ibrahim@hotmail.com

Baskı: Korza Yayıncılık Basım San. ve Tic. Ltd. Şti.

Büyük Sanayi 1. Cadde No: 95/11 İskitler-Ankara

Tel: 0312 3841967 - Faks: 0312 3411427

Basım Tarihi : 11 Nisan 2009

Yayın Türü : Yerel Süreli Yayın

İletişim/Contact

Prof. Dr. Tülay Kansu, Editör

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Sıhhiye, 06100 Ankara, Türkiye

Telefon : 0312 305 18 09 - 0532 494 92 04

Faks : 0312 431 60 90

E-posta : tkansu@hacettepe.edu.tr

Dergimizde asitsiz kağıt kullanılmaktadır.

The journal is printed on acid-free paper.

...**Editör/Editor in Chief:** Tülay Kansu

...**Yardımcı Editörler/Associate Editors**
H. Özden Şener Esen Saka Topçuoğlu

...**Danışma Kurulu/Editorial Advisory Board**

Cenk Akbostancı	Ayşe Sağduyu Kocaman
Ayşe Altıntaş	Reha Kuruoğlu
Hülya Apaydın	Zeki Odabaşı
Berna Arda (Etik)	Piraye Oflazoğlu
Semih Ayta	Zülcüf M. Önal
Betül Baykan	Tayfun Özçelik (Genetik)
Canan Aykut Bingöl	Sibel Özekmekçi
Hayrünnisa Bolay	Çiğdem Özkara
Raif Çakmur	Mehmet Özmenoğlu
Neşe Çelebisoy	Şerefur Öztürk
Beyazıt Çirakoğlu (Genetik)	Yeşim Parman
Turgay Dalkara	Yakup Sarıca
Gülşen Akman Demir	Serap Saygı
Bülent Elibol	Aksel Siva
Murat Emre	Hadiye Şirin
Mefküre Eraksoy	Ersin Tan
Sevim Erdem	Mehmet Akif Topçuoğlu
Mustafa Ertaş	Hilmi Uysal
Haşmet Hanağası	Görsev Yener
Birsen İnce	Seher Naz Yeni
Rana Karabudak	Mehmet Zarifoğlu
Dilaver Kaya	

...**İngilizce Danışmanı/English Consultant**
Scott B. Evans, USA

...**Biyoistatistik Danışmanı/Biostatistical Consultant**
Ergun Karaağaoğlu

...**Uluslararası Danışma Kurulu/International Advisory Board**

Stanley Appel, USA	Howard S. Kirshner, USA
Valery Askanas, USA	Andrew Lees, England
Nathan Bornstein, Israel	Marsel Mesulam, USA
David Burke, Australia	Soheyl Noachtar, Germany
Stefano Cappa, Italy	Anthony Reder, USA
Patricia S. Churchland, USA	Benjamin Seltzer, USA
James J Corbett, USA	Susan Spencer, USA
Gerald M. Fenichel, USA	Eduardo Tolosa, Spain
Marc Fisher, USA	Brian Weinschenker, USA
Ahmet Hoke, USA	Sandra Weintraub, USA

...**TND Yayın Sekreteri/Editorial Assistant**
Burak Tokdemir

...**Önceki Editörler/Previous Editors**

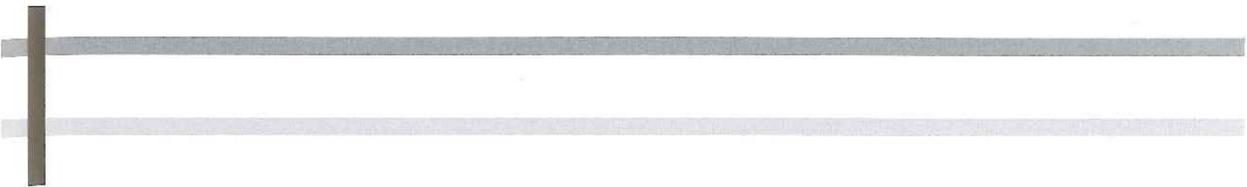
Oğuz Tanrıdağ Barış Baklan Kaynak Selekler

İÇİNDEKİLER

.... KONFERANSLAR	1-30
.... PANELLER	31-136
.... SÖZEL BİLDİRİLER	137-179
.... POSTERLER	181-277
.... YAZAR İNDEKSİ	279-284

CONTENTS

.... CONFERENCES	1-30
.... PANELS	31-136
.... ORAL PRESENTATIONS	137-179
.... POSTER PRESENTATIONS	181-277
.... AUTHOR INDEX	279-284



KONFERANSLAR / CONFERENCES

The Neuron Doctrine: Was it Just The Cell Theory Applied to Nervous Tissue or Did its Power Have Another Source?

Ray W. Guillery

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Marmara, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 3

ABSTRACT

The neuron doctrine, formally expressed by Waldeyer, fiercely attacked by Golgi and defended by Cajal, was and continues to be a powerful tool for neuroscientists. Although it has been described as "one of the great ideas of modern thought, comparable to the quantum theory, relativity, the cell theory, or the theory of evolution" (Shepherd, 1991), Bullock et al. wrote in *Science* in 2005: "The doctrine... no longer encompasses important aspects of neuron function." and "Information processing in the nervous system must operate beyond the limits of the neuron doctrine"

This lecture will explore some of the historical background for understanding what the neuron doctrine claimed and why it was attacked by Golgi and other "reticularists". I will consider where the neuron doctrine has been a powerful conceptual tool for neuroscientists, how it relates to the cell theory and where modern knowledge about the nervous system is contrary to one or another aspect of the doctrine. I shall argue that we still need the neuron doctrine and that it is may be important to teach our students about its strengths and its weaknesses.

Key Words: Neuronist, reticularist.

REFERENCES

1. Shepherd GM (1991) *Foundations of the Neuron Doctrine*. Oxford University Press.
2. Bullock TH et al. *The Neuron Doctrine Redux*. *Science* 2005;310:791-3.

Brain Clocks, Inflammation and Ageing

Marina Bentivoglio

Department of Morphological and Biomedical Sciences, University of Verona, Verona, Italy

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 4

ABSTRACT

Life flows over time, the fourth dimension of life, which shapes our days, months and years and clocks tick in the brain to measure time. In mammals, biological rhythms are controlled by the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the anterior hypothalamus which function as a master biological clock. The SCN thus governs the sleep-wake cycle, as well as of endogenous rhythms in behavioral, hormonal and immune functions. Other neural cell groups act as "switches" of biological functions. For example, orexin-containing neurons in the dorsolateral hypothalamus play a key role in wake regulation and are involved in circuits underlying the transition from sleep to wake. Despite the wealth of knowledge accumulated in the last years on the regulation of the SCN and brain "switches", the effect exerted by inflammatory signalling on these cell groups has been relatively neglected, though it can be implicated in diverse pathological and physiological conditions. Paradigmatic is, in this context, a severe neuroinflammatory condition represented by African trypanosomiasis or sleeping sickness. This neglected parasitic disease, which is fatal if uncured, is hallmarked in humans by alterations of the sleep-wake cycle. Findings which implicate a dysregulation of brain clock/s in experimental models of this disease will be discussed. On the other hand, in the context of physiological conditions, a number of data in the last years have pointed out that normal aging is hallmarked by low-

grade chronic inflammatory activity, with increased production of proinflammatory cytokines peripherally and in the brain and decreased anti-inflammatory mediators. A puzzling aspect of aging is represented by the frequent dysregulation of endogenous biological rhythms, and especially of the sleep/wake cycle, and data will be presented on aging-related changes of brain clock/s. The talk will thus delineate an itinerary of research focusing on neural-immune interactions in the brain timing machinery.

Key Words: Suprachiasmatic nucleus, sleep, neuroinflammation.

REFERENCES

1. Lundkvist GB, Kristensson K, Bentivoglio M. Why trypanosomes cause sleeping sickness. *Physiology (News in Physiological Sciences)* 2004;19:198-206.
2. Sadki A, Bentivoglio M, Kristensson K, Nygård M. Suppressors, receptors and effects of cytokines on the aging mouse biological clock. *Neurobiol Aging* 2007;28:296-305.
3. Bentivoglio M, Kristensson K. Neural-immune interactions in disorders of sleep-wakefulness organization. *Trends Neurosci* 2007;30:645-52.
4. Palomba M, Nygård N, Florenzano F, Bertini G, Kristensson K, Bentivoglio M. Decline of the presynaptic network, including GABAergic terminals, in the aging suprachiasmatic nucleus of the mouse. *J Biol Rhythms* 2008;23:220-31.

Why William of Ockham is Not a Good Guide to Dementias

Thomas H. Bak

Human Cognitive Neuroscience, University of Edinburgh, Scotland

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 5

ABSTRACT

One of the most fundamental questions in modern neuroscience in general and in dementia research in particular is the relationship between the clinical phenotypes of neurological diseases, as observed by the medical practitioners, and the underlying pathological changes, as revealed by the basic scientists. Under the influence of the principle of parsimony, often referred to as "Ockham's razor", the predominant tendency for many decades has been to assume that a specific clinical picture must ultimately be caused by a specific pathology et vice versa. However, our increasing knowledge of the more subtle aspects of dementia as well as the enormous progress in basic sciences over the last decade has led to a much more complex picture, with multiple and not always straightforward correspondences between the phenotype and the pathology. In my talk I will try to interpret this apparent chaos, focusing in particular on the relationship between language, movement and cognition.

Key Words: Clinico-pathological studies, dementia, neurodegeneration.

REFERENCES

1. Bak TH. *Frontotemporal Dementia: Overlap syndromes*. In: Hodges JR (ed). *Frontotemporal Dementia*. Cambridge University Press, 2007:80-101.
2. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Casey B, Broe M, Bak T, et al. *Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia*. *Ann Neurol* 2004;56:399-406.
3. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. *Focal cortical presentations of Alzheimer's disease*. *Brain* 2007;130:2636-45.
4. Bak TH, Yancopoulos D, Nestor PJ, Xuereb JH, Spillantini MG, Pulvermüller F, et al. *Clinical, imaging and pathological correlates of a hereditary deficit in verb and action processing*. *Brain* 2006;129:321-32.

The Functional Organisation of the Basal Ganglia

Paul J. Bolam, Jonathan Moss, Matthew TC. Brown, Pablo Henny,
Carolyn J. Lacey, Peter J. Magill

MRC Anatomical Neuropharmacology Unit, Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, USA

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 6-7

ABSTRACT

The basal ganglia are a group of subcortical nuclei that are involved in a variety of functions including motor, cognitive and mnemonic behaviours. Central to basal ganglia function is the relationship between the glutamatergic projection from the cortex to the striatum, and the dopaminergic innervation of the same region from the substantia nigra. Thus excitatory corticostriatal afferents mainly innervate the spines of medium-sized spiny neurons (MSNs) that in turn give rise to the direct and indirect projections to basal ganglia output nuclei. The response of MSNs to the cortical input is modulated by the release of dopamine at the neck of the spine. The mechanisms underlying the modulatory role of dopamine are numerous and dependent on a variety of factors including the type of dopamine receptor and the activity of dopaminergic neurons, but the net outcome is a facilitation or attenuation of the excitatory transmission (1). The striatum also receives a major glutamatergic projection from the intralaminar thalamic nuclei that is of similar magnitude to the corticostriatal input (2). Extracellular recording and juxtacellular labelling revealed that thalamostriatal neurons in the central lateral and para-

fascicular nuclei have distinct electrophysiological and morphological properties (3). Double-immunolabelling to reveal vesicular glutamate transporters 1 or 2 as markers of cortical and thalamic terminals respectively, and tyrosine hydroxylase to label the dopaminergic axons, has revealed similar relationships between thalamic and dopaminergic terminals and cortical and dopaminergic terminals (4). Furthermore, similarly-sized structures within the striatum are equally likely to be apposed by a dopaminergic axon. Thus the input from the thalamus underlies a rich and diverse complexity of function on a par with that of the corticostriatal projection. Thalamostriatal and corticostriatal terminals are equally likely to be influenced by released dopamine and that the nigrostriatal projection is organised in such a way that every striatal structure has the potential to be influenced by dopamine.

Funded by the Medical Research Council UK, the Parkinson's Disease Society (UK) and the European Union (FP7).

Key Words: Corticostriatal, thalamostriatal, dopamine.

REFERENCES

1. Brown MT, Henny P, Bolam JP, Magill PJ. Activity of neurochemically heterogeneous dopaminergic neurons in the substantia nigra during spontaneous and driven changes in brain state. *J Neurosci* 2009;29:2915-25.
2. Lacey CJ, Boyes J, Gerlach O, Chen L, Magill PJ, Bolam JP. GABA(B) receptors at glutamatergic synapses in the rat striatum. *Neuroscience* 2005;136:1083-95.
3. Lacey CJ, Bolam JP, Magill PJ. Novel and distinct operational principles of intralaminar thalamic neurons and their striatal projections. *J Neurosci* 2007;27:4374-84.
4. Moss J, Bolam JP. A dopaminergic axon lattice in the striatum and its relationship with cortical and thalamic terminals. *J Neurosci* 2008;28:11221-30.

Spinothalamic Neurons and Sexual Dimorphism

Bruce W. Newton

University of Arkansas for Medical Sciences, College of Medicine, Department of Neurobiology and Developmental Sciences, USA

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 8

ABSTRACT

As the name indicates, spinothalamic tract (STT) neurons send sensory information that comes into the spinal cord to the thalamus; from there the sensory information is sent to various cortical regions. Recent studies have shown that the number of STT neurons in laminae VII and X of spinal segments L1-5 is sexually dimorphic with males having a larger number of these lumbar STT neurons than females. These lumbar STT neurons are situated among the L1,2 preganglionic sympathetic neurons and extend to the L5 preganglionic parasympathetic neurons. This population of laminae VII and X lumbar STT neurons co-contain the neuropeptides galanin (GAL) and cholecystokinin-8 (CCK-8) which are involved in processing nociceptive information. Studies show that the qualitative amounts of these two peptides are sexually dimorphic (male > female) and controlled by androgen titers; male rats with non-functional androgen receptors (testicular feminization mutation) have qualitative levels of GAL and CCK-8 that are female-like. This sexual dimorphism, which is part of a spinal-supraspinal-spinal sexually dimorphic pain circuit, may provide an anatomical basis for the sex differences in the affective and motivational component of

somatic and visceral pain perception in pelvic diseases such as cystitis and irritable bowel syndrome. The presence of these lumbar STT neurons among the spinal autonomic neurons suggests that they may contribute to the sexually dimorphic functions of the autonomic nervous system to the pelvis.

Key Words: Spinothalamic neurons, Sexual dimorphism, Nociception.

REFERENCES

1. Newton BW, Phan DC. Androgens regulate the sexually dimorphic production of co-contained galanin and cholecystokinin in lumbar laminae VII and X neurons. *Brain Res* 2006;1099:88-96.
2. Newton BW. A sexually dimorphic population of galanin-like neurons in the rat lumbar spinal cord: Functional implications. *Neurosci Lett* 1992;137:119-22.
3. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Res* 1997;20:1-10.
4. Chang L, Heitkemper MM. Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:1686-701.

Cinsel İstek ve Sertleşme İşlev Bozukluğu

Sexual Arousal and Erectile Dysfunction

Bülent Turman

Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Gold Coast, Australia

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 9-10

ÖZET

Cinsel uyarılma ve istek cinsel ilişkinin önemli bir bölümünü oluşturan hazırlık dönemi olup, bir seri fizyolojik ve davranışsal değişikliği içerir. Cinsel uyarılma sırasında oluşan fizyolojik yanıtların birçoğu iyi bilinmektedir. Örneğin; kardiyovasküler, solunum ve cinsel bölge yanıtları, endokrin ve bağışıklık sistemi değişiklikleri gibi. Cinsel uyarı korteksin aktivitesinde de değişikliklere yol açar. Sesli-görsel cinsel uyarı bazı bölgelerde serebral kan dolaşımını artırır. Vücut kas sisteminde penis sertleşmesi ve pelvik taban kasları kontraksiyonu dışında diğer kasların cinsel uyarı sırasında nasıl etkilendiği fazla bilinmemektedir. Kavrama gücü üst ekstremitenin kas gücünü ölçmede klinik olarak kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Bu yöntem cinsel uyarılmanın motor sistemini nasıl etkilediğini belirlemede kullanılabilir (1).

Diğer yandan, dokunma duyusunun cinsel uyarılmaya katkıda bulunduğu önerilmiştir. Dolayısıyla, dokunma ve vibrasyon duyularında oluşan değişiklikler cinsel fonksiyonu etkileyen faktörlerden biri olabilir. Penisin ve genital bölgenin cinsel uyarılma sırasında oluşan dokunma duyusu

değişikliklerini araştıran bazı çalışmalar yapılmış olmakla birlikte diğer bölgelerde bu duyuların nasıl etkilendiği iyi bilinmemektedir. Ancak parmak ucunun vibrasyon algılama eşiği ölçümleri cinsel uyarılma sırasında önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir (2).

Sertleşme işlev bozukluğu önemli ve yaygın bir tıbbi sorun olup, yeterli bir cinsel ilişkiyi oluşturacak düzeyde sertleşme olmaması veya devam ettirilememesi olarak tanımlanır. Bu sorun ileri yaşlarda daha sık görülse bile yaşlılığın kaçınılmaz bir sonucu değildir. Sertleşme işlev bozukluğu genelde organik ve psikolojik olmak üzere iki kategoriye ayrılır ve birçok tıbbi durumda görülür. Yapılan bir seri çalışma sonucunda organik olmayan sertleşme işlev bozukluğu hastalarının kavrama gücü ve vibrasyon algılama eşiği ölçümlerinden elde edilen sonuçların sertleşme sorunu olmayan sağlıklı kişilerden farklı olduğu saptanmıştır (3).

Anahtar Kelimeler: Cinsel istek, sertleşme işlev bozukluğu.

ABSTRACT

Sexual arousal is an important part of sexual activity and is a particular state of readiness, characterized by a series of adaptive physiological and behavioral changes. Many physiological responses to sexual arousal have been well-documented, e.g. cardiovascular, respiratory and genital responses, changes in endocrine and immune systems. Sexual arousal also results in changes in cortical activity. Cerebral blood flow increases in various regions in response to audio-visual erotic stimulation. However, little is known on muscular responses to sexual arousal, although some musculatures have been found to join and facilitate sexual activity, such as penile erection and the pelvic floor contraction during sexual arousal. Grip strength is a reliable and valid method of measuring upper limb muscle strength in clinical and physical procedures. This method could be used to determine the influences of sexual arousal on the motor system (1).

On the other hand, it has been proposed that tactile sensation contributes to sexual arousal. Consequently, changes in tactile and vibration sensitivity may be a factor that influences sexual function. A number of studies have investigated the changes in penile and genital tactile sensation during sexual arousal, but the effects on non-genital areas have not been well-documented. However, vibration detection threshold measurements at the fingertip reveal significant alterations during sexual arousal (2).

Erectile dysfunction (ED) is an important and common medical problem and is defined as the inability to achieve and/or maintain an erection sufficient for satisfactory sexual performance or intercourse. Although the incidence of ED increases with age, it is not an inevitable consequence of the aging process. ED can be generally classified into two categories; organic and psychological (non-organic), and is the result of many conditions. The results of grip strength and vibration detection threshold measurements obtained from patients with non-organic ED during sexual arousal have been shown to be different to results obtained from individuals without ED (3).

Key Words: Sexual arousal, erectile dysfunction.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jiao C, Turman B, Weerakoon P, Knight P. Alterations in grip strength during male sexual arousal. *International Journal of Impotence Research* 2006;18:206-9.
2. Jiao C, Knight P, Weerakoon P, Turman AB. Effects of visual erotic stimulation on vibrotactile detection thresholds in men. *Archives of Sexual Behavior* 2007;36:787-92.
3. Jiao C, Knight P, Weerakoon P, McCann B, Turman AB. Effects of sexual arousal on vibrotactile detection thresholds in aged men with and without erectile dysfunction. *Sexual Health* 2008;5:347-52.

Monitoring Epileptogenesis with Novel Imaging Techniques: How Far is Lab Bench from Bedside?

Asla Pitkänen

University of Kuopio, Finland

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 11

ABSTRACT

Development of temporal lobe epilepsy (TLE) can be triggered by various brain insults, including traumatic brain injury, stroke, or status epilepticus. Injury is followed by a latency phase (i.e., epileptogenesis), and finally, appearance of spontaneous seizures (i.e., epilepsy). During epileptogenesis, brain tissue undergoes remodeling, including neurodegeneration, gliosis, axonal injury and sprouting, vascular damage and angiogenesis, and degradation of extracellular matrix which can be monitored in vivo by MR imaging. This has provided an opportunity to search surrogate markers that would predict structural and functional outcome after brain injury in clinically relevant experimental models. Here we summarize our recent data that has focused on understanding how the severity of axonal rearrangements in the hippocampal circuits monitored with Mn-enhanced MRI, DWI, or DTI associate with risk of epilepsy in rat models of TLE. The data obtained will be discussed in context of human data available, and how to facilitate translation of experimental findings to clinic.

Key Words: Epileptogenesis, status epilepticus, surrogate marker, traumatic brain injury.

REFERENCES

1. Kharatishvili I, Immonen R, Gröhn O, Pitkänen A. Quantitative diffusion MRI of the hippocampus as a surrogate marker for posttraumatic epileptogenesis. *Brain* 2007;130(Pt12):3155-68.
2. Immonen RJ, Kharatishvili I, Sierra A, Einula C, Pitkänen A, Gröhn OHJ. Manganese enhanced MRI detects mossy fiber sprouting rather than neurodegeneration, gliosis or seizure-activity in the epileptic rat hippocampus. *NeuroImage* 2008;40:1718-30 [Epub 2008 Feb 7].
3. Immonen RJ, Kharatishvili I, Gröhn H, Pitkänen A, Gröhn OH. Quantitative MRI predicts long-term structural and functional outcome after experimental traumatic brain injury. *NeuroImage* 2009;45:1-9 [Epub 2008 Dec 6].

Targeted Gene Deletion Reveals That PACAP is an Intrinsic Regulator of Treg Abundance in Mice and Plays a Protective Role in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

Yossan-Var Tan¹, Catalina Abad¹, Robert Lopez¹, Hongmei Dong¹, Shen Liu¹, Alice Lee¹, Rosa P. Gomariz², Javier Leceta², James A. Waschek^{1,2}

¹ Semel Institute/Department of Psychiatry, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, USA

² Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 12

ABSTRACT

Pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide (PACAP) is a widely-expressed neuropeptide that closely resembles vasoactive intestinal peptide (VIP), a neuropeptide well known to inhibit macrophage activity, promote Th2-type responses, and enhance regulatory T cell (Treg) production. Administration of PACAP, like VIP, has been shown to attenuate dramatically the clinical and pathological features of murine models of autoimmune diseases such as experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and collagen-induced arthritis. However, specific roles (if any) of endogenous VIP and PACAP in the protection against autoimmune diseases have not been explored. Here, we subjected PACAP-deficient (KO) mice to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG₃₅₋₅₅)-induced EAE. MOG immunization of PACAP KO mice resulted in heightened clinical and pathological manifestations of EAE compared to wild type mice. The increased sensitivity was accompanied by enhanced mRNA expression of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-12p35, IL-23p19 and IL-17), chemokines (MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, and RANTES/CCL5) and chemotactic factor receptors (CCR1, CCR2 and CCR5), but down-regulation of

the anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10 and TGF- β) in the spinal cord. Moreover, the abundance of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Tregs in lymph nodes and levels of FoxP3 mRNA in the spinal cord were also reduced. The reduction in Tregs was associated with enhanced proliferation and decreased TGF- β secretion in lymph node cultures stimulated with MOG. To examine potential cellular sources of TGF- β , we FACS-sorted MOG-induced lymph node cultures from immunized and non-immunized WT and PACAP KO mice by real time RT-PCR. In WT mice, MOG immunization resulted in an induction in TGF- β gene expression in macrophages (CD11b⁺), dendritic cells (CD11c⁺) and Th cells (CD4⁺). However, the up-regulation in CD4⁺ and CD11c⁺ cells was completely blocked in PACAP KO mice. These results demonstrate that endogenous PACAP provides protection in EAE, and identify PACAP as an intrinsic regulator of Treg abundance after inflammation.

Key Words: Multiple sclerosis, PACAP, VIP.

Ölçüm Sonuçlarının Doğru ve Anlamlı Rakamlarla İfade Edilmesinde Uyulacak Kurallar

Rulers in Reporting of Measurement Results with Accurate and Significant Figures

İsmail Günay

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Department of Biophysics, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 13-14

ÖZET

İdeal dünyada, ölçümler her zaman mükemmeldir. Bütün ölçümler kesin değerlere sahiptir ve bu nedenle bu ölçümlerle yapılan hesaplamalar da basittir. Ne yazık ki, deneyler ideal dünyada değil de gerçek dünyada yapılmaktadır. Gerçek dünyada yapılan ölçümler asla mükemmel olamaz. Ölçü aletlerinin, ölçmelerde her zaman duyarsız oldukları ve doğru ölçmedikleri sınırlar gibi sınırlamaları vardır.

Bütün deneysel ölçümlerin özünde var olan mükemmelsizliğe belirsizlik adı verilir. Yapılan her ölçümde her zaman belirsizliklerin var olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Ölçme, bir büyüklüğü standart olarak kabul edilen bir büyüklükle karşılaştırma eylemidir. Bu eylemin sonucu, a) büyüklüğün standardın kaç katı olduğunu gösteren ölçü sayısı, b) birim ve c) ölçmedeki belirsizliği içeren hata terimleri şeklinde yazılır. Ölçüm sonucunda ölçü sayısı ve birim bulunmazsa, eksik ifade edilmiş olmaz, hiçbir şey ifade edilmemiş olur. Hata terimi, tek veya çok sayıda yapılan ölçümlerde, ölçümün duyarlılığını yansıtmaktadır.

Ölçü sayısı kullanılan ölçü aletinin duyarlılığını doğru göstermelidir. Bir ölçüm sayısında bulunması gereken sayılara anlamlı sayılar adı verilmektedir.

Bir ölçümün duyarlılık ve doğruluk olmak üzere iki niteliği vardır. Doğruluk, ölçülen değer gerçeğe yakınlığını; duyarlılık ise tekrar eden ölçümlerin birbirlerine yakınlığını ifade etmektedir. Doğru olan bir ölçüm duyarsız olabilir, duyarlı olan bir ölçüm de doğru olmayabilir.

Duyarlılık, ölçenin ustalığı, aletin ve yöntemin duyarlılığı ve kalitesini içine alan ölçme işleminin kalitesini; doğruluk ise sonucun gerçeğe (standartta) olan yakınlığını yansıtır. Doğruluk sonucun kalitesi ile duyarlılık ise bu sonucu elde etmek için kullanılan işlemin kalitesi ile ilgilidir.

Ölçmenin duyarlılığı standart sapma veya standart hata şeklinde yazılır. Standart sapma bir ölçümün duyarlılığının, standart hata ise ortalama değer gerçeğe yakınlığının bir ölçüsüdür.

Deneysel sonuçlar amaca göre standart sapma veya hatadan biri kullanılarak, birim ile birlikte anlamlı sayılarla ifade edilir.

ABSTRACT

In an ideal world, measurements are always perfect. All measurements will have exact values and hence, calculations involving measurements will be simple. But, experiments are done in a real world, not an ideal world. In the real world case measurements are never perfect. Measuring devices have limitations such that there will always be imprecision and inaccuracies in measurements.

The imperfection inherent in all experimental measurements is termed an uncertainty. In the laboratory, uncertainties must always be considered every time a measurement is taken. Measurement is a comparison with a standard. In the end of measuring operation, result is reported as: a) figures that are equal the times of standard, b) unit, and c) error, uncertainty associated with measurement. If there are not figures and unit in the reporting result, we just say not incomplete, we say nothing. Error reflects the precision of a single measurement or repeated measurements.

Figures must represent true resolution of an instrument. Significant figures are all the digits in a physical quantity that have meaning or agree with the accuracy of the measurement of those physical quantities.

There are two features of a measurement: accuracy and precision. Accuracy reflects how close the result is to the true value. Precision is the ability to get the same results repeatedly. An accurate measurement may be imprecise and a precise measurement may be inaccurate.

Precision is the degree of refinement in the performance of an operation, or the degree of perfection in the

instruments and methods used to obtain a result. Accuracy is the degree of conformity with a standard (the "truth"). Accuracy relates to the quality of a result, and is distinguished from precision, which relates to the quality of the operation by which the result is obtained.

In a repeated measurement, precision expressed as standard deviation or standard error of mean. Standard deviation is the degree of precision of a measurement and standard error of mean is the degree of closeness of the mean value to the true value.

Usually experimental results have to expressed together significant figures, unit and error terms.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Daniel C Haris. *Quantitative Chemical Analysis Seventh Edition Chapter 3 Experimental Error*, Copyright 2007, W. H. Freeman and Company.
2. Chapra SC, Canale RP. *Numerical methods for engineers, Chapter3 Approximations and round-off errors, Chapter 4 Truncation errors and the Taylor Series*, McGraw Hill-Boston Bur Ridge, XV edition, 2006.
3. Ersoy Y, Mert M. *Boyut analizi ve fiziksel ölçmeler*, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Yayın No: 55, Bizim Büro-Ankara 1977.
4. Eşme İsa. *Fiziksel ölçmeler ve Değerlendirilmesi*, Marmara Üniversitesi Yayın No: 539, İstanbul 1993.
5. <http://www.umd.umich.edu/casl/natsci/slc/> The University of Michigan-Dearbourn/Online Modules

Nogo-A'nın Beyin Felci Sonrasında Hücre Yaşamına Olan Etkileri

Role of Nogo-A in Neuronal Survival in the Reperfused Ischemic Brain

Ertuğrul Kılıç

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Yeditepe, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 15-16

ÖZET

Aksonal rejenerasyonu engelleyen proteinlerden Nogo-A inhibisyonunun omurilik ve beyin hasarı sonrasında beyin plastisitesi ve fonksiyonel iyileşmeyi artırdığı bilinmektedir. Bununla beraber bu proteinin inhibisyonunun beyin hasarı sonrasında akut reperfüzyon hasarına olan etkileri ve mekanizmaları bilinmemektedir. Nogo-A knockout fare ve bu proteinin farmakolojik (anti-Nogo-A antibody:11C7) olarak inhibisyonu metotları kullanılarak yapılan çalışmalarda, beyin hasarı sonrasında ölüm oranlarında ve buna paralel olarak da apoptotik hücre ölümünde anlamlı bir artış gözlenmektedir. Yapılan protein analiz çalışmalarında, Nogo-A proteininin fonksiyonel olduğu farelerde RhoA'nın aktif, Rac1 ve RhoB'nin ise inhibe olduğu gözlenmektedir. Bunlara paralel olarak da stres kinazlarından p38/MAPK, SAPK/JNK1/2 ve bunlara ilaveten PTEN'nin aktivitelerinde düşme gözlenmektedir. Nogo-A proteininin inaktivasyonu sonrasında ise RhoA'nın inhibe, Rac1 ve RhoB'nin aktive olduğu, bunun sonucu olarak da p38/MAPK ve SAPK/JNK1/2 aktivitelerinde de artış gözlenmektedir. Aktivitesini kaybeden RhoA; Rock2 üzerinden PTEN'nin (Phosphatase-and-Tensin Homolog) uyarak Akt ve ERK1/2 yollarının inhibisyonunu takiben p53

üzerinden hücre ölümüne neden olmaktadır. Yapılmış olan bu çalışmalar Nogo-A'nın Rac1/RhoA dengesini kontrol ederek sinir hücresinin stres koşullarında hayatta kalmasındaki kritik rolünü göstermektedir. Ayrıca aksonal rejenerasyonu uyaran moleküller ile yapılacak olan klinik çalışmalarda bu etkilerin göz önünde bulundurulmasının önemini vurgulamaktadır. Bu sunumda yukarıda bahsedilen ve henüz yayınlanmamış çalışmalar tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nogo-A, beyin felci, beyin plastisitesi, hücre içi sinyal iletimi ve apoptozis.

ABSTRACT

Nogo-A glycoprotein is an oligodendroglial neurite outgrowth inhibitor, the deactivation of which enhances brain plasticity and functional recovery in animal models of spinal cord trauma and ischemic stroke. Nogo-A's role in the reperfused brain tissue was still unknown. To elucidate this issue, we examined the effect of Nogo-A deactivation after transient focal cerebral ischemia. In mice, in which Nogo-A was constitutively deleted or inhibited with a neutralizing antibody (11C7) that was infused into the

lateral ventricle 24 hours prior to stroke, we show that Nogo-A deactivation goes along with decreased neuronal survival. Using protein expression and interaction studies we demonstrate that in the presence of Nogo-A the small GTPase RhoA is active, whereas Rac1 and RhoB are inhibited. As a consequence of Rac1 inactivation, stress kinase p38/MAPK, SAPK/JNK1/2 and phosphatase-and-tensin homolog (PTEN) activities low. Deactivation of Nogo-A, on the other hand, inhibits RhoA, at the same time overactivating Rac1 and RhoB, the former of which activates p38/MAPK and SAPK/JNK1/2 via direct interaction. RhoA deactivation in turn stimulates PTEN via its downstream

effector Rho-associated coiled-coil protein kinase2 (Rock2), thus inhibiting Akt and ERK1/2, and initiating p53-dependent cell death. Our data suggest a novel role of Nogo-A in promoting neuronal survival by controlling Rac1/RhoA balance. Clinical trials should be aware of potential injurious effects of axonal growthpromoting therapies. Thus, Nogo-A antibodies should not be used in the very acute stroke phase. The above mentioned and unpublished studies will be presented.

Key Words: Nogo-A, stroke, brain plasticity, signal transduction and apoptosis.

Dynamics of Brain Rhythmogenesis in Human Sleep and Their Possible Contribution to Epilepsy

George K. Kostopoulos¹, V. Kokkinos¹, A. Koupparis¹, M. Stavrinou¹, AA. Ioannides²

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Patras, Patras, Greece

² Laboratory for Human Brain Dynamics, RIKEN Brain Science Institute, Wakoshi, Saitama, Japan

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 17

ABSTRACT

Area specific and relatively higher frequency EEG oscillations are increasingly shown to be nested in and modulated by more widely synchronized slow rhythms. The respective phase and power relationships determine the rhythms' impact on several important brain functions and possibly the still mysterious impact of sleep on epilepsy (1). Brain activity during Non-Rapid-Eye-Movement (NREM) sleep is characterized by widely synchronous large slow waves, like K-complexes (KC) and delta waves. We observed two new phenomena suggesting that these slow waves may contribute to the generation of rhythmic activity of higher frequencies: (a) EEG time frequency analysis centred around the negative peak of the KC revealed that KC usually (in 812/1130) trigger spindles, which have significantly higher frequency (mean= 14.99 Hz) than that of spontaneously occurring fast centroparietal spindles (14.13 Hz; $p < 0.00002$) and of course slow frontal spindles (12.02 Hz). When KC occur during spontaneously running fast spindles ($n = 400$) they invariably interrupt them and replace them by a short slower rhythm (~theta) before they trigger (135/400) a new spindle rhythm of invariably higher frequency (by $m = 1.17$ Hz). (b) Magnetic Field Tomography analysis of MEG records during NREM sleep "core" (i.e. CAP-B) periods revealed

very high gamma frequency activations localized in the left dorsomedial prefrontal cortex, developing in parallel to the NREM stages to culminate in NREM-4 and expanding laterally in REM. Both spindles and gamma frequency rhythm are considered to be paced by thalamocortical circuits. The time (a and b) and space (b) characteristics of the two described phenomena suggest that both may develop from a mechanism of cortical disinhibition affecting thalamocortical pacing circuits and expressed as a rebound in time after the inhibitory negative phase of the KC (in a) or as lateral disinhibition in space promoting the generation of gamma activity in the centre of areas with highest delta activity (in b). The above findings are respectively considered in the context of efforts to explain two types of epilepsy: absence seizures in relationship to thalamocortical circuits generating sleep spindles and frontal lobe nocturnal seizures in relation to gamma frequency activation of midfrontal regions during NREM sleep.

Key Words: Sleep, rhythms, epilepsy.

REFERENCES

1. Kostopoulos G. *Brain Mechanisms Linking Epilepsy to Sleep*. In PA. Schwartzkroin Editor, *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*, Academic Press, 2009.

Sirkadiyen Ritimler ve Leptin Hormonu

Circadian Rhythms and Leptin Hormone

Bülent Gündüz

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bolu, Türkiye
Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, University of Abant İzzet Baysal, Bolu, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 18-19

ÖZET

Mevsimsel hayvanlar yağ dokularında, besin alımında ve enerji metabolizmalarında yıllık sikluslar gösterir. Bu sikluslar melatonin hormonunun diüurnal profilinin oluşmasına ve nöroendokrin yollar üzerinde etkili olmasına neden olan dışsal gün uzunluğu sinyallerindeki değişimler tarafından tetiklenir. Hayvanlar mevsime özel birçok değişik davranış ve fizyolojik adaptasyonlar gösterir. İki tip endojen (içsel) zaman koruyucu mekanizma hayvanların mevsimlere göre adaptasyonunu sağlar; bunlardan biri zamanlayıcı olarak adlandırılan yapıdır ki bu ayların aralıklarını ölçer, diğeri de saat olarak adlandırılır ki bu da yıllık periyodu hesaplar. Burada zaman koruyucu mekanizmalara ait temel prensipleri ve moleküler yapıları tartışmaya çalışacağım; ayrıca bunların güvenilirliğini ve çevresel faktörlerin mevsimlerle olan iş birliğini anlatacağım. İlk başlarda bu 2 saat mekanizmasını birbirinden ayırıp yapılarını açıklamak faydalı olduysa da, karşılaştırmalı hayvan fizyolojisindeki bulgular özellikle leptin salınımında, ortak noktaları işaret etmeye başladı. Beyaz yağ doku hormonu olan leptin mevsimsel hayvanlarda vücut ağırlığı mekanizmalarını düzenler ve dolayısıyla salınımında mevsimsel değişimler gözlenmektedir. Mevsimsel üreyen Suriye hamsterleri labora-

tuvarlarda çok kullanılan bir hayvan modelidir, çünkü; sirkadiyen ritimleri düzenleyen saatin (SCN) enerji metabolizması üzerine, iştahın düzenlenmesine ve şişmanlığın kontrol mekanizmalarını aydınlatma konusunda yapılan çalışmalara kısa zamanda yanıt vermektedir. Yaptığımız bir çalışmada değişik dozlarda verilen leptin hormonu Suriye hamsterlerinde faz kaymalarına neden olmuştur. En büyük kaymanın ise direkt SCN bölgesine yapılan uygulama ile olduğu görülmüştür. SCN ve leptin arasındaki ilişkiler yeni yeni aydınlatılmaya başlanmış olup, sonuçlar obezite açısından umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Fotoperiyod, melatonin, leptin, SCN.

ABSTRACT

Seasonal animals exhibit annual cycles of adiposity, food intake and energy metabolism. These cycles are driven by changes in the external daylength signal, which generates a diurnal melatonin profile and acts on neuroendocrine pathways. Animals have evolved many season-specific behavioural and physiological adaptations that allow

them to both cope with and exploit the cyclic annual environment. Two classes of endogenous annual timekeeping mechanisms enable animals to track, anticipate and prepare for the seasons: A timer that measures an interval of several months and a clock that oscillates with a period of approximately a year. Here, I discuss the basic properties and biological substrates of these timekeeping mechanisms, as well as their reliance on, and encoding of environmental cues to accurately time seasonal events. While the separate classification of interval timers and circannual clocks has elucidated important differences in their underlying properties, comparative physiological investigations, especially those regarding seasonal leptin secretions, hint at the possibility of common substrates. The white adipose tissue hormone leptin reflects overall adiposity in seasonal mammals, and consequently undergoes significant seasonal fluctuations in secretion. The seasonally breeding Syrian hamster is a convenient laboratory model to study the effects of a seasonal time-keeping clock on energy metabolism, appetite regulation and the control of adiposity. We have shown that administration of exogenous leptin in different doses induces significant

phase advance in hamsters kept in constant darkness. The biggest phase advance was observed in intra-SCN infusion and the smallest was in ip injection hamsters.

Key Words: Photoperiodism, melatonin, leptin, SCN.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bartness TJ, Demas GE, Song CK. Seasonal changes in adiposity, the roles of the photoperiod, melatonin and other hormones, and sympathetic nervous system. *Exp Biol Med* 2002;227:363-76.
2. Bronson FH. *Mammalian reproductive biology*. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1989.
3. Stephan FK. The "other" circadian system: food as Zeitgeber. *J Biol Rhythms* 17: 284-292. Broberger C (2005). Brain regulation of food intake and appetite: molecules and Networks. *J Intern Med* 2002;258:301-27.
4. Zucker I, Lee TM, Dark J. The suprachiasmatic nucleus and the annual rhythms of mammals. In: Klein DC, Moore Ry, Reppert M (eds). *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. New York: Oxford University Press, 1991:246-59.

Dazed and Confused: Corticospinal Reorganization Associated with Disuse Atrophy

Brian C. Clark

Director, Institute for Neuromusculoskeletal Research, Asst Professor of Physiology, Department of Biomedical Sciences, Ohio University, College of Osteopathic Medicine, USA

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 20

ABSTRACT

Prolonged reductions in muscle activity and mechanical loading (e.g., bed rest, cast immobilization) result in dramatic reductions in muscle strength and function. We have previously reported that 3-weeks of immobilization results in a decreased ability of the nervous system to maximally activate muscle (1), and that these deficits account for ~50% of the between-person variability in the loss of strength following 4-weeks of lower limb unweighting (2,3). Our most recent work has evaluated the time course of these neural adaptations, and determined specific adaptations in corticospinal properties. This presentation will detail our findings regarding human neuroplasticity associated with disuse. This work utilizes a combination of techniques involving nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation to assess changes in central activation of muscle, along with spinal (H reflex) and corticospinal excitability (i.e., motor-evoked potential amplitude, silent period) and contractile properties of healthy humans undergoing 3-4 weeks of forearm cast immobilization and/or lower limb unweighting. Collectively, this work has indicated that immobilization results in deficits in neural activation of muscle, and illustrate the profound

physiological and functional effect of immobilization on the human nervous system as evidenced by the alterations in corticospinal excitability persisting for over 1 week following cast removal.

Key Words: Immobilization, bed rest, strength.

REFERENCES

1. Clark B, Issac LC, Lane JL, et al. Neuromuscular plasticity during and following 3-weeks of human forearm cast immobilization. *J Appl Physiol* 2008;105:868-78.
2. Clark BC, Fernhall B, Ploutz-Snyder LL. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: I. Skeletal muscle contractile properties and applied ischemia efficacy. *J Appl Physiol* 2006;101:256-63.
3. Clark BC, Manini TM, Bolanowski SJ, et al. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: II. Neurological properties and motor imagery efficacy. *J Appl Physiol* 2006;101:264-72.

Group Creativity and Interdisciplinary Teamwork

Paul B. Paulus

Professor & Dean-College of Science, Professor-Psychology University of Texas at Arlington

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 21

ABSTRACT

It is often assumed that group interaction or teamwork enhances creativity or innovation, especially in cases where the group or team members have diverse expertise, perspectives, or backgrounds. Much research has found that this assumption is often not warranted. Our research in the past 20 years has examined the factors that enhance and inhibit creativity in groups. This has led to the development of a social-cognitive model of group creativity. For groups to excel in the creative process, group members need to have both the capability and motivation to process the shared ideas and information and to combine these in unique ways to develop useful innovations. Most of our research has focused on the idea sharing aspect of group creativity. I will summarize our major findings and their theoretical implications. In particular, I will discuss the relevance of our work for interdisciplinary teamwork. I will also highlight recent efforts by our team to understand the neural underpinnings of the group creative process.

REFERENCES

1. Coskun H, Paulus PB, Brown V, Sherwood JJ. Cognitive stimulation and problem presentation in idea generation groups. *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice*, 2000;4:307-29.
2. Paulus PB. Fostering creativity in groups and teams. In J. Zhou and CE. Shalley (Eds). *The Handbook of Organizational Creativity*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group 2007:159-82.
3. Paulus PB, Brown VR. Toward more creative and innovative group idea generation: A cognitive-social motivational perspective of brainstorming. *Social and Personality Compass*, 1, 10:1111/j.1751-9004.2007.00006.x
4. Paulus PB, Dzindolet M. Social influence, creativity and innovation. *Social Influence* 2008;3:228-47.
5. Paulus PB, Nijstad BA (eds). *Group creativity: Innovation through collaboration*. New York: Oxford University Press, 2003.

Seizures in Developing Brain and CNS Cholinergic Neurotransmission

Caterina Psarropoulou

Department of Biological Applications and Technology, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 22-23

ABSTRACT

Immature brain activity influences the course of its development. For example, extreme patterns of activation or lack of activation may cause aberrations from normal brain maturation that can be experimentally or clinically detected in adult brain. Epilepsy, a brain disorder caused by the propagation of brain waves of highly synchronized excitatory potentials is manifested in infancy or childhood; moreover, certain epileptic syndromes are associated with cognitive deficits in adulthood. Experimental epilepsy models provide the means to study the impact of overly synchronized CNS neuronal activity in brain development, by comparing a variety of functional or anatomical indices in naive versus "epileptic" age-matched animals.

Brain cholinergic receptors are involved in cognitive processes, and changes in their numbers or properties have been detected in dementias. The work of my group focuses on the long term effects of early life seizures. These are provoked by the administration of pentylenetetrazol (PTZ), a GABA_A receptor antagonist at postna-

tal day 20 rat pups, while experiments take place in adult animals. Our findings include the following, (a) we have established that changes in cholinergic (muscarinic) receptors occur, by recording electrophysiological potentials in vitro in rat brain slices; (b) we have investigated the cellular mechanisms of the observed effects; (c) we have tested for differences in the behavior of adult PTZ-conditioned rats by using specific tests such as open field activity, object recognition and "depressive-like behavior". In two of the three axes of our research (b,c), where we also differentiated between male and female conditioned animals, we detected gender associated differences.

We expect that our findings will contribute towards understanding the effects of early life seizures on the basic (cellular) level of adult brain function and also towards linking such changes to behavior. By doing so, we also hope to unravel some of the mechanisms that underlie the activity-dependent immature brain plasticity.

Key Words: Hippocampus, immature brain, muscarinic receptors, electrophysiology.

REFERENCES

1. Psarropoulou C, Dallaire F. Activation of muscarinic receptors during blockade of GABA_A-mediated inhibition induces synchronous epileptiform activity in immature rat hippocampus. *Neuroscience* 1998;82:1067-77.
2. Gruslin E, Descombes S, Psarropoulou C. Epileptiform activity generated by endogenous acetylcholine during blockage of GABAergic inhibition in immature and adult rat hippocampus. *Brain Res* 1999;835:290-7.
3. Meilleur S, Aznavour N, Descarries L, Carmant L, Mamer OA, Psarropoulou C. Pentylentetrazol-induced seizures in immature rats provoke long-term changes in adult hippocampal cholinergic excitability. *Epilepsia* 2003;44:507-17.
4. Potier S, Sénécal J, Chabot JG, Psarropoulou C, Descarries L. A pentylentetrazole-induced generalized seizure in early life enhances the efficacy of muscarinic receptor coupling to G-protein in hippocampus and neocortex of adult rat. *Eur J Neurosci* 2005;21:1828-36.
5. Psarropoulou C. Changes in cholinergic synaptic activity and receptor function associated with seizures and epileptogenesis, Chapter in "Encyclopedia of Basic Epilepsy Research", Edited by PA Schwartzkroin, Elsevier, in press, 2009.

Beyin Yaşlanması

Brain Aging

Şerif Akman

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 24-26

ÖZET

Beyin yaşlanması, nöral plastisitedeki değişiklikler veya bu değişiklikleri etkileyen mekanizmalardaki farklılaşmalardan dolayı duyularda, idrak kabiliyetinde, bellek ve motor kontrolde azalmayla birlikte görülür. Normal yaşlanma sürecinde gerçekleşen fonksiyonel değişiklikler ve bu değişikliklerin selektif bilişsel bozukluklara ve ileri yaşlarda oluşan nöronal plastisiteye nasıl katkıda bulunduğu biyolojinin yoğun çalışılması gereken alanlarından biridir. Postmortem insan beynindeki çalışmalar gösteriyor ki beyin ağırlığında %0.1/yıl gibi küçük bir azalma olmaktadır. Bu azalma 50 yaşından sonra çok daha hızlıdır ve beyin ağırlığındaki bu hızlı azalma beyin beyaz cevherinde difüz ve düzenli fakat gri cevherde bölgesel değişiklikler göstermektedir. Örneğin; frontal ve pariyetal korteks temporal ve oksipital korteksten daha fazla etkilenir. Ağırlıkta olduğu gibi beyin hacim azalması da yaşla (yaklaşık %0.1-0.5/yıl) artmaktadır. İlk başlardaki çalışmalarda, araştırmacılar yaşla esaslı bir nöron kaybının oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ancak son zamanlardaki çalışmalarla yaşla nöron kaybının çok az olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle beyin korteksinde, yaşla nöron boyutu da azalmaktadır. Dendritik spine sayısında yaklaşık %50 düşüş ve dendritik dallanmada anlamlı ölçülerde büzüşme

saptanmıştır. Ayrıca, astrosit ve mikrogliaların sayı ve boyutu yaşla artmaktadır. Bunlar aktive olduklarında bazı durumlarda nöroprotektif olduğu gibi patojenik de olabilir.

Beyin yaşlanmasındaki diğer önemli bir neden de bir organizmanın yaşam süresi boyunca nöronların yüksek enerjiye olan ihtiyaçlarıdır. Nöronların enerjiye olan yüksek ihtiyacı onları yaşlanmaya karşı kolayca duyarlı hale getirir. Nöronların büyük boyutları nedeniyle; çok geniş membran yüzeyleri; molekül ve organellerin hücrenin uzak yerlerine transportu ve impuls iletiminde kullanılan elektrik aktivitesi için gerekli iyon gradiyenti onları yüksek miktarda enerjiye bağımlı yapar. Mitokondride enerji üretiminde görevli elektron transport sisteminde meydana gelen süperoksit iyonunun sızması sonucunda hidroksil radikalleri, peroksinitrit ve hidrojen peroksit gibi yüksek reaktif oksijen türevleri meydana gelmektedir. Bu moleküller proteinleri, yağları ve nükleik asitleri okside ederek beyinde oksidatif hasara sebep olur. Oksidatif stresin belirgin etkisi mitokondride görülebilir, çünkü serbest radikallerin çoğu bu organellerde üretilir. Koruyucu histonların eksikliğinden dolayı özellikle mitokondriyal DNA hasar görebilir. Bu yüzden yaşlanan beyinde, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve kompleks I, II ve mtNOS gibi beyin mitokondriyal enzim

aktivitelerinde azalma görülmektedir. Bu enzimlerin aktiviteleri; nörolojik performans ve yaşam süresi ile pozitif, mitokondriyal yağ ve protein oksidasyon ürünleri ile negatif korelasyona sahiptir. Yaşlanan beyinde mitokondri kalsiyum gradiyenti değişmiştir ve mitokondri depolarizedir. İmpuls iletimi sürecinde bu iyonun konsantrasyonu yükseldiğinden mitokondriyal membranlar sitozolden kalsiyum iyonunu alır. Yaşlanan mitokondri özellikle eksitasyondan sonra olmak üzere kalsiyumu depolayamaz ve bu yüzden sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonu yükselir. Eksitasyon, sağlıklı genç nöronlarda da voltaj bağımlı kalsiyum ve NMDA glutamat reseptör kanallarını açar ve hücre içi kalsiyum seviyelerinde geçici yükselmeye sebep olur. Bu normal yaşlanmada artmıştır. Hücre içi kalsiyum seviyelerindeki yükselme hücrelere zarar veren kalsiyum bağımlı kas-pazları aktif hale getirebilir. Hatta apoptozla hücre ölümüne sebep olabilir. Ancak muhtemelen apoptozun dendritlerle sınırlı kalmasına sebep olur. Yaşlanan beyinde, bozulmuş kalsiyum homeostazi, impuls transmisyonunu ve nörotransmitter salınımını bozamaz, fakat beyni hafif hipoksi gibi stres durumunda kolayca hasarlara açık hale getirir. Yaşlıların çoğu genellikle geçici hipoksik epizodlara sebep olabilen serebrovasküler ve kalp rahatsızlığına sahiptir. Hipoksi, postsinaptik membranlarda NMDA reseptörlerini açan ve sitozolik kalsiyumu yükselten glutamat salınımına sebep olabilir. Apoptoz yaşlanmayla birlikte nöron kaybının sebebi olan nöron ölümünün tek yolu değildir. Ayrıca, özellikle dendritik spine kaybında muhtemelen apoptoz dışındaki diğer nöron ölüm yolları etkili olmaktadır.

Demir ve lipofussin yaşla birlikte beyinde birikir. Yüksek miktarda demir ayrıca oksidatif stresi de artırır. Lipofussin proteinlerin lizozomal parçalanmasından üretilen maddelerden oluşur. Lipofussin birikimi otofaji sisteminin bozukluğuyla ilgilidir. Bu yüzden otofaji beyin yaşlanmasında çok önemlidir.

Yaşlanmayla ilgili diğer bir değişiklik de "advanced glycated end products AGEs"lerin oluşumudur. AGEs nükleik asitler, proteinler, lipidlerin amino grupları ile indirgenmiş şekerler arasında nonenzimatik olarak meydana gelen çapraz bağlanmalarla üretilir. AGEs beyni de içeren farklı dokularda kolayca büyük kütlelere agregre olabilir ve proteozomal protein yıkımın mekanizmasından kaçabilir, sonuçta oksidatif stres oluşumuna neden olur.

Sinaptik fonksiyon ve plastisite, veziküler transport, kalsiyum homeostazi, nörotropin sinyal iletimi, nöronal ubiquitin-proteozom sistemi, mitokondriyal dinamik ve fonksiyonunu içeren pek çok genin ekspresyonu 40 yaşından sonra azalır. Diğer taraftan; protein katlanması, stres cevabı, antioksidan savunma, metal iyon homeostazi ve inflamatuvar yanıtı içeren genlerin ekspresyonunda artış bazı son çalışmalarda gösterilmiştir.

Nörodejeneratif hastalıklarda, mutant ve yanlış katlanmış proteinler, bunların ubiquitin proteozom sistemi tarafından yetersiz yıkılımı sebebiyle hücrelerde birikir. Nörodejenerasyonun moleküler patogeneğinde bu sistemin aktivitesinin kritik bir rolü vardır. Ubiquitin proteozom sisteminin sinapsların devam ettirilmesinde de rolü vardır. Bu sistem göreceli olarak yaşlanan hücrelerde hasar görmüştür. Bu yüzden proteinler agregre olur ve bu agregatlar ubiquitin proteozom sistemine hasar verir, akson transportunu ve sinaps fonksiyonunu bozar.

Kalori kısıtlamasının, mayadan insana kadar çeşitli organizmalarda maksimum yaşam süresini sağladığı biliniyor. Son çalışmalar ayrıca göstermiştir ki kalori kısıtlaması beyin yaşlanmasını geciktiriyor ve yaşla oluşan nörodejeneratif hastalıkların oluşmasını ertelıyor. Kalori kısıtlamasının yararlı etkilerini taklit edecek tedavi girişimlerinin geliştirilebilmesi için, kalori kısıtlanmasının nöroprotektif etkilerinde rol oynayan mekanizmaların aydınlatılması gerekmektedir. Kalorik kısıtlaması BDNF gibi nörotropinler, transkripsiyon faktörleri (FOXO, PPAR), sirtuinler ve nörojenezi artırır. Obezite, fazla kalori alımı, yüksek serum lipid, kolesterol, homosistein düzeyleri ve yüksek kan basıncı metabolik sendroma sebep olur ve serebrovasküler hastalıklar ve Alzheimer için risk faktörleridir.

Egzersiz, poliansature yağ asidi kullanımı, B₁₂ vitamini, folat beyin fonksiyonlarını olumlu etkileyen diğer faktörlerdir.

ABSTRACT

Brain aging is associated with decline in sensation, cognition, memory and motor control due to the changes in neural plasticity or alterations that affect mechanisms of plasticity. Functional alterations that occur during normal aging and how these age associated changes might contribute to the selective cognitive impairments and neuronal plasticity that occur in advanced age is the area of biology that should be intensively studied. Studies of post mortem human brains indicate that there is a small loss of brain weight of about 0.1%/year. This loss is much more rapid after age 50 and more rapid brain weight decrease is diffuse and uniform in cerebral white matter but shows some regional differences in grey matter. For example frontal and parietal cortex more affected than temporal and occipital cortex. Same as weight, brain volume reductions is also increases with age (about 0.1-0.5%/year). In initial studies, The researches reported that substantial neuron loss occurs with age. However recent Works concluded that neuron loss with ageing is very low. Neuron size is also decrease with age, especially in cerebral cortex. Approximately 50% of reduction in spine number and significantly shrinkage of dendritic trees have been determined. The number and size of astrocytes and microglia are also

increase with aging. They can be pathogenic when activated as well as neuroprotective in some conditions.

Another important cause in brain aging is high need of energy of neurones during the life span of an organism. The high energy need of neurones make them vulnerable to aging. Because the big size of neurones, their very large membrane surface, transportation of molecules and organelles to distant parts of the cell and ion gradient necessary for the electric activity required for impulse transmission makes them dependent on high amount of energy. The leakage of superoxide ion radical occurred in electron transport system during the production of energy in mitochondria and lead to generation of highly reactive oxygen species, such as hydroxyl radicals peroxynitrite, hydrogen peroxide. These molecules oxidize proteins, lipids and nucleic acids causing oxidative damage in the brain. The profound effect of oxidant stress can be seen in mitochondria because most of the free radicals is produced in these organelles. Especially mitochondrial DNA can be easily damaged because of the lack of protective histones. Therefore aging brain is associated with the impairment of mitochondrial function and decreased activities of brain mitochondrial enzymes such as complexes I, II and mtNOS. The activities of these enzymes have positive correlation with neurological performance, life span and negative correlation with mitochondrial lipid and protein oxidation products. In aging brain mitochondria calcium gradient across mitochondrial membranes altered and mitochondria are depolarized. Mitochondrial membranes take up calcium ion from the cytosol when concentration of this ion increased during impulse transmission. Aging mitochondria failed to store calcium and therefore the concentration of calcium in the cytosol is increased, particularly after excitation. Excitation opens voltage-dependent calcium and N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor channels and leads to a transient rise in intracellular calcium levels, even in healthy young neurons. This is increased in normal ageing. Elevated levels of intracellular calcium can activate calcium-activated caspases, damage the cells. Even cause cell death by apoptosis. However it possibly cause apoptosis limited to dendrites. In the ageing brain, disrupted calcium homeostasis can not disturb impulse transmission and neurotransmitter release, but renders the brain very vulnerable to damage if there is a stressful condition like mild hypoxia. Most of elderly usually have cerebrovascular and heart disease which can cause transient hypoxic episodes. Hypoxia can lead to release of glutamate which open NMDA receptors on post synaptic membranes and increase cytosolic calcium. Apoptosis isn't the only mode of neurone death responsible for the loss of neurone with aging. Other mode of neurone death is also effective especially in dendritic spine loss.

Iron and lipofuscin are accumulated in the brain with age. Increased amount of iron can also give rise to oxidative stress. Lipofuscin is consist of substances that produced from lysosomal degradation of proteins. Lipofuscin accumulation is related to failure of autophagol system. Therefore autophagy is very important in brain aging.

Another change with with aging is production of advanced glycation end-products (AGEs). AGEs are product of cross-links non-enzymatically generated between amino groups of nucleic acids, proteins, lipids and reducing sugars. AGEs can be easily aggregate into big masses in different tissues including brain and escape from proteosomal protein degrading machinery leading to generation of oxidant stress.

Expression of many genes involved in synaptic function and plasticity, vesicular transport, calcium homeostasis, neurotrophin signaling, neuronal ubiquitin-proteasome system, mitochondrial dynamic and function were reduced after 40 years old. On the other hand , expression of the genes involved in protein folding, stress response, antioxidant defence, metal ion homeostasis and inflammatory response was shown to be increased in some recent gene expression studies.

In neurodegenerative diseases, mutant and misfolded proteins accumulate in the cells because of insufficient degradation of them by ubiquitin proteasome system. The activity of this system has a crucial role in the molecular mechanism involved in pathology of neurodegeneration. Ubiquitin proteasome system has also a role in the maintenance of synapses. This system is relatively disrupted in aging cell. Therefore proteins aggregate and this aggregates further disrupt this system and affect the axonal transport and the function of synapses.

Caloric restriction is known to extend maximum lifespan in several organisms from yeast to human. Recent studies also showed that caloric restriction delay brain aging and retard neurodegenerative diseases with aging. Molecular mechanisms involved in neuroprotective effect of caloric restriction should be investigated due to therapeutic interventions aimed at mimicking the beneficial effect of caloric restriction. Caloric restriction increase neurotrophins, such as BDNF, transcription factors (FOXO, PPAR), sirtuins and neurogenesis. Obesity, excess calorie intake, increased serum lipid, cholesterol, homocysteine levels and high blood pressure lead to metabolic syndrome and are risk factors for the cerebrovascular and Alzheimer's diseases.

Exercise, usage of polyunsaturated fatty acids, vitamin B₁₂, folate are other factors that positively effects brain functions.

Postür ve Yürümenin Fizyolojisi

Physiology of Posture and Gait

Yakup Sarıca

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 27-28

ÖZET

Hareket etmek (lokosyon) hayvanlarda canlılığın en önemli davranışlarından biridir ve paleozoik evreden bu yana evrimleşen canlılarda gözlenmektedir. Yürümek, beden kütlelerinin basitçe bir yer değiştirmesi değildir; bilinçli bir davranış ile "bir yerden bir yere gitmek"tir. Böylesi bir "amaç"lı davranış için serebral korteksten kol ve bacak/ayak kaslarına kadar bir dizi organ ve sistem iyi organize edilmiş ve uyumlu işlev gösterir.

Yürümenin en alt birimi miyotatik refleksi arkı olup gelme reseptörü olarak grup Ia lifleri ile sağlanır. Yürüme esnasında aynı ekstremitede iki miyotatik ünit antagonistik olarak çalışır. Kontralateral identik kaslarda da agonist-antagonistik mekanizma işlev görür. Böylece bir bacak adımlamanın salınım fazını yaşarken diğer bacak basma fazını sürdürülebilmektedir. Segmental aferent ve eferentlerden oluşan miyotatik refleksi arkı, yine omurilik düzeyinde bir sentral patern jeneratöre sahiptir. Bu işlev yürüme hareketlerinin ardışık sürdürülmesini sağlar ve insanda da gösterilmiştir. Tek bacağın bu şekilde ritmik hareketleri "yarım merkez" kavramıyla açıklanmıştır. Bu şekilde, bir bacağın fleksörü ile diğer bacağın aynı segmentteki ekstensörü -senkronize bir şekilde- aktive olmaktadır (co-acti-

vation). Spinal patern jeneratör düzeltici işlevlere de sahiptir. Yürümede denge ve postüral adaptasyon ile ilgili serebellar ve vestibüler sistemlerden gelen inisi etkiler de çok önemlidir.

Deneyisel olarak ön bacak aferentlerinin arka bacak motor nöronlarıyla ve arka bacak aferentlerinin de ön bacak eferentleriyle doğrudan ve oligosinaptik bir bağlantı içinde olduğu gösterilmiştir. Bu kısa intraspinal bağlantı sistemi insanda da gösterilmiştir. Biped yürüme halindeki insanda da yürüme esnasında kol ve bacaklarda çapraz koaktivasyon (sol bacağın fleksiyonu esnasında sağ kolun fleksiyonunun sağlanması gibi) oluşmaktadır.

Miyotatik refleksi arkı ve sentral (spinal) patern jeneratörün fizyolojik yürüme sağlamada yetersiz kaldığı bilinmektedir. Süperior kollikulusun altından kesi yapıldığında yürüme bandı üzerinde hayvanlar yürüyebilmekte hatta koşabilmektedirler (Hinsey ve ark. 1930). 3 mm daha aşağıdan kesi yapıldığında ise bu yetenek ortadan kalkmaktadır. Mamillotalamik bölgenin elektriksel uyarımları ile yürüme gösterilmiştir. Mezensefalonda yapılan uyarımlarla da yürüme oluşturulabilmektedir. Bu alandaki hücrelerin pedunculopontin nükleus içindeki nöronlarla kolinerjik bağlantılar göstermiş olması önemlidir. Bu hücrelerin eferentleri

ise BSRF içinde özellikle nucleus retikularis magnocellularis ve gigantocellularis'e ulaşmakta ve burada yoğun bir şekilde retikülospinal yollar ile ventral omurilikte ilgili segmentlere ulaşmaktadır. Bu sistem sadece ritm yaratıcı değildir; yürümede gereken kuvveti de yönlendirir. Nitekim, bu hücrelerdeki boşalımların yürüme fazları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serebellum eferentleri de bu sistem üzerinde etkindir. Piramidal hücreler spinal pattern generatörde siklusu etkilemekte ve ritmi modüle edebilmektedir. Ancak, piramidektomize hayvanlarda kısa bir süre sonra yürümenin yeniden kazanıldığı gösterilmiştir. Bu gözlem ise yürümenin kortikal düzeyde piramidal sistem dışındaki diğer motor hücreler tarafından da kontrol edildiğini göstermektedir. Piramidal hücrelerin becerili yürümede rolü olduğu bilinmektedir. Sensoryel korteksin de bu beceride rolü olduğu bilinmektedir. Bu şekilde korteksin bilinçli korrektif davranışları ve yürümenin modunu belirlediği anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lokomasyon, postür, spinal pattern jeneratör, yürüme.

ABSTRACT

Locomotion is a complex behaviour and, seen in animals since paleozoic ages. Gait is, however, not a simple transfer of the body mass; conversely, it is a conscious and purposeful behaviour as "going to somewhere from another". A well-organized anatomo-physiological system(s) from cerebral cortex to the leg muscles is established for this purpose.

The lowest unit of stepping is myotatic reflex which is mediated by group-I fibers. Flexors and extensors in the same and contralateral legs innervated reciprocally contract or relax during stepping; so, one of the legs moves in swing phase while the contralateral one stances. The cyclic phase of stepping is organized by central pattern generator (CPG) within the lumbosacral spinal cord. The presence of CPG in humans has been demonstrated by clinical and electrophysiological studies. The cyclic pattern of leg movements in one extremity is explained by "half center" hypothesis. CPG, furthermore, has corrective control of

stepping. Descending cerebellar and vestibular influences on the organisation of posture and gait have also great importance.

Direct, oligosynaptic circuits between the afferents and efferents of fore-and hindlimbs of animals have been demonstrated. This short interlimb assembly has been shown in humans as well. Crossed co-activation of leg and arm muscles in humans, walking bipedally in erect posture, is coordinated by this anatomo-functional organisation.

It is obvious that neither CPG nor myotatic reflex unit can simply and uniquely make possible normal gait although experimental animals could walk and run on the treadmill even when transected at the level caudal to superior colliculus. If a second transection at the level 3 mm more caudal was made the animals can not walk any more. Electrical stimulation of this mamillothalamic area, called as subthalamic locomotor area, produce walking movements in animals. Similarly, electrical stimulation of some mesencephalic neurons (mesencephalic locomotor region) that have synaptic relations to those located in pedunculopontin nucleus of which efferents involve the descending influences of reticulospinal tract via the nucleus reticularis magnocellularis and gigantocellularis provides stepping in experimental animals. This system affects motor performance, rather than cycling of stepping movements. Cerebellar efferents have also been considered in this performance. On the other hand, pyramidal cortical cells take over the control on CPG and regulates the rhythm and cycle of the stepping although reorganisation of stepping and gait has been observed after removal of pyramidal cortex (pyramidectomized animals). These observations suggest that cortical control of gait is provided not only by the pyramidal system but also by some other neuronal systems such as those located at the primary sensory cortex and prefrontal cortex.

Key Words: Locomotion, posture, central (spinal) pattern generator, gait.

Yapay ve Biyolojik Nöron Ağlarında Bilginin Temsili

Knowledge Representation in Artificial and Biological Neural Networks

Soli Sorias

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Ege, İzmir, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 29-30

ÖZET

Psikolojinin en önemli araştırma konusu zihinsel faaliyetin nasıl meydana geldiğini ve bilginin beyinde nasıl temsil edildiğini anlamaktır. Bu konu yüzyıllarca bilim insanlarının ilgisini çekmiş ve buna bir cevap bulmaya çalışmışlardır. Zihinsel faaliyetin, beynin çalışmasının ürünü olduğu bilinmekle birlikte, beynin bunu nasıl olup da gerçekleştirdiği yakın zamana kadar bir bilmece olarak kalmıştır.

Yapay nöron ağları, birbirlerine çok sayıda sinaps ile bağlı ve bu sinapslar aracılığıyla birbirlerine uyarıcı ya da bastırıcı sinyaller gönderen bir grup nöronun bilgiyi nasıl işlediğini (nasıl kompütasyon yaptığını) araştıran bir çalışma alanıdır. Bu konunun temelleri, 50 yıl kadar önce, bilişsel fonksiyonların nöronal aktiviteye nasıl dayandırılabilceği üzerine kafa yoran 2 araştırmacı olan McCulloch ve Pitts tarafından atılmıştır. Bu çalışmacılar, özel bir yapıya sahip ve basit yapay nöronlardan oluşan bir ağın, bütün mantıksal ifadeleri temsil edebileceğini, yani -kuramsal olarak- genel amaçlı bir bilgisayar gibi davranabileceğini göstermişlerdir. Yapay nöron ağları, biyolojik ağların bilgisayarda yaratılan basitleştirilmiş modelleri olup,

1. Bilgiyi depolayabilirler ve çağrışimsal bellek gibi görev görebilirler.

2. Yeni şeyler öğrenebilme yeteneğine sahiptirler ve bunun için eğitilebilirler.

3. Yapay nöron ağları hataya son derece dayanıklıdır. Nöron ya da sinapslarının küçük bir kısmı yok edilse bile, bir miktar performans kaybı ile çalışmaya devam edebilirler.

Bu konferansta yapay nöron ağları giriş düzeyinde ele alınarak tanıtılacaktır. Değişik örneklerle, ağların bilgiyi nasıl kodladıkları ve kodlamadaki değişikliğin ağın işlevini nasıl değiştirdiği üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yapay nöron ağları, zihin-beden sorunu.

ABSTRACT

Psychology's most important research problem is the mind-body problem, that is to understand the way the mind is related to the body. Though it's known that mental activity is the result of the working of the brain, the

way the brain accomplish this task still remains a mystery. Artificial Neural Networks (ANN) is a relatively new branch of the cognitive sciences, which claims to have an answer to that mystery. ANN's are mathematical models of biological neurons which consist of a group of processing units with a large number of interconnections and send each other excitatory or inhibitory signals. The field is started in 1943 by McCulloch and Pitts, in an effort to understand how mental processes arise in the brain. They showed that any finite logical expression could be implemented by an appropriate net of simplified artificial neurons. That is they can act (in theory) as general purpose computers.

ANN's have interesting properties which resembles the human brain:

1. They can store knowledge and act as associative memories. Information is represented in the strength (the ability of a synapse to transmit its incoming signal) of their synapses.

2. ANN's are capable of learning and can be trained. They can generalize, learn characteristics of a category by seeing only a small number of specific examples.

3. ANN's are highly fault tolerant. They can continue working, only with a slight deterioration of performance, even after a small number of its neurons and/or synapses are removed. The loss in the performance parallels the number of the neurons removed. This property is highly reminiscent of the clinical picture seen in degenerative dementias like Alzheimer's disease.

Key Words: Artificial neural networks, mind-body problem.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 1943;5:115-33.
2. Basak J, Pal SK. PsyCOP-A psychologically motivated connectivist system for object perception. *IEEE Transactions on Neural Networks* 1995;6:1337-54.
3. Fukushima K. Neocognitron: A hierarchical neural network capable of visual pattern recognition. *Neural Networks* 1988;1:119-30.
4. Rumelhart DE, Hinton GE, McClelland JL. A general framework for parallel Distributed Processing. In: Rumelhart DE, McClelland JL, the PDP Research Group (eds). *Parallel Distributed Processing*. Vol. 1. Cambridge: A Bradford Book, 1986:45-76.
5. Rumelhart DE, McClelland JL, Williams RJ. Learning Representations by Back-Propagating Errors. *Nature* 1986;323:533-6.

Cellular and Network Substrates of Exaggerated Beta Oscillations (13-30 Hz) in the Subthalamic Nucleus-Globus Pallidus Network in Parkinsonism

Nicolas Mallet

MRC Anatomical Neuropharmacology Unit, University of Oxford, Oxford, UK

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 35-36

ABSTRACT

Inappropriately synchronized beta oscillations (13-30 Hz) in the subthalamic nucleus (STN) accompany movement difficulties in people with Parkinson's disease (PD) (1). The mechanisms underlying these exaggerated beta oscillations are unknown, but the network formed by reciprocally-connected neurons of the STN and external globus pallidus (GP) is one candidate pacemaker (2). Guided by clinical findings, we have established that beta oscillations are also inappropriately exaggerated in the 6-hydroxydopamine- (6-OHDA) lesioned rat model of PD (3). Here, we recorded neuronal network activity in control and 6-OHDA-lesioned rats to elucidate the roles of the GP in generating exaggerated beta oscillations in the basal ganglia, and particularly the STN.

Oscillatory activity in the GP was excessively and selectively synchronized at beta frequencies after chronic dopamine loss. Exaggerated beta oscillations were expressed by single neurons, small neuronal ensembles, and in local field potentials. Excessive beta-frequency synchronization of GP activity was accompanied by dec-

reased firing rate and regularity at the single-neuron level. Importantly, in Parkinsonian animals, two main types of GP neuron were identified according to their distinct and inversely-related firing rates and patterns. Moreover, GP neurons of the same type tended to fire together, with small phase differences, whereas different types of neuron tended not to do so. This functional dichotomy in temporal coupling persisted across extreme brain states, suggesting that maladaptive interactions are dominated by hardwiring. Finally, the precisely-timed discharges of GP and STN neurons indicated that rhythmic sequences of recurrent excitation and inhibition in the STN-GP network, and lateral inhibition between GP neurons, could actively support abnormal beta oscillations. We propose that GP neurons, by virtue of their spatiotemporal synchronization, widespread axon collaterals and feed-back/feed-forward mechanisms, are well placed to orchestrate and propagate exaggerated beta oscillations throughout the entire basal ganglia in PD.

Key Words: Basal ganglia, oscillations, Parkinson's disease.

REFERENCES

1. Brown P. Bad oscillations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:27-30.
2. Plenz D, Kitai ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 1999;400:677-82.
3. Mallet N, Pogosyan A, Sharott A, Csicsvari J, Bolam JP, Brown P, et al. Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J Neurosci* 2008;28:4795-806.

Periferik Sinir Yaralanmalarında İyileşme ve İyileştirici Etmenler

Nerve Regeneration in Peripheral Nerve Injuries and Regenerative Factors

Kaan Gideroğlu

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi ve Rekonstrüksiyon Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye
Department of Plastic Surgery and Reconstruction, Faculty of İzzet Baysal Medicine, University of Abant İzzet Baysal, Bolu, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 37-38

ÖZET

Bir periferik sinir yaralandığında, lezyon alanında pek çok değişlik ortaya çıkar. Bu değişim Wallerian dejenerasyon olarak adlandırılır ve yaralanmanın uzağındaki sinir bölümünde meydana gelen dejenerasyon işlemidir. Bu işlem, yaralanmanın etkeni ne olursa olsun başarılı bir rejenerasyon ve fonksiyonel sonuç için temel basamaktır. Yaralanmış bir nöronda, hücresel yaralanma ve stresin ortaya çıkardığı sinyaller, transkripsiyon faktörlerinin, adezyon moleküllerinin, büyüme ile ilişkili proteinlerin ve aksonal uzama için gerekli olan yapı taşlarının üretimini uyarır. Bu nöral yanıt aynı zamanda, büyüme faktörlerinin, sitokinlerin, nöropeptidlerin ve sinir çevresindeki nöron dışı hücrelerin uyarılmasını sağlayan hücresel haberçilerin salınımıyla da ilişkilidir. Fonksiyonel rejenerasyonun başarısı, yaralanmanın boyutu, yerleşim yeri ve kişinin yaşı gibi etkenlerin yanı sıra yukarıda bahsedilen moleküler mekanizmalarla da doğrudan ilişkilidir. Bu bölümde, periferik sinir rejenerasyonunda başarılı bir sonuç için önemli bir dayanak noktası olan moleküler ve hücresel değişliklerin tarif edilmesinin yanı sıra, sinir rejenerasyonu üzerine pozitif katkısı olan iyileştirici etmenler tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Periferik sinir, sinir rejenerasyonu, moleküler mekanizma, nörotrofik büyüme faktörleri.

ABSTRACT

When a peripheral nerve injury occurs, massive changes take place at the lesion site. These changes are termed Wallerian degeneration, which is a process involving degeneration of a nerve segment distal to lesion, and which is essential for successful regeneration and functional recovery to occur independent from the etiology. In the injured neuron, the rapid arrival of signals that contribute to cellular injury and stress is followed by the induction of transcription factors, adhesion molecules, growth-associated proteins and structural components needed for axonal elongation. This neuronal response is also associated with the expression of growth factors, cytokines, neuropeptides and other secreted molecules involved in cell to cell communication, which may be involved in the activation of neighbouring nonneuronal cells around the cell body of the injured neuron and in the distal nerve fibre. The success of functional regeneration depends a number of factors including size and location of the in-

jury, age of the individual as well as aforementioned molecular mechanisms. In this part, the molecular and cellular changes that are pivotal in producing a successful regenerative response will be described and molecules which have regenerative properties will be discussed.

Key Words: Peripheral nevre, nerve regeneration, molecular mechanism, neurotrophic growth factors.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Makwana M, Raivich G . *Molecular Mechanisms in successful peripheral regeneration. FEBS Journal 2005;272:2628-38.*
2. Pfister LA, Papaloizos N, Merkle HP, Gander B. *Nerve conduits and growth factor delivery in peripheral nerve repair. J Peripher Nerv Syst 2007;12:65-82.*
3. Sanders VM, Jones KJ. *Role of immunity in recovery from a peripheral nerve injury. J Neuroimmune Pharmacol 2006;1:11-9.*

Periferik Sinir Sorunlarında Somatosensöriyal Değerlendirme ve Duyu Eğitimi

Somatosensory Testing and Rehabilitation in Peripheral Nerve Problems

Fuat Yüksel

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Haydarpaşa Education and Research Hospital,
Gulhane Military Medical Academy, İstanbul, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 39-40

ÖZET

Merkezi sinir sistemi ile duyu ya da motor son organlar arasındaki bağlantıyı sağlayan periferik sinir sistemi farklı iyileşme paterni gösteren bir sistemdir. Bu sistemde iletim aksoplazmik transportla ve elektrik iletisinin zar üzerinde ilerlemesiyle olur. Miyelinli liflerde bu ileti ranviyer boğumları arasında atlama tarzında hızlı olmaktadır. Miyelin kalınlığı arttıkça ileti de hızlanmaktadır.

Periferik sinir lifleri miyelinli, ince miyelinli ve miyelin-siz olarak 3'e ayrılır. Miyelinli lifler alfadan deltaya, kalınlığına göre değişen alt grupları içerir. Delta ve miyelin-siz grup lifleri ağrı ve ısı gibi ilkel duyu alır. Bası sendromlarında ilk ve kolayca etkilenen ve ilk iyileşen bu liflerdir. O nedenle bu sorunların değerlendirmesinde çok önem arz etmez. Motor fonksiyondan sorumlu alfa lifleri ise çok geç etkilenir. Periferik sinir sisteminde en önemli değerlendirme parametresi reseptörlerde sonlanan özelleşmiş duyudan sorumlu beta lifleridir. Beta lifleri de ikiye ayrılır. Yavaş ve hızlı adapte olan lifler. Yavaş olanlar sabit dokunma yani bası duyunu alırken, hızlı olanlar hareket ve vibrasyonu algılar. Bunların her birinin değerlendirme yöntemleri farklıdır.

Duyu değerlendirmesinde 2 farklı parametre, innervasyon eşiği ve yoğunluğu ayrı değerlendirilmelidir. Bir periferik sinir sorununda önce innervasyon eşiği değişir. Yani sinir lif sayısı aynıdır, ancak liflerin fonksiyonu bozulmuştur. Bu konuda hastanın şikayetleri ya ara sıra gelir ya da provakatif testlerle ortaya çıkarılır. Bir süre sonra ek olarak sinir lif sayısında da azalma olur ve şikayetler kalıcı hale gelir ve uzvun fonksiyonu bozulur. Bu sorunları değerlendiren testlerin hangi parametreyi değerlendirdiği önemlidir. Çünkü eşik değişikliklerini test edenler hekimi erken uyarır.

Innervasyon eşiğini değerlendirmek için bası filamanlar ve PSSD cihazı ile hareketli olanlar da vibrasyon yapan cihaz veya PSSD ile test edilir. Innervasyon yoğunluğu ise 2 nokta ayırımı ile değerlendirilir. Nörofizyolojik lifler sadece kalın miyelinli lifler hakkında bilgi verdiği için sadece geç dönemde bulgu verir ve yalancı negatif sonuçları yüksektir.

Periferik sinir sorunlarında erken tanı önemli olduğundan güvenilir bir yöntemle innervasyon eşiğinin değerlendirilmesi gerekir. Bunun için en ideal cihaz PSSD'dir.

Anahtar Kelimeler: Duyu, PSSD, nöropati.

ABSTRACT

Peripheral nerve system, connecting the central nervous system to motor or sensory end organs, has different healing pattern. The transport via this system is through axoplasmic and electrically through the axolemma. In myelinated fibers, this conduction happens saltatory through the ranvier nodes. If the myelin is thicker, the speed of impulse conduction increases.

Periphreal nerve fibers can be myelinated, thinly myelinated or unmyelinated. Myelinated ones have subgroups from alpha to delta. Delta and unmyelinated fibers are responsible for the primitive sensations, pain and temperature. In problems, those are the first to be effected and heal. Alpha fibers of motor function is the last. So, the most important evaluation parameter of the system is belong to the beta fibers, responsible for the specialized touch sensation based on receptor system. Beta fibers are either slowly or quickly adapting fibers. Slow ones feel the pressure and the other feels the movement and vibration. Either function has its individual testing procedures.

Innervation threshold and density are the two separate parameters to be evaluated separately. The threshold level is the first one to be effected in problems. That means the fibers all are alive but their function deteriorate. In that period, the complaints of the patient are tempo-

rary and appear by provocative tests. If the problems continue, fibers begin to die and density decreases. The complaints become persistent and the function of the extremity deteriorates. It is important which parameter the test is evaluating The ones evaluating the threshold levels warn the physicians early.

Innervation threshold can be tested by monofilaments and PSSD (pressure specified sensory device) for the pressure and by the tuning forks and PSSD for the movement. Innervation density can be tested by two point discrimination. Neurophysiologic tests only evaluate the thicker myelinated fibers and warn the physicians in the late period, and have very high false negative results.

Testing the innervation threshold level is important because of early diagnosis of the peripheral nerve problems. PSSD is the ideal device for that purpose.

Key Words: Sensory, PSSD, neuropathy.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Dellon AL. *Somatosensory testing and rehabilitation. Institute for Peripheral Nevre Surgery. Baltimore, 2000.*
2. Dellon AL. *Nerve entrapment syndromes. In: Mathes SJ, Hentz RH (eds). Plastic Surgery. Philadelphia: Elsevier Inc, 2006.*

Brakiyal Pleksus Onarımında Güncel Yaklaşım

Atakan Aydın

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik, Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Plastic, Aesthetic and Reconstructive Surgery, Faculty of Istanbul Medicine, University of Istanbul, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 41

ÖZET

Travmatik brakiyal pleksus tedavisinde mikrocerrahi tekniğin gelişmesi ve ameliyat mikroskobunun yaygın olarak kullanılmaya başlaması, elektrofizyoloji, bilgisayarlı tomografi tarama, miyelografi gibi yardımcı teşhis araçlarının kullanılması ile cerrahi onarım tekrar gündeme gelmiştir. Günümüzde trafik ve iş kazaları, ateşli silahla yaralanmalar paralizilerin sık sebeplerindendir.

Acil cerrahi ünitelerine genellikle multitravma nedeniyle kabul edilen bu hastaların tedavisinde ilk planda hayatı tehdit eden durumlarına öncelik verilir. Genel yaklaşım bu hastaların medikal durumları stabilize oluncaya kadar sedatize edilmesi olduğundan, daha sonraları parolitik üst ekstremité fark edilir. Acil ünitesinde durum fark edilir edilmez bu konuda uzman bir ekibin yer alması sağlanmalıdır.

Bu hasta popülasyonunda yaralanmaya eşlik eden künt kafa travmaları, hemopnömotoraks, kosta fraktürü, subklavyende ya da boyunda vasküler yaralanmalar, omuz dislokasyonu, klavikula-omuz ve uzun kemiklerin fraktürü izlenebilir.

1999-2008 yılları arasında 98 (8-43 yaş) hastaya eksplorasyon ve sinir onarımı operasyonları yapılmıştır.

Olgulardan 35'i infraklaviküler, 63'ü supraklaviküler yaralanmadır. Takip süresi 53 aydır (8-93 ay). Yetmiş üç sinire nöroliz, 66 intrapleksal nörotizasyon (23 muskükökütan, 17 medyan, 3 aksiller, 7 radyal, 2 posterior kord, 1'er süpraskapular, üst trunkus posterior bölümü, üst trunkus anterior bölümü ve orta trunkus) yapılmıştır. Otuz yedi sinire ekstrapleksal nörotizasyon (6 nXI'den suprasapular, 3 interkostal sinirden muskükökütan sinir, 2 interkostal sinirden aksiller sinir, 2 servikal pleksustan medyan sinir, 4 frenik sinirden posterior kord, aksiller sinir ve fonksiyonel kas transferi nörotizasyonları) yapılmıştır. Doksan derece yakın kol abduksiyonu; eli ağıza götürecektir şekilde dirsek fleksiyonu, stabil bir el bileği ve duyusu olan kavrama yapabilen bir el fonksiyonu başarılı olarak kabul edilmiştir.

Sekonder cerrahi olarak, el bileği artrodezi, omuza abduksiyon kas transferi, dirsek için fleksör tendoplasti, parmak fleksiyonu/ekstansiyonu için muhtelif tendon transferleri uygulanmıştır. Sonuçların kötü olması nedeniyle çoğu doktorun uzak durmayı tercih ettiği bu hastalara erken dönemde sinir onarımı ile sınırlı da olsa üst ekstremité fonksiyonu kazandırılabilir ve sinir rejenerasyonunun optimal olduğu yaralanmadan sonraki 3-12 ay içinde tercihan ilk 6 ay içinde sinir onarımı şansı tanınmalıdır.

Periferik Sinir Yaralanmalarında Deneysel Hayvan Modelleri

Experimental Animal Models for Peripheral Nerve Injuries

Yiğit Özer Tiftikcioğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine, University of Ege, İzmir, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 42-43

ÖZET

Periferik sinir yaralanmaları tarih boyunca değişik branşlardan hekimleri uğraştıran önemli bir konu olmuştur. Mikrocerrahinin gelişmesiyle birlikte travmatik, onkolojik ya da iyatrojenik sebeplerle bozulan sinir bütünlüğünün cerrahi onarımı rutin bir uygulama haline gelmiştir. Ancak periferik sinir onarımlarında henüz istenilen düzeye ulaşamamıştır. Cerrahi ve medikal tedavinin daha ileri düzeye çıkarılması ancak güvenilir, ölçülebilir ve tekrarlanabilir deneysel araştırma modellerinin kullanımı ve bu modellerin daha da geliştirilmesiyle mümkün olabilir.

Uç uca sinir onarımlarında büyük başarı elde edilmesi ve onarım prensipleri büyük ölçüde genel kabul görmüş olmasına rağmen hala araştırılması gereken tartışmalı konular mevcuttur. Uç yan sinir onarım teknikleri ve sinir greftleri yerine kullanılan sentetik ve organik kondüitler konusunda bir konsensüs yoktur ve yoğun araştırmalara gerek vardır.

Literatür incelendiğinde bu amaçla en sık sıçan siyatik sinir modelinin kullanıldığını görüyoruz. Sıçan kolay bulunabilirliği ve bakım kolaylığı açısından son derece uygun bir denektir. Siyatik sinir insandakine benzer anatomik lo-

kalizasyonda olup posterior uyluk yaklaşımı ile kolaylıkla ulaşılabilir. Sinir yapılacak çalışmaya uygun şekilde hasarlandıktan ya da kesildikten sonra mikrocerrahi teknikle onarımı mümkündür. Bu model sinir greftlemesi çalışmalarları için de uygundur. Yapılacak çalışmanın sonuçlarını etkilemeyecek ise karşı tarafta da çalışılabilir ya da karşı bacak kontrol olarak kullanılabilir.

Yapılan onarımın başarısı ve sinir fonksiyonlarının geri dönüşü çeşitli şekillerde değerlendirilebilir. Anestezi altında elektrofizyolojik testler yapılması mümkündür. Bu şekilde iyileşme süreci takip edilerek kuantifiye edilebilir. Sık kullanılan bir yöntem de mikroskop altında sinir kesitinin morfometrik analizidir. Bu yöntem nispeten subjektif ve gözlemci hatasına açık bir yöntem olmasına rağmen çeşitli metotlar kullanılarak kuantifiye ve standardize edilebilir. Çalışma süresince ya da sonunda alınan sinir biyopsileri çeşitli yöntemlerle boyanarak ışık ya da elektron mikroskobu ile incelenebilir.

Sıçanlardaki fonksiyonel sonucu değerlendirmenin önemli bir yolu da yürüme analizidir. Yürüme analizi için gerekli düzeneğin kurulması ve değerlendirilmesi zorluklar içerse de klinik sonuçlarla paralellik kurulması açısından çok kıymetlidir.

Sinir çalışmalarında sıçan dışında diğer memeliler de kullanılmıştır, ancak her modelin kendine has zaafı mevcuttur. Bugüne kadar öne sürülen deneysel modeller ideal olmaktan uzaktır. Bu modeller üzerindeki çalışmalar yoğunlaştırılarak, geliştirilmeleri son derece önemlidir. İdeal deneysel modellerin oluşturulması ve standardizasyonu yeni ve etkili onarım yöntemlerinin ortaya çıkması için bir ön koşuldur.

ABSTRACT

Peripheral nerve injuries have been an important challenge for physicians from a variety of specialties. The repair of the damaged nerves due to oncologic, traumatic or iatrogenic causes has become routine practice with the advent of microsurgery. However, the success of peripheral nerve repair is not always satisfactory. Development of better surgical techniques, materials and medication is only possible with development of reliable, objective and reproducible experimental models.

Although there is huge success with end to end nerve repair and general principles are somewhat established, there are plenty of controversial issues that asks for further research.

The rat sciatic nerve model seems to be the most common in the literature. Rat is an ideal laboratory animal as it is easy to obtain and easy to maintain. The rat sciatic nerve is in a similar anatomic location with the human sci-

atic nerve. It is easy to expose the nerve via a posterior thigh incision. The nerve may be microsurgically repaired after transection or other type of injury. This model is also very useful for nerve grafting studies. The contralateral side may also be used if it does not interfere with the results or the contralateral side may be used as control.

The success of the repair and return of nerve functions may be assessed with a variety of methods. Electrophysiologic tests may be carried out under anesthesia for monitoring and quantification of the healing process. Another common method is the morphometric analysis of the nerve section under the microscope. Although this method is subjective and open to observer bias it may be quantified and standardized using different approaches. Nerve biopsies may be obtained throughout or at the end of the study to be stained and studied under light or electron microscope.

Gait analysis may be performed to assess the functional results of nerve repair. Although it is not easy to set up and to perform such complicated analysis, the results are of great value as they are predictive of the clinical results in vivo.

Mammals other than rats are also used for peripheral nerve repair. However all models have unique disadvantages. It is important to improve these models. The advent of new and improved repair techniques is only possible with implementation of ideal and standard experimental animal models.

Nöronal Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri: Yeni Tedavi Hedefleri

Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: New Treatment Targets

Vahide Savcı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Uludag, Bursa, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 44-45

ÖZET

Nöronal nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR), periferik ve merkezi sinir sisteminde yerleşik, ligand-kapılı iyon kanallarıdır. Bu reseptörler 5 subünitten oluşur. Günümüzde, her biri farklı genler tarafından kodlanan, 9 alfa ($\alpha 2$ - $\alpha 10$), 3 beta ($\beta 2$ - $\beta 4$) subüniti tanımlanmıştır. Heteromerik yapılı bir nikotinik reseptör, birden fazla sayıda $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$ veya $\alpha 6$ subünitleriyle $\beta 2$ ve $\beta 4$ subünitlerinin kombinasyonundan oluşur. $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$ ve $\alpha 10$ subünitleri ise homomerik reseptörler oluşturabilmektedir. Bu nAChR subunit kombinasyonlarının çeşitli ligandlara afinitelerinin farklı olduğu, katyon geçirgenliklerinin ve desensitizasyon oranlarının çeşitlilik gösterdiği ve dolayısıyla farklı fizyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (1). Ayrıca, bu farklı kombinasyonlardan oluşan nAChR'nin merkezi sinir sistemindeki dağılımları da farklıdır ve en sık rastlanan kombinasyon $\alpha 4/\beta 2$ ve $\alpha 7$ tipi reseptörlerdir. $\alpha 4/\beta 2$ tipi reseptörler tüm sinir sisteminde bulunurken, $\alpha 7$ subunit mRNA'sı daha çok serebral korteksin belirli tabakalarında, hipotalamusta, hipokampusta ve bazı beyin sapı çekirdeklerinde yer alır. Diğer subünitleri içeren nAChR'i daha az sıklıkla dağılım gösterir. $\alpha 4/\beta 2$ tipi nikotinik reseptörler nikotini yüksek afiniteyle

bağlarken, $\alpha 7$ tipi reseptörler nikotini düşük afiniteyle bağlamaktadır.

Yakın zamanda sentezlenen çok sayıda nAChR agonistleri deneysel araştırmalarda ve klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları bu agonistlerin Alzheimer, Parkinson gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde olduğu kadar, şizofreni ve benzeri çeşitli kognitif bozukluklarda kullanılabilecek adaylar olabileceklerini düşündürmektedir. Ayrıca, çok sayıda in vivo ve in vitro çalışmalar, çeşitli agonistlerle nAChR aktivasyonunun nöroprotektif ve nörotrofik etki oluşturduğunu göstermiştir. Bu gelişmeler doğrultusunda, şimdiye kadar sadece nörotransmitter asetilkolinin ön maddesi olarak görülen kolin ve iskemik beyin hasarında nöron koruyucu etkileri nedeniyle kullanılan CDP-kolin tekrar önem kazanmıştır. Çünkü kolinin $\alpha 7$ tipi nAChR'ye asetilkoline benzer afiniteyle bağlandığı ve agonist gibi davrandığı gösterilmiştir (2). Diğer taraftan, CDP-kolinin de, kolin vericisi olarak sadece membran fosfolipidlerini koruyucu etkisi değil, kolinerjik iletiyi düzenleyici yönde etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (3,4). Bizim ve diğer laboratuvarların sonuçları, CDP-kolinin nikotinik agonist olarak şizofrenide yararlı etkileri olduğunu, ağrı ve analjezi mekanizmalarını etkileyebildiği

ni, çeşitli şok koşullarında kardiyovasküler bulguları ve do-ku hasarını geri döndürebildiğini göstermektedir (2,3,5-8).

Anahtar Kelimeler: Nikotik, alfa7-nikotik reseptörler, CDP-kolin, nöroprotektif, tedavi.

ABSTRACT

Neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are ligand-gated ion channels located in both peripheral and central nervous systems. They are composed of five subunits. At present 9 alpha (α 2- α 10) and 3 beta (β 2- β 4) subunits have been identified, each encoded by a different gene. Heteromeric nAChR can contain more than one of the α 2, α 3, α 4 or α 6 subunits and/or both β 2 and β 4 subunits as well. α 7, α 8, α 9 and α 10 subunits can form homomeric receptors. These multiple combinations of nAChR subunits show different affinity for different ligands, variability of permeability for cations and rate of desensitization and possess distinct physiological and pharmacological properties (1). Moreover, the distribution of nAChRs in the central nervous system differs for the different subunit combinations and the most common subunit arrangements within the central nervous system include the α 4/ β 2 type receptor and α 7 type receptor. The α 4/ β 2 type receptors are present in the entire nervous system, but the distribution of α 7 subunit mRNA is restricted to certain layers of cerebral cortex, to the hypothalamus, hippocampus and to some brain stem nuclei. The nAChR containing other subunits are less abundant. The α 4/ β 2 nicotinic receptor binds nicotine with high affinity, while the α 7 nicotinic receptor binds nicotine with a low affinity.

Recently an increasing number of synthesized potent nAChR agonists have been used in experimental research and clinical trials. Results from these studies have implicated that these agonists can be considered potential can-

didates not only for the treatment of neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, but also for several cognitive disorders like Schizophrenia. Besides a number of in vivo and in vitro studies have shown that the activation of nAChRs by these agonists have the potential to be neuroprotective and neurotrophic. According to these findings, choline which has been considered only as a precursor of neurotransmitter acetylcholine and CDP-choline which has been used in the treatment of several ischemic brain disorders have regained significant importance. Because choline has been shown to bind α 7 nicotinic receptor with the similar affinity to acetylcholine and to act as an agonist (2). On the other hand it has been shown that CDP-choline, as a choline donor, not only protects membrane phospholipids but also affects the cholinergic neurotransmission (3,4). Studies from our and other laboratories have shown that CDP-choline can have some ameliorative effects in Schizophrenia, influences pain and analgesia mechanisms, restores cardiovascular findings and tissue injury in several shock conditions (2,3,5-8).

Key Words: Nicotinic, alpha7-nicotinic receptors, CDP-choline, neuroprotective, treatment.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Changeux et al. *Brain Res Rev* 1998;26:198-216.
2. Mike A et al. *Brain Res* 2000;882:155-68.
3. Savcı et al. *Naunyn-Schmiedeberg's. Arch Pharmacol* 2002;365:388-98.
4. Savcı, et al. *Eur J Pharmacol* 2003;468:129-39.
5. Deutsch, et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:147-51.
6. Hamurtekin ve Gurun. *Brain Res* 2006;1117:92-100.
7. Yılmaz, et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:415-20.
8. Coskun C, et al. *Neurosci (poster)* 2008;AA28 555.2

Alzheimer Hastalığı ve Glukoz Metabolizması

Alzheimer's Disease and Glucose Metabolism

Turgay Çelik

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Medical Pharmacology, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 46-47

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH)'nda nörodejenerasyon oluşması, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, enerji metabolizması bozukluğu ve apopitoz (ölüm sinyalleme yolağının) aktivasyonu ile ilişkilidir. İnsan (otopsi) beyin dokusu çalışmaları AH'nin patolojik ve moleküler özelliklerinin insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) genlerin ve ilgili reseptörlerin ekspresyonunun azalması sonucu gelişebileceğini göstermiştir (1). Ayrıca, fonksiyonel çalışmalar, AH'de, bilişsel bozulmanın erken dönemlerinde beyin glukoz kullanımı ve enerji metabolizmasının bozulduğunu göstermiştir (2). Deneysel olarak, intraserebroventriküler streptozotosin (ICV-STZ) uygulanması ile, oksidatif hasara bağlı insülin ve IGF sinyal mekanizmalarında kimyasal bozulma oluşmakta ve AH tipi nörodejenerasyon gelişmektedir. Bu, sporadik AH modeli olarak kabul edilir. ICV-STZ uygulanmış sıçanlarda kan glukoz düzeyleri yükselmez ve kan, pankreas yapısı ve insülin immünreaktivitesi kontrol grubuna benzer. Fakat beyin ölçülerinde küçülme ve nörodejenerasyona bağlı sinir hücresi kaybı, gliyozis oluşma-

sı ile p53 immünreaktivitesi, glikojen sentaz kinaz 3B aktivasyonu, fosfo-TAU, ubiquitin ve β -amiloid artışı gibi değişiklikler gözlenir. İlave olarak, ICV-STZ uygulanan sıçan beyinlerinde sinir hücresi, oligodendroglia, kolin asetiltransferaz ile ilişkili genlerin ekspresyonu azalmış, glial fibriler asidik proteinlerin, mikrogliaya özel proteinlerin, asetilkolinesteraz, TAU ve APP'yi kodlayan genlerin ekspresyonu artmıştır (3). Normalde, TAU fosforilasyonu insülin ve IGF-1 aracılığı ile düzelir. Bu insülin veya IGF-1 sinyalinin bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve apopioz aracılı hücre ölümüne neden olan TAU hiperfosforilasyona ve nörodejenerasyona yol açan oksidatif stresin tetiklenmesine yol açabilir. Hayvan modellerindeki çalışmalar zerdeçal bitkisinin bir komponenti olan kurkuminin (Cur) AH'de ve fokal serebral iskemide faydalı olabileceğini gösterdi. Bu nedenle, STZ ile oluşturmuş sporadik AH modelinde, Cur'un IGF-1'e bellek bozukluğuna ve histopatolojik değişikliklere etkisini değerlendirildi ve Cur tedavisinin bilişsel bozukluğunun azaltılmasında ve IGF-1/insülin mekanizmasının korunmasında etkili olduğu gözlemlendi.

ABSTRACT

Neurodegeneratif properties of Alzheimer's Disease (AD) is associated with persistent oxidative stress, mitochondrial dysfunction, impaired energy metabolism, and activation of apoptotic pathways. The studies on human postmortem brain tissue linked many of the characteristic molecular and pathological features of AD to reduced expression of the insulin and insulin-like growth factor (IGF) genes and their corresponding receptors (1). Moreover, functional studies showed that cerebral glucose utilization and energy metabolism were impaired very early and preceded or accompanied the initial stages of cognitive impairment in AD (2). Experimentally, the injection of intracerebroventricular streptozotocin (ICV-STZ) causes chemical depletion of insulin and IGF signaling mechanisms and results in oxidative injury that is sufficient to cause AD-type neurodegeneration. This model accepts as a sporadic AD model. The ICV-STZ-injected rats did not have elevated blood glucose levels, and pancreatic architecture and insulin immunoreactivity were similar to control. But, their brains were reduced in size and exhibited neurodegeneration associated with cell loss, gliosis, and increased immunoreactivity for p53, activated glycogen synthase kinase β , phospho-tau, ubiquitin, and amyloid- β . Additionally, the icv-STZ-treated brains had significantly reduced expression of genes corresponding to neurons,

oligodendroglia, and choline acetyltransferase, and increased expression of genes encoding acetylcholinesterase, tau, and amyloid precursor protein (3). Tau phosphorylation is normally regulated by insulin and IGF-1. This impaired insulin or IGF-1 signalling can result in the hyperphosphorylation of tau, which can cause cell death mediated by apoptosis, or mitochondrial dysfunction and promote oxidative stress, which contributes to the neurodegeneration cascade. Studies in animal models have suggested that curcumin (CUR), a major component of the spice turmeric, may have beneficial effects in neurodegenerative conditions such as AD and focal cerebral ischemia. Therefore, the effects of CUR were evaluated on IGF-1, memory deficit and histopathological changes in the STZ-induced memory deficit model of SAD and the CUR treatment was observed to be effective in reducing the cognitive impairment and protecting insulin and IGF-1 signaling mechanisms (4).

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Rivera E, Goldin N, et al. *J Alzheimers Dis* 2005;8:247-68.
2. Lester-Coll N, Rivera EJ, et al. *J Alzheimers Dis* 2006;9:13-33.
3. Hunt A, Schönknecht P, et al. *Psychiatry Res* 2007;155:147-54.
4. Isik AT, Celik T, et al. *AGE* 2009;31:39-49.

İlaç Kötüye Kullanımında Yeni Hedefler: Glisin-Glutamin

New Targets in Drug Abuse: Glycyl-Glutamine

Gökhan Göktaaly

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Uludag, Bursa, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 48-49

ÖZET

Madde bağımlılığı dünya çapında tıbbi ve sosyal bir problem oluşturmaya devam etmektedir. Günümüzde madde bağımlılığını tedaviye yönelik yeni tedavi stratejileri üzerine yoğun araştırmalar yapılmakta ve her geçen gün yeni moleküller sentezlenerek denenmektedir. Geçmişten bugüne, başta dopaminerjik sistem olmak üzere GABAerjik, glutamaterjik, kolinerjik, serotonerjik ve opioderjik sistemler madde bağımlılığı ile ilgili süreçlere en çok katılan sistemler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Opioderjik sistem ile madde bağımlılığı arasındaki ilişkinin ortaya konması uzun süreden beri bağımlılık tedavisine yönelik hedefler arasında yer almaktadır. Opioid nöronlar, özellikle proopiomelanokortin (POMC) nöronları multitransmitter nöronlar olup, başta β -endorfin olmak üzere alfa-MSH ve diğer çeşitli peptidleri sentezlemektedir. Bütün POMC nöronları aynı peptidleri salıvermezken, ilginç bir şekilde bazı nöronlar β -endorfinin kendisi yerine ya da ek olarak opioid olmayan β -endorfin türevlerini salıvermektedir. Otuz bir aminoasitli β -endorfinin karboksi terminalinin yakınından endoproteolitik yıkım ile opioid olmayan türevlerine dönüştürülmektedir. Bu modifikasyon

β -endorfin'i 31 aminoasitten 27 aminoasitli β -endorfin₁₋₂₇'ye dönüştürmektedir. Bu peptid ilginç bir şekilde agonist olarak etkisizken potent opioid reseptör antagonisti olarak β -endorfinin oluşturduğu analjeziyi engellemektedir. β -endorfinin bir opioid reseptör antagonistine dönüşme sebebi tam olarak anlaşılammakla beraber, bir "biyokimyasal değiştirici" olarak POMC nöronlarını opioid olmayan fenotipe dönüştürmekte rol oynayabileceği düşünölmektedir. β -endorfin₁₋₃₁'in, β -endorfin₁₋₂₇'ye dönüşümü sırasında ayrıca bir dipeptid olan glisin-L-glutamin (GlyGln; β -endorfin₃₀₋₃₁) oluşmaktadır.

GlyGln'nin biyolojik olarak aktif olduğu bilinmekle beraber farmakolojisi hakkındaki bilgilerimiz bugün için sınırlıdır. Önceki çalışmalar GlyGln'nin beyin sapındaki sekretuar veziköllerde bulunduğunu ve buradaki nöronların "ateşlenme sıklıklarını" inhibe ettiğini göstermiştir. Daha sonra aralarında laboratuvarımızın da bulunduğu laboratuvarlar GlyGln ile ilgilenmiş ve β -endorfin ve morfinin oluşturduğu hipotansiyon ve solunum depresyonunun GlyGln tarafından engellendiği gösterilmiştir. GlyGln'nin bu özelliği akla bağımlılık ile ilgili süreçlere de katılabileceğini getirmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda GlyGln'nin başta morfin olmak üzere nikotin ve alkol bağımlılık modellerinde en-

gelleyici etkileri gösterilmiştir. Sonuç olarak, GlyGln, bağımlılık oluşturan pek çok madde için potansiyel farmakolojik profile sahiptir.

ABSTRACT

Substance abuse continues to be a major medical and social problem worldwide. Today, research focuses on substance abuse treatment strategies and new molecules are being synthesized and tested almost on a daily basis. Several systems, including the dopaminergic, GABAergic, glutamatergic, cholinergic, serotonergic and opiodergic systems have been demonstrated to be related with substance abuse processes, dopaminergic system being the most significant.

The demonstration of the relationship between substance abuse and opiodergic system has long been one of the major goals of addiction treatments. Opioid neurons, particularly the proopiomelanocortin (POMC) neurons are multitransmitter neurons and synthesize β -endorphin, alpha-MSH and various other peptides. However, all POMC neurons do not release the same peptides, and interestingly some neurons release non-opioid β -endorphin derivatives instead of, or in addition to, β -endorphin. β -endorphin is converted to non-opioid derivatives, in part, through endoproteolytic cleavage near its carboxy terminal. This modification shortens β -endorphin, a peptide with 31 aminoacids to the β -endorphin₁₋₂₇, a peptide with 27 aminoacids. Although β -endorphin₁₋₂₇ is inactive as an agonist, it is a potent opioid receptor antagonist

that inhibits β -endorphin induced analgesia. Although the reason β -endorphin is transformed to an opioid receptor antagonist is not fully understood, it is suggested that it may function as a "biochemical switch" that converts POMC neurons to a non-opioid phenotype. The conversion of β -endorphin₁₋₃₁ to β -endorphin₁₋₂₇ also generates a dipeptide, the glycyl-L-glutamine (GlyGln; β -endorphin₃₀₋₃₁).

GlyGln is a biologically active molecule, although relatively little is known about its pharmacology. Previous researches show that GlyGln is present in the brainstem, localized in secretory vesicles and inhibits the firing frequency of brainstem neurons. Afterwards, several laboratories, including our own, interested with GlyGln and found that GlyGln prevents respiratory depression and hypotension caused by morphine. This finding about GlyGln had been suggestive of an additional plausible effect of the molecule in the process of addiction. Indeed further studies proved that GlyGln has a preventive effect on morphine, nicotine and alcohol addiction models. As a conclusion, GlyGln has a potential pharmacological profile for several addictive drugs.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Parish, et al. *Nature* 1983;306:267-70
2. Owen MD, et al. *Am J Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:1944-8.
3. Çavun, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:949-59.
4. Göktalay, et al. *Eur J Pharmacol* 2006;530:95-102.

Şizofreni Patogenezinde Agmatin ve Benzer Poliaminler

Agmatine and Similar Polyamines in Schizophrenia Pathogenesis

İ. Tayfun Uzbay

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, Ankara, Türkiye
Psychopharmacology Research Unit, Department of Medical Pharmacology, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 50-51

ÖZET

Şizofreni rasyonel farmakoterapisi oldukça güç, ciddi bir mental hastalıktır. Dopaminerjik sistemde, özellikle dopamin D_2 reseptörleri üzerinden yürütülen nörokimyasal aşırım ve ilişkili postsinaptik sinyal transdüksiyon değişiklikleri gerek şizofreni oluşumu gerekse hastalığın antipsikotik ilaçlarla güncel tedavisi bakımından oldukça önemlidir. Serotonerjik 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptör blokajı da yeni nesil atipik antipsikotiklerin etki düzeneğinde ön plana çıkmıştır. Son zamanlarda giderek artan prelinik ve klinik veriler sinir büyüme faktörü (NGF), beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofin-3 (NT-3) gibi santral nörotrofinlerdeki işlev bozukluklarının beyin gelişimi ve nöroplastisinde bozulmaya katkı sağlayabileceğini ve bunun da şizofreniye neden olabileceğini göstermektedir. Santral nitreerjik sistem ve argininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan biyolojik aktif bir madde olan agmatinin de şizofreni etyopatogenezi ve yeni ilaçların geliştirilmesi için ilginç ve önemli hedefler olabileceğine dikkat çeken prelinik veriler de yayınlanmıştır. Agmatin arginin dekarboksilaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla argininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan katyonik bir amindir. Agmatin biyolojik olarak aktif bir maddedir ve yüksek bir afinite

ile imidazolin ve α_2 -adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir (1). Agmatinin rodentlerde morfin ve alkol yok-sunluk sendromunun birçok belirtisini hafiflettiği ve bu etkisinden NOS inhibisyonu yapıcı veya NMDA reseptörlerini inhibe edici özelliklerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (2,3). Şizofrenide özellikle negatif belirtilerin glutamat hipofonksiyonu ile ilişkili olabileceğinden hareketle agmatinin NMDA reseptör bloke edici özelliğinin şizofreni oluşumuna katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Arginin metabolizma yolağının son ürünleri olan spermin ve spermidinin de şizofreni benzeri semptomlar oluşturması agmatinin şizofrenide yeni bir hedef olabileceği hipotezini güçlendirmektedir (4). Laboratuvarımızda gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmaların sonuçları da bu hipotezi desteklemektedir (5,6). Konu ile ilişkili çalışmalarımız devam etmektedir.

ABSTRACT

Schizophrenia is a serious mental disorder which has a challenging rational pharmacotherapy. Neurochemical transmission in the dopaminergic system, especially via D_2 receptors, and related changes in postsynaptic signal

transduction are very important for both formation of schizophrenia and its current pharmacotherapy by antipsychotic drugs. Blocking the serotonergic 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors has growing importance regarding the action mechanisms of new generation antipsychotic medicines. Recently, accumulating preclinical and clinical data show that dysfunctions of central neurotrophins such as nerve growth factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neurophin-3 (NT-3) may contribute to impaired brain development and neuroplasticity leading to schizophrenia. Agmatine is a cationic amine that synthesized from arginine by an enzyme arginine decarboxylase. Agmatine is a biologic active substance and it has been shown that binds to imidazoline and α_2 -adrenergic receptors with higher affinity (1). In rodents, agmatine diminished many symptoms of morphine and alcohol withdrawal syndrome, this impact can be results of NOS inhibition or NMDA receptor blockage effects of agmatine (2,3). In terms of negative symptoms of schizophrenia can be related with glutamate hypofunction, NMDA re-

ceptor blockage effect of agmatine can contribute schizophrenia development. In animal models, constituting schizophrenia like symptoms by spermine and spermidine, final products of arginine metabolism pathway, strongly supports the hypothesis of agmatine can be a new target for schizophrenia (4). Results from our laboratory also supports this hypothesis (5,6). Our studies on the role of polyamines in schizophrenia have been persisted.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Regunathan S, Reis DJ. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36:511-44.
2. Aricioglu-Kartal F, Uzbay IT. *Life Sci* 1997;61:1775-81.
3. Uzbay IT, et al. *Behav Brain Res* 2000;107:153-9.
4. Ramchand CN, et al. *Schizophr Res* 1994;13:249-53.
5. Uzbay IT, et al. *European Neuropsychopharmacol* 2008; 18(Suppl 4):399.
6. Uzbay IT, et al. *J Psychopharmacol* 2009 (in press).

Emosyon ve Biliş Arasındaki İlişki: Limbik ve Prefrontal Sistemlerin Etkileşimi

The Relationship Between Emotion and Cognition: An Interplay Between Limbic and Prefrontal Systems

Didem Gökçay

Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Enformatik Enstitüsü, Ankara, Türkiye
Informatics Institute, University of Middle East Technical, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 52

ÖZET

Limbik sistemlerin hayvanlar için yaşamsal önemi tartışılmakla birlikte, günümüzde insanın evrimi ile birlikte bu sistemlerin önemini kaybettiği, yerini üst-düzey bilişsel sistemlere devrettiği şeklinde yaygın bir kanı bulunmaktadır. Yalnız, son 10 yıldaki gelişmeler ve özellikle fMRG sayesinde artık bu yaygın kanı değişmiş bulunmaktadır.

Limbik sistemlerin, alt-düzeydeki algılama ile ilgili ve üst-düzeydeki biliş ile ilgili pek çok süreci doğrudan etkilediği artık bilinmektedir. Grubumuzda sözcük üretme ve duygusal çelişki çözümü gibi hem prefrontal hem limbik sistemlerin görev aldığı işlevleri incelemekteyiz. Bu işlevlerin lokalizasyonu sağlıklı popülasyonlarda ya da hasta popülasyonlarında nasıldır, tedavi öncesi ve sonrasında fark gözlenmekte midir? Bu sorular, Florida Üniversitesinde ve ODTÜ’de yaptığımız deneylerin sonuçları üzerinden tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Emosyon, biliş, fMRG, limbik, prefrontal, duygusal-stroop, sözcük üretme.

ABSTRACT

The vitality of limbic systems for survival of animals is inarguable, but for humans it had been widely thought that by way of evolution, these systems have been replaced by high-level cognitive systems.

Through the new developments within the last decade, especially through fMRI this thought has now changed. It is now known that limbic systems have direct impact on low-level perceptive, as well as high-level cognitive processes. In our group, we are working on functions such as word-generation and emotional-Stroop, in which both prefrontal and limbic systems are involved. Some questions are: How are these functions localized in healthy versus patient populations?

Is there a change after treatment? These questions will be discussed through results of the experiments we conducted at University of Florida and METU.

Key Words: Emotion, cognition, fMRI, limbic, prefrontal, emotional-stroop, word-generation.

Eş Zamanlı EEG ve Nörooptik Görüntüleme ile Nörovasküler Bağlantının İncelenmesi

Simultaneous Recording of EEG and Neurooptical Imaging to Investigate Neurovascular Coupling

Ata Akın

Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Institute of Biomedical Engineering, University of Bogazici, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 53-54

ÖZET

Aktivitesi artan nöronların besin talepleri, civar damarlardaki genişleme sonucu bölgesel serebral kan akımının artmasıyla karşılanmaktadır. Nörovasküler bağlantı olarak adlandırılan bu bağlantının mekanizması, elektrofizyoloji, nörofizyoloji, nörogörüntüleme ve farmakoloji gibi bilim alanlarındaki temel araştırma hattını oluşturmaktadır (1,2). Nörovasküler bağlantının altında yatan fizyolojiyi inceleyen çeşitli ölçüm teknikleri mevcuttur. Araştırmalar bu tekniklerin eş zamanlı kullanımlarının yararlı bilgiler verebileceğine işaret etmektedir (3-5). Biz de son dönemde yaptığımız çalışmalarımızda eş zamanlı EEG ve nörooptik ölçümler olarak beynin duragan dalga görsel uyaranlara verdiği cevapları anlamaya çalışıyoruz. Laboratuvarımızda geliştirdiğimiz bir optik görüntüleme sistemi olan NIROXCOPE 301 (işlevsel yakın kızılaltı spektroskopi sistemi, İYKAS), aletini modifiye ederek eş zamanlı olarak EEG kayıtları aldık. Bulgularımız beynin bazı uyaran frekanslarına ayrıcalık gösterdiğine işaret etmektedir. Bulgularımızın ileride beyin osilasyonlarının fizyolojisine ışık tutacağına inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Elektroensefalogram, nörooptik görüntüleme, nörovasküler bağlantı, işlevsel yakın kızılaltı spektroskopi.

ABSTRACT

The supply of nutrients to activated neurons is provided by the dilation of the blood vessels resulting in an increase in the regional cerebral blood flow. The mechanism of this coupling has been the major line of research in electrophysiology, neurophysiology, neuroimaging, and pharmacology termed as the neurovascular coupling (1,2). There are a multitude of techniques to investigate the underlying physiology of neurovascular coupling and research shows that it is best to measure the activation simultaneously (3-5). We have been acquiring simultaneous recordings of EEG and neurooptical signals in order to understand the brain responses to steady state visual stimuli. We modified the optical imaging system, NIROXCOPE 301 (a functional near infrared spectroscopy system, fNIRS), developed at our lab to record simultaneous EEG and fNIRS data. Our results show that there are certain stimulus frequencies favored by the brain. We believe that our findings will shed light on the physiology of brain oscillations.

Key Words: Electroencephalogram, neurooptical imaging, neurovascular coupling, near infrared spectroscopy.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ, Liu T. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage* 2004;23:220-33.
2. Riera JJ, Schousboe A, Waagepetersen SH, Howarth C, Hyder F. The micro-architecture of the cerebral cortex: Functional neuroimaging models and metabolism. *Neuroimage*, 2008;40:1436-59.
3. Arthurs OJ, Williams EJ, Carpenter TA, Pickard JD, Boniface SJ. Linear coupling between functional magnetic resonance imaging and evoked potential amplitude in human somatosensory cortex. *Neuroscience* 2000;101:803-6.
4. Herrmann CS. Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: Resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Exp Brain Res* 2001;137:346-53. 2001.
5. Koch SP, Steinbrink J, Villringer A, Obrig H. Synchronization between background activity and visually evoked potential is not mirrored by focal hyperoxygenation: Implications for the interpretation of vascular brain imaging. *Neuroscience* 2006;26:4940-8.

EEG ve fMRG'de Bütünleştirici Yaklaşımlar

Integrative Approaches in EEG-fMRI

Ahmet Ademoğlu

Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Institute of Biomedical Engineering, University of Bogazici, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 55-56

ÖZET

EEG-fMRG entegrasyonunda 3 temel yaklaşım mevcuttur;

1. Bir modaliteyi kullanarak diğeri hakkında zamansal veya mekansal öngöründe bulunmak: Bu durumda iki modalite arasında oluşabilecek yüksek düzeydeki ortak bilgi veya ilinti bir modalitenin diğesine özgü zamansal veya mekansal anlamda daha kapsamlı erişimine olanak tanıyabilmektedir.

2. Bir modaliteden edinilen mekansal sınırlamalar veya öncül bilgilerle diğ modalitenin sebepleri ni veya lokalizasyonunu belirlemek: Bu tür bir yaklaşım en iyi örneklerden biri, fMRG'den gelen uzaysal bilgileri kullanmak suretiyle EEG kaynaklarının yerlerini kestirmeye çalışmaktır. Birinci maddede vurgulanan yöntemdeki ön görüye dayalı entegrasyondan farklı olarak bu yaklaşımda öncül sınırlamalar oluşturulurken zaman yerine mekan bilgisi esas alınmaktadır.

3. Ortak bir ileri yön modeliyle ölçülen fMRG-BOLD ve/veya kestirilen EEG kaynak görüntülerinin nöral sistemin girdisi olan dışsal uyarılarla ilişkisini dinamik diferansiyel denklemlerle incelemek: Bu

yaklaşımlar başlangıç düzeyinde olmakla birlikte nörovasküler ilişkinin dinamiğini açıklayabilmek açısından umut vericidir.

Araştırma grubumuzun EEG-fMRG entegrasyonuna yönelik uyguladığı öncelikli yaklaşım, değişik girdi frekanslarıyla ölçülen duragan hal yanıtlarını kullanarak fMRG verilerinden edinilen yüksek çözünürlüklü mekan bilgisini EEG ileri yön hesaplamasıyla birleştirmek ve yüzeyde ölçülen EEG işaretlerini açıklayabilmeye dayanmaktadır. Çalışmanın ilerleyen safhalarında ise dinamik nedensellik modellemesi ve efektif bağlantıları ortaya çıkartabilecek dinamik diferansiyel denklemlere dayalı entegrasyon girişimi de hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Elektroensefalogram, fMRG, ileri yön problemi, geri yön problemi, dinamik nedensellik modellemesi.

ABSTRACT

There are 3 major approaches for EEG-fMRI integration;

1. Using one modality to make a temporal or spatial prediction of another: In such a case, a mutual cor-

relation or a common information between two modalities enables a wider spatial or temporal access to one of the modalities.

2. Determining the cause or the location of one modality using the spatial constraints or prior information obtained from the other: One of the best examples of this type of approach is to estimate the location of the EEG sources using the spatial information from fMRI.

3. To investigate the relationship between the external inputs to the neural system and the measured fMRI-BOLD and /or estimated EEG source images using dynamical differential equations: Although these approaches are in their initial stage, they

stand promising for explaining the dynamics of neurovascular coupling.

The fundamental approach of our research group for EEG-fMRI integration is based on the integration of the EEG forward calculations with the high resolution information obtained from fMRI data using steady state potentials due to different input frequencies and to explain the measured surface EEG. At the advanced stages of the study the integration approach based on dynamical differential equations to reveal the dynamical causal modeling and effective connectivity will also be aimed.

Key Words: Electroencephalogram, fMRI, forward problem, inverse problem, dynamic causal modeling.

Multipl Sklerozun Patogenez ve Tedavisinde Yenilikler

Ayşe Altıntaş

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Cerrahpasa Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 57-58

ÖZET

Multipl skleroz; santral sinir sisteminin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nörodejenerasyonla karakterize kronik bir hastalıdır. Hastalık erken erişkinlik döneminde başlar. Son yıllarda tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, hâlâ genç erişkinlerde özürüllüğe yol açan nedenlerin başında gelmektedir. Multipl sklerozun etyolojisi hâlâ bilinmemesine karşın, pek çok bulgu hastalığın patogenezinde immün sistemin önemli bir rol oynadığını işaret etmektedir. Bu hipotez immünmodülatuar ve immünsüpresif tedavilerin hastalığın klinik gidişi üzerinde yararlı etkilerinin gözlenmesi ile de desteklenmektedir. İmmün sistemin yanı sıra, genetik ve çevresel faktörler de hastalığın oluşmasında rol oynamaktadır.

Nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun temel mekanizmalarını anlamak için deneysel hayvan modelleri çok işimize yaramaktadır. Bu modeller kullanılarak, hastalığın tedavisinde yeni seçenekler oluşturulabilmektedir. Ancak deneysel hayvan modellerinin hastalığın her yönünü birebir yansıtmadığını akılda tutmak gerekir. Özellikle bazı tedavilere yanıtın deneysel modelde ve multipl sklerozda farklı yönlerde geliştiğini tecrübeler göstermiştir.

Multipl skleroz lezyonlarının erken dönemlerinde mikrogliya ve makrofaj aktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde kan-beyin bariyeri sağlam görünmektedir ve santral sinir sistemi içinde çok az miktarda hücrel infiltrasyon mevcuttur. Demiyelinizasyon ve astrogliosis hemen hemen hiç görülmez bu evrede. Multipl skleroz gelişiminin 6.-20. haftalık döneminde hücrel infiltrasyon, demiyelinizasyon, kan-beyin bariyeri yıkılımı ve reaktif astrositler saptanır. Lezyon kenarlarında proliferen olan oligodentrositler de bu evrede gözlenir. Bu hastalığın en aktif olduğu dönemdir.

Prolifere olan oligodentrositler ve remiyelinize aksonlar multipl skleroz lezyonlarının çoğunda saptanabilir ancak remiyelinizasyon genellikle tam değildir. Dahası, inflamasyon, nörodejenerasyon ve remiyelinizasyon açısından hastalar arasında heterojenite söz konusudur. Bu bulgulardan yola çıkılarak hastalığın 4 farklı immünpatolojik patern gösterdiği ortaya konmuştur.

Global immünsüpresyon relapslarla giden multipl skleroz hastalarında immün yanıtı baskılamak açısından ilk denenen tedavi yöntemidir. Günümüzde relapslarla giden hastaların büyük bölümü immünmodülatuar ilaçlar olan interferon-beta ya da glatiramer asetat ile tedavi

edilmektedir. Son zamanlarda hümanize monoklonal antikorlar ve spesifik moleküllerle; immün sistemin spesifik bir parçasının elimine edilmesi, bloke edilmesi ya da aktive edilmesi amaçlı tedaviler Multipl sklerozda da denenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, immün sistem, immünterapi.

KAYNAKLAR

1. Noseworthy JH, et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
2. Lucchinetti C et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17.
3. Trapp BD, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
4. Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon- β and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2000;59:802-8.

Myasthenia Gravis İmmünpatogenezi

Aslı Kurne

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 59-60

ÖZET

Otoimmün myasthenia gravis (MG) tanısında otoantikorların saptanması önemlidir. Jeneralize MG'de %85-90, saf oküler MG'de ise %65 (%45-71) oranında antikor varlığı saptanabilmektedir. AChR, CD4+ T hücre bağımlı bir antijen olup, anti-AChR antikorlarının oluşturulması T ve B hücrelerinin ortak çalışmasını gerektirmektedir. Hayvan deneylerinden elde edilen veriler AChR'ye spesifik T hücreleri ile B hücreleri arasındaki ilişki sonrasında öncelikle düşük afiniteli anti-AChR antikorlarının oluştuğunu, daha sonra giderek yüksek afiniteli antikorların ortaya çıktığını önermektedir. T hücreler için tetikleyici etkisi olan epitopların çoğu AChR'nin α alt biriminde bulunmaktadır. Çok sayıda dominant epitop olsa da bireyler arasında hedef epitoplar açısından ciddi farklılıklar izlenmektedir. Aynı bireyde hastalık süreci ilerledikçe AChR spesifik T hücre yanıtının farklı ve fazla sayıda T hücre epitopuna karşı geliştiği görülmektedir. Hastalık şiddeti ile antikor titresi arasında direkt ilişki kurmak zordur. Ancak aynı bireyde zaman içinde antikor titresindeki dalgalanmaların hastalık kliniği ile korelasyon gösterebileceği düşünülmektedir. Timektomiye yanıt veren ve immünsüpresif tedavi alan hastalarda antikor titrelerinin düşme-

si ve atak öncesinde antikor titrelerinde artış izlenmesi bu görüşü desteklemektedir.

AChR antikorları MG için spesifiktir. Sağlıklı bireylerde hemen hiç saptanmazken, nadiren kas kuvvetsizliğinin eşlik etmediği timoma varlığında saptanabilmektedir. Bu antikorlar poliklonal olup, AChR üzerinde farklı alanlara bağlanabilmektedir. AChR'ye karşı gelişmiş antikorların, MG gelişiminden sorumlu olduğu ile ilişkili olan önemli kanıtlar vardır. Hastalardan alınan IgG yapısındaki antikorların farelere verilmesiyle MG kliniğine benzer şekilde kuvvetsizlik görülmektedir. Antikorların plazmaferez ile ortadan kaldırılması semptomlarda belirgin düzelme sağlayabilmektedir. Tanımlanan antikorların nöromusküler iletimi bozmalarında 3 farklı mekanizma rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar içinde en az suçlanan iyon kanallarının antikorlar tarafından direk blokajıdır. Bloke edici antikorlar pek çok hastada düşük miktarda izlenir. Diğer bir mekanizma ise antikorların AChR'ye çapraz bağlanarak onların normalden hızlı internalizasyonuna ve yıkımına neden olmasıdır. Ayrıca antikorlar, AChR'ye bağlandıktan sonra komplemanı fiske edebilir, membranda oluşan "membrane attack complex (MAC)" postsinaptik membranın hasarlanmasına neden olur. AChR'nin bulunduğu alanlar makrofaj hasarı-

na açık hale gelir. Tüm bu hasar mekanizmalarının ortak yönü nöromusküler iletim etkinliğini bozmalarıdır.

Uzun yıllardır çalışmalar CD4+ T hücreler üzerine yoğunlaşmış olsa da deneysel MG modellerinde CD8 depleksyonu ile semptomların baskılandığı gösterilmiştir. MG gelişiminde B hücre yanıtlarının T hücreye bağımlı olduğu bilinmektedir. AChR antijenine karşı gelişen T hücre yanıtları gibi B hücre yanıtları da poliklonaldır. Germinal merkezlerde B hücrelerinin T hücre tarafından yönlendirilmesine aracılık eden "CXCR5" adı verilen bir kemokin reseptörü ile bir kemokin olan "CXCL13" timik hiperplazisi olan hastalarda yüksek saptanmıştır. Yüksek afiniteli antikor salıveren plazma hücre gelişimi timus içinde germinal merkez oluşumu sırasındaki CD4+ T hücre varlığı ile ilişkilendirilebilir. Bu T hücre grubu özel yüzey işaretleyicileri taşımakta olup, stimülasyon ve proliferasyon kapasiteleri ve apoptoza olan yatkınlıkları açısından tonsiller CD4+ T hücre alt gruplarından farklıdır.

MG immünpatogenezi temelde antikor aracı gelişen bir otoimmün hastalık olup, immün sistemin farklı elemanları bu komplike süreç içinde rol oynayabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tüzün E, Li J, Saini SS, Yang H, Christadoss P. Targeting classical complement pathway to treat complement mediated autoimmune diseases. *Adv Exp Med Biol* 2008;632:265-72.
2. Vincent A. Immunology of disorders of neuromuscular transmission. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:1-7.
3. Conti-Fine BM, Milani M, Wang W. CD4+ T cells and cytokines in the pathogenesis of acquired myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:193-209.

Depresyon Patogenezinde Aminoasit Mediyatörlerin Diğer Nöromediyatörler ile Etkileşimi

Aminoacid Mediators in Depression Pathogenesis, Interactions with Other Neuromediator Systems

M. Zafer Gören

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Marmara, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 61-62

ÖZET

Glutamat ve γ -amino bütirik asit (GABA) doğrudan nöronları depolarize ve hiperpolarize edebilirken aminergic nöromodülatörler nöronal ateşlemenin "ince ayarını" oluşturur. Son yıllarda literatürde aminoasitlerin anksiyete ve majör depresyonda rollerini gösteren çalışmalar yer almaktadır. Bazı çalışmalar, serotonin ve aminoasitlerin beraber çalıştıklarını göstermektedir. Klasik olarak bildiğimiz gibi serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin, serotonin transportör proteinini inhibe ederek sinaptik aralıkta serotonin düzeyini yükseltir. Daha önce yaptığımız bir çalışmada, fluoksetinin kısmen etkilerini beyindeki aminoasitler aracılığıyla oluşturabileceğini ortaya koymuştuk. İntraperitoneal olarak uygulanan fluoksetin (5 mg/kg), Sprague Dawley sıçanların beyin omurilik sıvısı (BOS) perfüizatlarında GABA düzeyini artırmaktadır. Benzer şekilde, kronik fluoksetin tedavisi, BOS GABA düzeyini yaklaşık 2 kat artırmaktadır ($p < 0.05$). Plazma GABA düzeyi ve BOS GABA düzeyleri arasında korelasyon olduğu da gösterilmiştir. Sağlıklı sıçanlarda glutamat düzeyleri değişmemiştir. Sağlıklı kadın gönüllüler ve majör depresyon hastalarında yapılan S-sitalopram (10 mg/kg) ve fluoksetin (20 mg/kg) tedavilerinin farmakodinamilerinin araştırıldığı bir çalışmada,

mızda, plazma GABA düzeylerinin sağlıklı gönüllülerde yüksek, glutamat ve glutamin düzeylerinin ilk gün örneklerinde düşük olduğu gösterilmiştir. Tedavinin 10. gününde GABA düzeylerinde bir artış ile glutamat ve glutamin düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Bu etkilerde ilaçlar arasında bir farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak, bu bulgular GABA, glutamat ve glutaminin depresyon fizyopatolojisindeki rollerine vurgu yapmakta, GABA'nın bir biyomarker olarak tedavi kontrolünde kullanılabileceğine işaret etmektedir. Serotonin geri alım inhibitörleri de aminoasit aracılı iletinin ince ayarına katkıda bulunmaktadır. Şüphe yokki konunun detaylı incelenmesi yeni tedavi olanaklarını ortaya çıkaracaktır.

Anahtar Kelimeler: GABA, glutamat, glutamin, beyin omurilik sıvısı, plazma-biyomarker.

ABSTRACT

Glutamate and γ -amino butyric acid (GABA) can directly control neuronal depolarization and hyperpolarization but the aminergic neuromodulators serve like the "fine tuner" of the neuronal firing. There is a large loan of

literature about the roles of aminoacids in anxiety and major depression. Several studies have shown that serotonin and aminoacids work together in the pathophysiology of these disease states. As we classically know, fluoxetine, as a serotonin re-uptake inhibitor, augments serotonin concentration within the synapse by inhibiting the serotonin transporter. We previously documented that fluoxetine exerts its actions at least in part by intervening brain signaling operated by aminoacid transmitters. Intraperitoneal fluoxetine (5 mg/kg) treatment was shown to increase GABA concentration in cerebrospinal fluid (CSF) perfusates of Sprague Dawley rats. Similarly chronic fluoxetine treatment also elevated CSF GABA levels by approximately 2 fold ($p < 0.05$). We have also detected that the increase in plasma GABA level correlated well with the increase in CSF GABA levels in rats. L-glutamic acid levels were not affected in all groups. In a clinical trial performed on female healthy volunteers and major depression patients where pharmacodynamics of S-citalopram (10 mg/day) and fluoxetine (20 mg/day) was examined, we detected that plasma GABA levels of the healthy volunteers were detected to be higher where glutamate and glutamine levels were lower than the day zero samples of the patients. An increase in plasma GABA levels and a decrease in glutamate and glutamine le-

vels were observed in the 10th day of treatment. Moreover, no difference was detected among the drugs. In conclusion, our findings may suggest the roles for GABA, glutamate and glutamine in depression and plasma GABA may be used as a biomarker for treatment control. Serotonin re-uptake inhibitors can also tune amino acid mediated transmission. There is no doubt that further studies performed on this issue will produce new treatment modalities in future.

Key Words: GABA, glutamate, glutamine cerebrospinal fluid plasma biomarker.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gören MZ, Kucukibrahimoglu E, Berkman K, Terzioglu B. Fluoxetine partly exerts its actions through GABA: A neurochemical Evidence. *Neurochemical Research* 2007;32:1559-65.
2. Petty F, Kramer GL, Gullian CM, Rush AJ. Low plasma GABA levels in male patients with depression. *Biol Psychiatry* 1992;32:354-63.
3. Feng J, Cai X, Zhao J, Yan Z. Serotonin receptors modulate GABA receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. *J Neurosci* 2001;21:6502-11.

Anksiyete ve Stres Bozukluklarında Metabotropik Glutamat Reseptörlerinin Rolü

The Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Anxiety and Stress-Related Disorders

Şule Gök

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Celal Bayar, Manisa, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 63-64

ÖZET

Bugün için anksiyete tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar benzodiazepinler ve seçici serotonin geri alım inhibitörleridir. Her iki ilaç grubu da hastaların bir kısmında etkili olmakla beraber, özgül anksiyete bozukluklarını hedefleyen yeni terapötik yaklaşımlara gereksinim sürmektedir. Bu konudaki çalışmalar son yıllarda kortikotropin-saliverici faktör antagonistleri, nörokinin antagonistleri, GABA_A-selektif modülatörleri ve glutamat reseptör modülatörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Beynin ana eksitator nörotransmitteri olan glutamat, anksiyete, biliş ve ağrının algılanması gibi işlevlerde rol oynar. Glutamat reseptörlerinin anksiyetede rolüne ilişkin ilk kanıtlar ionotropik glutamat (iGlu) reseptör (NMDA ve AMPA) antagonistleri ile elde edilmiştir. Ancak bu antagonistlerin bilişsel işlevlerde bozulma ve şizofreni benzeri bulgular oluşturma gibi istenmeyen etkilere sahip olması, araştırmaların metabotropik glutamat reseptörleri üzerine yönelmesine neden olmuştur. Bu reseptörler G-proteini ile kenetli reseptörler olup, beyin glutamat akışının düzenlenmesinde ince ayar işlevi görür. Metabotropik glutamat reseptörleri 3 gruba ayrılır: Grup I (mGlu₁ ve mGlu₅), grup II (mGlu₂ ve mGlu₃) ve grup III (mGlu₆, mGlu₇ ve mGlu₈). Çeşitli hayvan anksiyete

modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalar, grup 2 (mGlu_{2/3}) reseptör agonistleri ve grup 1 (özellikle mGlu₅) reseptör antagonistlerinin anksiyeteyi gidermede klasik anksiyolitik ilaçlar kadar etkili olduklarını göstermiştir. Bu bileşikler, beyinde eksitator doğadaki iletimi doğrudan veya dolaylı bir şekilde baskılayarak nöronal hipereksitabiliteyi düzenler. Grup 2 mGlu reseptörleri nöronlarda presinaptik, postsinaptik ve heterosinaptik yerleşim gösterir. Bu reseptörlerin aktivasyonu glutamat salınımını baskılayarak amigdala ve hipotalamus gibi anksiyete ile ilişkili beyin bölgelerine eksitator doğada ileti geçişini azaltır. Grup I mGlu₅ reseptörleri başlıca ventral striatum, korteks ve hipokampusta bulunur ve genellikle postsinaptik yerleşimlidir. Bu reseptörlerin aktivasyonu ligand-kapılı iyon kanallarını ve hücre içi sinyal moleküllerini modüle eder. Söz konusu reseptörlerin blokajı ise, hipokampusta iGlu reseptör-araçlı postsinaptik eksitabiliteyi azaltarak anksiyolitik etki gösterir. Bu sunumda metabotropik glutamat reseptörlerinin anksiyete bozukluklarındaki rolü, çeşitli anksiyete modelleri üzerinde yapılmış çalışmalar eşliğinde değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, metabotropik glutamat reseptör.

ABSTRACT

Current drug treatment for anxiety is focused on benzodiazepines or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Although both treatments are effective in some patients, new therapeutic strategies are needed targeted to specific anxiety-related disorders. Thus, current studies are focused on corticotropin-releasing factor (CRF) antagonists, neurokinin antagonists, GABA_A-selective modulators as well as glutamate receptor modulators. Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the brain and involved in anxiety, pain perception and cognition. The role of glutamate receptors in anxiety-related disorders was firstly shown with ionotropic glutamate (iGlu) receptor antagonists acting at NMDA or AMPA receptors. However, blockade of NMDA receptors may also have serious side effects such as impairment of cognitive function and schizophrenia-like symptoms. Therefore, recent studies have turned to the G-protein-coupled metabotropic glutamate receptors which regulate more subtly alter glutamate transmission in the brain. These receptors are divided into three classes: Group I (mGlu₁ and mGlu₅), group II (mGlu₂ and mGlu₃) and group III (mGlu₆, mGlu₇ and mGlu₈). Recent studies suggesting that group II (mGlu_{2/3}) receptor agonists and group I (in particular mGlu₅) receptor antagonists have shown to possess anxiolytic properties as well as classical anxiolytics in various animal models and/or human. These compounds regulate neuronal hyperexcitability by direct or indirect suppres-

sion of excitatory transmission. The group II mGlu receptors are located at presynaptic, postsynaptic and heterosynaptic. Activation of these receptors inhibits glutamate release from excitatory inputs to brain structures related to anxiety, such as amygdala and hypothalamus. Group I mGlu₅ receptors are generally located postsynaptically and present in ventral striatum, cortex and hippocampus. Their activation modulates ligand gated ion channel currents and intracellular signalling molecules. Thus, group I mGlu₅ receptor blockade might attenuate iGlu receptor-mediated postsynaptic excitability in the hippocampus. This presentation will focus on the various anxiety models data that implicate modulation of the metabotropic glutamate (mGlu) receptors as a potential anxiolytic strategy.

Key Words: Anxiety, metabotropic glutamate receptor.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Nordquist RE, Steckler T, Wettstein J G, Mackie C, Spooren W. *Metabotropic glutamate receptor modulation, translational methods, and biomarkers: Relationships with anxiety. Psychopharmacology 2008;199:389-402.*
2. Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, Linden AM, Monn JA, Schoepp DD. *Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. Nature 2005;4:131-44.*

EEG “Feed-Back” Nedir?

What is EEG Feed-Back?

Sacit Karamürsel

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Physiology, Faculty of Istanbul Medicine, University of Istanbul, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 65

ÖZET

Elektroensefalografik (EEG) “feed-back” bireylere kendi beyin aktivitelerini operan koşullama ile değiştirebilme-yi öğreten ve böylelikle dikkati artıran, impulsiviteyi azaltan, hiperaktif davranışları kontrol eden ve uzun süreli değişimler oluşturan bir tekniktir. Lubar ve Shouse 1976 yılında operan koşullama tekniğini Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun semptomlarını tedavi etmek amacıyla elektrofizyolojik aktivitenin bazı tiplerini güçlendirerek kullandı. Çalışmaya katılanlara belli nöronal yanıtlar için görsel ve işitsel “feed-back” vererek hiperaktif davranışın azaldığını ve dikkatin iyileştiğini gösterdiler. Araştırmalar, EEG “feed-back”in birçok nörolojik ve psikiyatrik bozukluğun semptomlarını geriletmeye yardımcı olduğunu göstermiştir. Başka bozukluklarda kullanımı ve bozulmamış bilişsel faaliyetlerin daha da iyileştirilmesi amacıyla kullanımına dair çalışmalar da sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: EEG, EEG “feed-back”.

ABSTRACT

Electroencephalographic (EEG) feed-back is a technique for training individuals to alter their brain activity via operant conditioning to improve attention, reduce impul-

sivity, control hyperactive behaviors, and produce long-term change. In 1976, Lubar and Shouse utilized operant conditioning techniques to reinforce specific types of electrophysiological activity for the purpose of treating symptoms of ADHD. They provided participants with visual and auditory feed-back for certain neuronal responses and showed reduced hyperactive behavior and improved attention. Research has shown that EEG feed-back helps reduce symptoms of several neurological and psychiatric disorders, with ongoing research currently investigating applications to other disorders and to the enhancement of non-disordered cognition.

Key Words: EEG, EEG feed-back.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Angelakis E, Stathopoulou S, Frymiare JL, Green DL, Lubar JF, Kounios J. EEG neurofeedback: A brief overview and an example of peak alpha frequency training for cognitive enhancement in the elderly. *Clin Neuropsychol* 2007;21:110-29.
2. Fox DJ, Tharp DF, Fox LC. Neurofeedback: An alternative and efficacious treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2005;30:365-73.

EEG-Geribildirim Uygulamasına Endofenotipik Yaklaşım

Endophenotypic Approach to EEG Biofeedback Training

Numan Ermutlu

Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizioloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Istanbul Bilim, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 66-67

ÖZET

Elektroensefalografik (EEG)-geribildirim, edimsel koşulanma ile beynin elektriksel etkinliğini değiştirmeyi öğrenmektir. Belirli EEG frekans bileşenlerinin edimsel koşullanma ile denetlenmesinin klinik yararları gösterilmiştir. Örneğin; epilepsi gibi kortikal uyarılma düzensizlikleri ile karakterli hastalıklarda sensörimotor ritim (SMR) EEG-geribildiriminin klinik değeri olduğu gösterilmiştir. SMR çalışmasının sensörimotor uyarılmaya belirgin etkisi üzerine SMR çalışmaları hiperaktivite bozukluğunda kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra edimsel olarak SMR dalgasının artırılması ile beraber teta (4-8 Hz) dalgasının azaltılması ve bununla sıklıkla beraber uygulanan beta1 dalgasının (15-18 Hz) artırılması sırasıyla dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun hiperaktivite ve dikkat eksikliği bileşenlerinde kullanılmıştır. Bunların yanında yavaş kortikal potansiyel değişimleri epileptik nöbetlerde yararlı bulunmuş ve kuadriplejik bir hastada beyin-bilgisayar iletişim yöntemi olarak kullanılmıştır.

SMR ve beta çalışmasının etkileri sağlıklı gönüllüler üzerinde de gösterilmiştir. SMR ve beta1 çalışması ile olaya-ilişkin beyin potansiyeli bileşeni olan P3b genliklerinin arttığı bulunmuştur.

Endofenotipler "çıplak gözle" görülmeyen hastalık, (fenotip) ile genotip arasında bulunan ölçülebilir iç fenotiplerdir. Karmaşık nöropsikiyatrik hastalıkların anlaşılmasında önemli bir kavram olarak ortaya çıkmıştır. Endofenotip nörofizyolojik, biyokimyasal, endokrinolojik, nöroanatomik, bilişsel veya nöropsikolojik bir parametre olabilir. Endofenotipler, hastalığın genetik temellerini hastalığa göre daha basit olarak yansıtır.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, karşı çıkıcı bozukluk, davranım bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu, alkolizm, madde kullanım bozukluğu gibi durumlarda saptanan P3 genlik düşüklüğü bu bozukluklardaki disinhibisyonu yansıtabilir. Ortaya çıkan P3 bulguları düşük P3 genliğinin bir endofenotip olduğuna destek vermektedir.

EEG-geribildirim tedavisinin etkileri yalnız klinik belirtiler (fenotip) için değil endofenotip için de saptanmalıdır. Bu şekilde eş-hastalanım gösteren ve aynı endofenotipe sahip bozukluklara EEG-geribildirim tedavisinin etkisi daha iyi belirlenebilir.

Endofenotipler genetik çalışmalar dışında, tanı, sınıflandırma ve hayvan modelleri oluşturma konularında da yararlı oldukları gibi tedavi hedefi olarak da yararlı olabilirler.

ABSTRACT

EEG biofeedback refers to an operant conditioning paradigm where participants learn to influence the electrical activity of their brain. Learned self-regulation of specific frequency components of the electroencephalograph (EEG) has been shown to be of considerable clinical value. For instance, EEG biofeedback has been shown to be useful in reference to pathologies characterized by dysfunctional regulation of cortical arousal, such as epilepsy. From the apparent impact of SMR training on sensorimotor excitation, the applications of SMR training have been extrapolated to the treatment of hyperactivity disorder. Subsequently, the operant enhancement of SMR, trained concurrently with suppression of theta (4-8 Hz) component, has often been complemented with by training of beta1 (15-18 Hz) component in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder and attention deficit disorder respectively. Further clinical applications include the use of operant modulation of positive and negative SCP shifts in the control over epileptic seizures, and the use of learned SCP control as a means of brain-computer communication in paralyzed patients.

The effects of SMR and beta training have also been shown in healthy volunteers. Increase in the amplitude of event related potential component P3 has been found.

Endophenotypes are measurable internal phenotypes unseen by the naked eye along the pathway between disease and genotype. They have emerged as an important concept in the study of complex neuropsychiatric diseases. An endophenotype may be neurophysiological, biochemical, endocrinological, neuroanatomical, cognitive, or neuropsychological in nature. Endophenotypes represent simpler clues to genetic underpinnings than the disease.

The reduced P3 amplitude that has been observed in Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, Conduct Disorder, Antisocial Personality disorder, alcoholism, Substance Use Disorder may reflect dysinhibition in these disorders. These converging P3 findings offer support for reduced P3 amplitude as an endophenotype.

The effects of EEG biofeedback treatment, which is used in various conditions, can not only be investigated for the clinical parameters (phenotype) but also for endophenotypes like P3. So that the treatment effects EEG biofeedback for the disorders that are co-morbid and are having the same endophenotype, can be better delineated. In addition to their uses in genetic analysis, in classification and diagnosis and in the development of animal models, endophenotypes can be the target of treatment.

Fibromiyalji Sendromu Tanılı Hastalarda Nörogeribildirim Uygulaması

Neurofeedback Intervention in Patients with Fibromyalgia Syndrome

Sadi Kayıran

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Kocaeli, Kocaeli, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 68-69

ÖZET

Fibromiyalji sendromu; nedeni bilinmeyen, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar ve sıklıkla baş ağrısı, sabah sertliği, psikolojik bozukluklar, karın ağrısı, dismenore gibi birçok belirtinin eşlik edebildiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur. Fibromiyalji sendromlu hastaların ağrıyı algılaması ile ilişkili mekanizma olarak nöropeptid düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmektedir. Bu yüzden son yıllarda santral sinir sistemi yapılarına yönelik araştırmalara olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Nörogeribildirim; beyin nörofizyolojik dinamiklerini bireyin modifiye edebilme kabiliyetini destekleyen koşullu bir öğrenim yöntemidir.

Bu randomize, kontrollü, tek-kör çalışmada fibromiyalji sendromu tanısı alan hastalarda nörogeribildirim uygulamasının terapötik etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya 40 fibromiyalji sendromlu hasta alındı. Nörogeribildirim grubundaki hastalara 20 seans nörogeribildirim-sensörimotor ritim çalışması yapılırken, kontrol grubunda bulunan hastalara 10 mg/gün escitalopram tedavisi uygulandı. Tüm hastalara tedavi başlangıcında, 2, 4, 8, 16 ve 24. haftalarda ağrı ve yorgunluk için vizüel ana-

log skala, Hamilton depresyon ve anksiyete skalası, Beck depresyon ve anksiyete skalası, fibromiyalji etkilenim sorulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ) ve kısa form 36 ölçeği (Short Form-36-SF-36) uygulandı. Nörogeribildirim tedavisi sonrası yapılan değerlendirmelerde, tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler kaydedildi. Çalışma sırasında elde edilen nörogeribildirim parametrelerinin incelemesinde, tedavi öncesine göre düşük frekanslı ritimlerin genliklerinde azalma (delta, theta), orta frekanslı ritimlerin genliklerinde sensörimotor ritim yükselme gözlemlendi.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, sensörimotor ritim aktivitesini düzeltmeyi amaçlayan nörogeribildirim uygulamasının fibromiyalji sendromunda yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a disorder of uncertain etiology characterized by widespread musculoskeletal pain, increased tenderness in multiple points, and several symptoms including fatigue, sleep disturbances,

morning stiffness, headache, depression, irritable colon disease and female urethral syndrome. The abnormalities in functional activity of the brain structures besides the changes in neuropeptide levels are reported as underlying mechanism for the conception of pain in FMS patients. Therefore, the interests in central nervous system structure have been increased within recent years. EEG Biofeedback-Neurofeedback (NFB) is an education method that supports the person for modifying its own neurophysiologic dynamics.

In this randomized controlled single-blind study, it is aimed to research the therapeutical efficacy of the NFB in FMS patients. Forty FMS patients are involved the study. Twenty sessions of NFB-sensorymotor rhythm study were given to the patients in NFB group, while 10 mg per day escitalopram treatment was given to the patients in con-

rol group. Visual Analogue Scale (VAS) for pain and fatigue, Hamilton Depression and Anxiety Scale (HDS, HAS), Beck Depression and Anxiety Scale (BDS, BAS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and Short Form 36 (SF-36) were applied to all patients before, two, four and eight weeks, four and six months after the study. After performing 20 sessions of NFB treatment, most of the symptoms of the patients were decreased, and certain progressions in HDS, HAS, BDS, BAS, SF-36 and VAS were obtained in all of the patients. On the other hand, when we evaluate the wavebands, we found a tendency of rising in sensorymotor rhythm values, and a tendency of reducing in theta values.

The data derived from this study suggests that the NFB application to treat sensorymotor rhythm activity might be a novel therapeutic modality in FMS.

Dopaminergic Neurotransmission in Animal Models of Dystonia

Aygül Balcıoğlu

Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA USA

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 70

ABSTRACT

A common early-onset dystonia is a disease that is characterized by an abnormal rigidity of muscle, and prolonged, repetitive muscle contractions that may cause twisting or jerking movements of the body or a body part. Most cases of early onset torsin dystonia (DYT1) are caused by a Δ GAG mutation in TOR1A gene resulting in the loss of a glutamic acid in the carboxy terminal region of torsinA protein in the heterozygous state. Work in our collaborative team has focused on mouse models of DYT1 dystonia, with the goal of understanding the underlying mechanisms, which may be shared with other forms of dystonia. In a transgenic DYT1 model in which mice express human mutant torsinA, we have identified abnormalities in striatal dopamine release as well as function of dopamine transporter (DAT) and amphetamine-induced locomotion (1). We also described a deficit in motor learning, which resembles that observed in humans. These animals do not have overt dystonia, but they do not learn to stay on the rotarod and travel less distance under basal condition as well as following amphetamine administration. We currently are working on the hypothesis that mutant torsinA interferes with the normal transport of DAT and vesicular monoamine transporter (VMAT2) through the secre-

tory pathway and thus interferes with the normal function of this protein (2). We are using two different animal models of dystonia. One is our own conventional transgenic model in which human mutant (hMT) or wild-type (hWT) torsinA is expressed at near normal levels (3). The other is the heterozygous DYT1 Δ GAG knock-in mice in which endogenous mutant and wild-type torsinA are expressed under its own promotor (4). These models will allow us to characterize how the expression of near-normal and normal levels of human and mouse mutant torsinA, respectively, present throughout development and later life affects dopaminergic neurotransmission in vivo and in vitro.

REFERENCES

1. Balcıoğlu A, Kim MO, Sharma N, Cha JH, Breakefield XO, Standardt DG. *J Neurochem* 2007;102:783-8.
2. Hewett JW, Tannous B, Niland BP, Nery FC, Zeng J, Li Y. Breakefield. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:7271-6.
3. Sharma N, Baxter MG, Petravic J, Bragg CD, Schienda A, Standardt DG, Breakefield XO. *J Neurosci* 2005;25:5351-5.
4. Dang MT, Yokoi F, McNaught KSP, et al. *Exp Neurol* 2005;196:452-63.

What Can We Learn from Genetics in Dystonia? An Up-Date

Ebba Lohmann

Département de Génétique et Cytogénétiqueö Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, UMR S679, Neurologie et Thérapeutique Expérimentale, Paris, France

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 71

ABSTRACT

Genetic etiologies have long been suspected for many subtypes of dystonia. Recent molecular advances have led to the identification of an increasing number of genes for primary and secondary dystonia subtypes. This information has opened the way for studies aimed at characterizing basic pathogenic mechanisms, including cellular and animal models. It has also allowed for a broader analysis of phenotype and endophenotype to further characterize of the spectrum of gene expression. Defining genetic etiologies has altered the way neurologists diagnose and counsel patients, including the important need to provide genetic counsel to patients and their families. Ultimately, understanding the genetic causes of dystonia, and the effects of these alterations, holds the promise of rational, targeted therapies.

Currently, 19 different subtypes of dystonia can be distinguished genetically and are designated dystonia types (DYT) 1-20 by the Human genome Organization/Genome Database (DYT14= DYT5). In fact, this genetic arrangement represents a rather mixed list of different dystonias with known genes or gene loci and is not a classification in the strict sense. Seven of these 19 dystonias are primary forms (DYT1, 2, 4, 6, 7, 13 and 17). The rest includes secondary dystonia, dystonia-plus syndromes and paroxysmal

dystonias which are classified under episodic dyskinetic syndromes that may have dystonic contractions. While a chromosomal location has been identified for many forms of dystonia, only 7 mutated genes have been identified thus far: torsinA in the early-onset primary torsion dystonia (PTD) (DYT1), GTP-cyclohydrolase I in dominant dopa-responsive dystonia (DRD) (DYT5a = DYT14), tyrosine hydroxylase in recessive DRD (DYT5b), very recently the THAP1 gene mixed-onset PTD (DYT6), myofibrillogenesis regulator 1 in paroxysmal dystonic choreoathetosis (DYT8), ϵ -sarcoglycan in myoclonus dystonia (DYT11), and more recently ATP1A3 in rapid-onset dystonia parkinsonism (DYT12). Furthermore, mutations in PRKRA (DYT16) and SLC2A1 (DYT19) genes have been described in dystonia-parkinsonism and paroxysmal exercise induced dystonia.

Key Words: Dystonia, genetics, DYT.

REFERENCES

1. Fahn S. *Adv Neurol* 1988;50:1-8.
2. De Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ. *Lancet Neurol* 2002;1:316-25.
3. Bressmann S. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007;13:347-55.
4. Fuchs T, et al. *Nat Genet* 2009;41:286-8.

Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıkların Tedavisinde Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Neurologic and Psychiatric Diseases

Özden Şener

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 75-76

ÖZET

Bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde beynin belli bölümlerinin uyarımının etkinliği uzun süreli araştırılmaktadır. Uygulamanın, bu hastalıkların tedavisinde nasıl etki ettiği tam olarak bilinmese de; temel hedef, hastalıkların patofizyolojilerinde rolü olan kortikal-subkortikal ağların uyarılabilirliğini veya aktivitesini değiştirmektir.

Transkraniyal manyetik stimülasyon kortikal nöronları uyarmanın emniyetli ve invaziv olmayan bir yoldur. Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) da uyarım yöntemlerinden biridir. Tekrarlayan uyarımların merkezi sinir sisteminde uzun süreli plastik değişikliklere yol açtığından görülmesinden bu yana, rTMS tedavi denemelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle yüksek frekanslı rTMS'nin nörolojik ve psikiyatrik bazı hastalıklarda geçici iyiyeye gidiş sağladığına dair veriler mevcuttur.

Bu konuşmada rTMS ile tedavinin rasyoneli ele alınacaktır. Metodun denendiği diğer hastalıklardan da söz edilmekle birlikte, esas olarak metodun depresyon ve nöropatik ağrı tedavisindeki yeri üzerinde durulacaktır.

rTMS ile tedavinin en yoğun olarak araştırıldığı psikiyatrik durum depresyondur. Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), uyarım için en çok tercih edilen bölümdür. Sağ DLPFK'nin düşük frekanslı veya sol DLPFK'nin yüksek frekanslı uyarımlarının depresyonun şiddetini azalttığına ilişkin bilgiler vardır. Öte yandan; bir meta-analiz depresyonda rTMS'nin etkinliğinin olmadığına işaret etmektedir.

Motor korteksin duyu sistemiyle olan doğrudan ve dolaylı bağlantıları bilinmektedir. Kronik ağrının motor korteksteki intrakortikal disinhibisyona bağlı olduğu gösterilmiştir. Kronik nöropatik ağrı tedavisinde rTMS'nin etkin olduğuna ilişkin çalışmalar vardır. İnme sonrası kronik ağrı, omurilik lezyonları, trigeminal sinirin, brakiyal pleksusun veya periferik sinirin hastalıkları, kompleks bölgesel ağrı sendromu l'de rTMS ile tedavi çalışmaları yapılmıştır. Uygulamanın başarısı, altta yatan patolojiden ziyade, uygulama parametrelerine bağlı gibi görünmektedir. Örneğin; kronik ağrının tedavisinde 8 şekilli stimülatörle 5-20 Hz frekansla ve en az 1000 uyarımın bir veya daha çok hafta boyunca tekrarlanmasının geçici ve orta dereceli bir olumlu etkisinin olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur.

rTMS, çok değişkenli bir uygulama yöntemidir. Dolayısıyla, araştırmacıların çalışma desenlerini oluştururken birbirinden farklı tercihler kullanması (heterojen metodoloji) saf bilgi birikimini güçleştirmektedir.

Anahtar Kelimeler: rTMS, tedavi, ağrı, depresyon.

ABSTRACT

Treatment of some neurological and psychiatric diseases by the stimulation of parts of the brain has long been investigated. Although it is not known how the method works, the main aim is to change the excitability or activity of the cortical-subcortical networks which take part at the pathophysiology of the diseases.

Transcranial magnetic stimulation is a safe and non-invasive way of stimulating the cortical neurons. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a method of this type. Since the repetitive stimulation has been found to provide long term plastic changes in central nervous system, rTMS has been used for treatment studies. Especially, there is data on high frequency rTMS improves some neurological and psychiatric diseases.

The rationale of rTMS treatment is going to be handled in this talk. Though other diseases in which the method has been searched is going to be mentioned, particular attention will be paid to the role of rTMS for treatment of depression and neuropathic pain.

Depression is the most extensively researched psychiatric condition in terms of treatment with rTMS. Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is the most preferred area. Low frequency stimulation of the right DLPFC or high frequency stimulation of the left DLPFC has been found to diminish the severity of depression. On the other hand, a meta-analysis points out that rTMS is not effective in the disease.

The direct and indirect connections between motor and sensory cortices are well known. It has been shown

that chronic pain is due to intracortical disinhibition at the motor cortex. There are studies that suggest treatment of chronic pain with rTMS. Post-stroke chronic pain, spinal cord lesions, trigeminal nerve lesions, brachial nerve injuries or peripheral nerve diseases, complex regional pain syndrome I have been studied with rTMS. For all of these diseases, the success of the treatment looks to be dependant to the parameters used, not to the kind of the disease. For example, there are some proofs that one or several weeks of sessions of 1000 stimulation at 5-20 Hz frequency with an eight-shaped coil provides transient and moderate pain relief.

rTMS is a method of application with many variables. Because of that, different preferences of researchers when preparing a study design make it difficult the accumulation of pure data.

Key Words: rTMS, treatment, pain, depression.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiology* 2008;119: 2179-84.
2. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: Clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:522-34.
3. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *Journal of Psychiatric Practice* 2002;8:270-5.
4. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952-70.
5. Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8:799-808.

Modulation of Cortical Excitability Via rTMS

Aslı Demirtaş Tatlıdede

Center for Noninvasive Brain Stimulation, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 77

ABSTRACT

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a novel tool for noninvasive modulation of the human motor cortex. rTMS exerts significant effects on motor cortical excitability which last beyond the time of application and these effects largely depend on the stimulation settings such as frequency, intensity and the duration of the applied trains. In general, high frequency rTMS induces an increase in cortical excitability of the underlying motor cortex while low frequency stimulation produces the opposite effect. In addition, stimulation of one motor cortex leads to a modulation of cortical excitability in the homonymous region of the contralateral hemisphere via transcallosal connections; thus, depression of one motor cortex leads to an increased excitability in the contralateral motor cortex. Furthermore, rTMS over the lateral cerebellum alters motor excitability and modulates intracortical circuits in the contralateral motor cortex. Resting motor threshold and motor evoked potential size are the traditional measures for cortical excitability while cortical silent period is commonly employed for cortical inhibition.

Paired-pulse TMS paradigms at long and short intervals differentiate the effects of rTMS protocols on cortical

excitability and inhibition. These paradigms provide important insights for the underlying neurophysiology and may be valuable in guiding the optimal stimulation parameters in therapeutic and investigative protocols. In this talk, the neuromodulatory effects induced by different rTMS protocols will be discussed and evidence from normal and patient populations will be presented.

Key Words: Transcranial magnetic stimulation, cortical excitability, neuromodulation.

REFERENCES

1. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58.
2. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2584-96.
3. Thickbroom GW. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: Experimental framework and human models. *Exp Brain Res* 2007;180:583-93.

Pestisidlerin Merkezi Sinir Sistemi Nöronları Üzerine Etkilerinin İncelenmesinde “Patch-Clamp” Tekniğinin Kullanılması

Use of Patch-Clamp Technique for Investigating Effects of Pesticides on Central Nervous System Neurons

Ramazan Bal

Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Department of Biophysics, Faculty of Medicine, University of Firat, Elazig, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 78-79

Amaç: Pestisidler ya ilaçlama sırasında ağız, deri veya solunum yolu ile alınarak akut toksikasyonlara ya da bitkiler üzerindeki ilaç kalıntıları nedeniyle uzun süreli alınması sonucu uzun süren olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Hatta pestisidlerin kanser ve Parkinson hastalığı gibi bazı hastalıklar ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Bu amaçla pest kontrol ve insektisid spreyi olarak yaygın kullanıma sahip bir insektisid olan imidaklopridin [1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-2-nitroimino-imidazolidine] fare merkezi sinir sistemi nöronları üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İmidaklopridin nöronlar üzerine etkileri beyin sapı ve hipokampus kesitlerinde “patch-clamp” tekniği kullanılarak çalışıldı. “Patch-clamp” tekniği hücre zarında bulunan iyon kanallarını tek olarak ya da çoklu olarak inceleme olanağı sağlayan ileri düzey elektrofizyolojik bir yöntemdir.

Bulgular: Mevcut çalışmada dinlenim zar potansiyeli, input direnci ve spontan aksiyon potansiyeli atışlarının 3 µM konsantrasyonda imidakloprid herhangi bir etki oluşturmadı. 30 µM ve daha yüksek konsantrasyonlarda imidakloprid önce nöronların uyarılabilirliğini artırdı. İmidakloprid nöronlarda spontan olarak meydana gelen aksi-

yon potansiyeli sayısında artışa neden oldu. Bu nedenle nöronlar depolarize edici akımlara yanıt olarak oluşan aksiyon potansiyeli sayısında da artışa neden oldu. İmidakloprid perfüzyonunun başlamasından belli bir süre sonra imidaklopride yanıt veren nöronlarda dinlenim potansiyeli hiperpolarize değerlere kaydı ve bunun bir sonucu olarak spontan aktivite sona erdi; depolarize edici akımlara yanıt olarak ya daha az aksiyon potansiyeli oluştu ya da tamamen sessizleşti.

Yorum: İmidaklopridin merkezi sinir sistemi nöronlarının elektrofizyolojik özelliklerini değiştirdiği ve dolayısıyla insan ve diğer memeli beyninin çalışmasını olumsuz etkileme potansiyeline sahip olduğu sonucuna varıldı.

ABSTRACT

Objective: Pesticides may result in either acute toxications when exposed via oral, dermal or respiratory routes during application or result in long term deleterious effects when plants and fruits of pesticide remainings are consumed for a long period of time. Furthermore, it has been claimed that pesticides might be associated with so-

me diseases including cancer and Parkinson disease as a causative factor. For this reason, it is aimed to investigate effects of imidacloprid [1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-2-nitroimino-imidazolidine], which is a widely used synthetic insecticide to control insect pests on crops and fleas, on mouse central nervous system neurons.

Materials and Methods: Effects of imidacloprid on neurons were investigated in brain stem and hippocampus slices using patch clamp technique. Patch-clamp technique is an advanced electrophysiological method enabling single ion channels or a group of ion channels recordings.

Results: In the present study, application of 3 μM imidacloprid had no effect on resting membrane potential, input resistance, and spontaneous firing in neurons tes-

ted. But, imidacloprid at concentrations of 30 μM or more increased initially excitability of neurons, manifesting as increases in the frequency of spontaneously firing action potential and increases in the number of action potentials in response to depolarizing current pulses. Sometimes after the start of superfusion with imidacloprid in imidacloprid-responsive neurons, resting membrane potentials shifted toward in a hyperpolarizing direction and, as a consequence, spontaneous activity ceased and stop firing in response to depolarizing current pulses.

Conclusion: It has been demonstrated that imidacloprid could change electrophysiological properties of central nervous system neurons. Therefore, it is concluded that imidacloprid appear to have potentials to cause deleterious effects on the functioning of the mammalian brain.

Migren ve Kalsiyum Kanalları

Migraine and Calcium Channels

Serpil Demirci

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Suleyman Demirel, Isparta, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 80-81

ÖZET

Tüm uyarılabilir hücreler plazma membranında voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını (VGCC) eksprese eder. Membran depolarizasyonu VGCC'nin açılmasına ve kalsiyumun hücre içine girmesine; nörotransmitter ve nöropeptid salınımı, nöronal uyarılabilirlik ve plastisite, gen ekspresyonu, hücre sağkalımı, gelişimi ve ölümü gibi bir dizi süreçte rol oynar. Farklı tipte voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları saptanmıştır: Aktivasyon için kuvvetli depolarizasyon gereken yüksek-voltaj-aktivasyonlu L-, N-, P/Q- ve R-tipi kalsiyum kanalları ve daha hafif depolarizasyonla tetiklenen düşük-voltaj-aktivasyonlu T-tipi kalsiyum kanalları. P/Q-tipi ve N-tipi kalsiyum kanalları presinaptik sonlanmalardan nörotransmitter salınımını sağlar. N-tipi ve L-tipi kalsiyum kanalları hücre soması ve dendritlerde yerleşiktir ve hücre uyarılabilirliğini düzenler (1).

Migren genel prevalansı oldukça yüksek bir hastalıktır. Migrende baş ağrısını başlatan fizyolojik mekanizmalar ve biyokimyasal yollar çok iyi bilinmemektedir. Migren baş ağrısının primer beyin disfonksiyonuna bağlı trigeminovasküler sistem aktivasyonu ve sensitizasyonu ile geliştiği düşünülmektedir.

Ailesel hemiplejik migren olgularında voltaj-bağımlı P/Q-tipi kalsiyum kanallarının $\alpha 1A$ subünitesini kodlayan CACNA1A geninde missense mutasyon saptanmasından sonra kalsiyum kanalları migren çalışmalarında ilgi odağı olmuştur. Yapılan çalışmalarda FHM1 mutasyonunun insan nöronal P/Q-tipi kalsiyum kanallarında işlev-kazancı ile sonuçlandığını düşündüren bulgular saptanmıştır. Yine çalışmalar migren patofizyolojisinde önemli yeri olan kortikal yayılan depresyonun başlatılması ve sürdürülmesinde kalsiyum kanallarının önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir. Mutant kalsiyum kanalları daha düşük voltajlarda açılır ve normalde kanalı açmaya yetmeyecek kadar düşük voltajlarda hücre içine kalsiyum girişi gerçekleşir. Daha düşük kanal aktivasyon eşiği ve artmış kanal-açık-kalma-olasılığı sonucu gelişen kalsiyum kanallarındaki işlev-kazancı kortikal yayılan depresyon eşiğini düşürür, kortikal yayılan depresyonun daha hızlı yayılımına ve depolarizasyonunun daha uzun süreli olmasına neden olur (2). FHM1 mutasyonlarında, kalsiyum kanallarındaki işlev-kazancı noziseptif trigeminovasküler yollarda hipereksitabiliteye neden olabilir. FHM2'de de astositik Na, K-ATPazda işlev kaybı mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyonda kortikal yayılan depresyon eşiğini düşürebilir. Kalsiyum kanalları meningeal noziseptif aferentlerin perivasküler sonlanmalarından

CGRP salınımını ve nörojenik vazodilatasyon ve plazma ekstravazasyonunu kontrol eder. Ayrıca, periaquaduktal gri cevherdeki kalsiyum kanalları santral sensitizasyonunda etkilidir. Kalsiyum kanalları periferik noziseptif sistemin yanı sıra trigeminovasküler nozisepsiyonda da önemli rol oynar (3).

ABSTRACT

All excitable cells expresses voltage-gated calcium channels (VGCC) in their plasma membrane. Depolarization of membrane leads to opening of VGCCs and resulting calcium influx; and so is involved in a wide variety of processes such as release of neurotransmitter and neuropeptides, neuronal excitability and plasticity, gene expression and survival, development and death of cells. Different types of calcium channels have been identified: high-voltage activated L-, N-, P/Q- ve R-type Ca channels that require strong depolarization for activation and low-voltage activated T-type channels that triggered by lower depolarization. P/Q- and N-type calcium channels provide release of neurotransmitter from presynaptic terminals. N- and L-type calcium channels are localized in cell soma and dendrites and regulates cell excitability (1).

Migrain is a disorder with a relatively high prevalence. The physiological mechanisms and biochemical pathways inducing headache in migraine are underrecognized. Migraine headache is thought to result from a primary brain dysfunction leading activation and sensitization of trigeminovascular system.

Calcium channel involvement in migraine has become a focus of attention after the detection of a missense mutation in CACNA1A gene encoding α 1A subunit of voltage-gated P/Q-type calcium channels in cases of familial he-

miplegic migraine. Trials showed that FHM1 mutations result in gain-of-function in human neuronal P/Q-type calcium channels. As well, some others support that calcium channels has an important role in initiation and spread of cortical spreading depression that is of major importance in migraine pathophysiology. Mutant calcium channels are opened at lower voltages leading calcium influx. Gain-of-function of calcium channels, resulted by a lower threshold for channel activation and raised channel open probability, leads to a lower threshold for cortical spreading depression initiation and increased velocity of propagation and a longer duration of depolarization (2). In FHM1 mutations, gain-of-function of calcium channels may lead to hyperexcitability of nociceptive trigeminovascular pathways. In FHM2, there exist an astrocytic Na, K-ATPase loss-of-function mutation that may also lower cortical spreading depression threshold. Furthermore, calcium channels controls CGRP release from perivascular endings of meningeal nociceptive afferents and neurogenic inflammation and plasma extravasation. Moreover, calcium channels located in the periaqueductal gray are involved in central control of trigeminal pain. Calcium channels have important roles in trigeminovascular as well peripheral nociception (3).

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gribkoff VK. The role of voltage-gated calcium channels in pain and nociception. *Semin Cell Dev Biol* 2006;17:555-64.
2. Pietrobon D. Migraine: New molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005;11:373-86.
3. Akerman S, Williamson DJ, Goadsby PJ. Voltage-dependent calcium channels are involved in neurogenic dural vasodilatation via a presynaptic transmitter release mechanism. *Brit J Pharmacol* 2003;140:558-66.

Nörolojik Hastalıkların Patofizyolojisinde TRPM2 Katyon Kanallarının Moleküler Rollerini

Molecular Roles of TRPM2 Cation Channels in Pathophysiology of Neurological Diseases

Mustafa Nazıroğlu

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Department of Biophysics, Faculty of Medicine, University of Suleyman Demirel, Isparta, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 82-83

ÖZET

Amaç: "Transient Receptor Potential (TRP)" kanalları son 10 yıl içerisinde keşfedilmiştir. TRP kanallarının başlıca uzun kanallar (TRPC), kısa-melastatin (TRPM), vanilloid (TRPV), polisistin (TRPP), mukolipin (TRPML) ve ankririn (TRPA) isimli 6 familyası vardır (1). Beyin, beyincik, ön beyin, hipokampus ve sinir hücrelerinde daha ziyade bulunan TRPM kanallarının dört alt grubu vardır (2). Bu çalışmada, nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde TRPM2 katyon kanallarının moleküler rollerinin araştırıldığı çalışmalar derlenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Yöntem olarak PubMed ve SCI'daki kaynak taramaları ve kendi basılmış eserlerim kullanılmıştır.

Bulgular: Oksidatif stres artışı ve antioksidan sistemin zayıfladığı durumlarda DNA tahribi ve NAD'dan PARP ve sonrasında PARG aktivasyonları ile ADP-Riboz (ADPR) oluşumu artmaktadır (1,3). Hem ADPR ve NAD, hem de oksidatif stres ürünlerinden olan H_2O_2 'nin TRPM2 kanallarını aktive ettiğine dair bildirimler mevcuttur (4,5). Fakat bir kısım araştırmacılar oksidatif stresin DNA hasarına ne-

den olarak ADPR üretimini artırdığına ve ADPR vasıtası ile TRPM2 kanallarının aktive edildiğini savunurken, bir kısım araştırmacılar ise hem ADPR, hem de H_2O_2 'nin birbirinden bağımsız olarak TRPM2 kanallarını aktive edebildiklerine değinmektedir (2,4). Günümüzdeki hiçbir Ca^{+2} kanal blokeri TRPM2 kanallarını bloke edememektedir. Antioksidanların bloker etkileri de çeşitlilik ve zıtlık arz etmektedir. Bir kısım araştırmacı mannitol ve katalazın TRPM2 kanallarını bloke ettiğini bildirirken, diğer bir kısım araştırmacı glutatyon ile C ve E vitaminlerinin bloke edici etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir (1,5). Son yapılan çalışmalarda TRPM kanallarının nörolojik hastalıklardaki öneme değinilmektedir. Örneğin; astrositlerde meydana gelen oksidatif stres ürünlerinden nitrik oksit ve amiloid β peptidin mikrogliya hücrelerinde $TNF\alpha$ üretimi artışı ve $TNF\alpha$ ile TRPM2 kanallarının aktivasyonuna bağlı sitozolde Ca^{+2} artışı Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde rolü olabileceğine değinilmiştir (2). Ayrıca, amiyotrofik lateral sklerozis ve Parkinson'a bağlı demans da TRPM2 ve TRPM7 kanallarındaki genlerin bozuklukları bu hastalıkların etyolojisinde rol oynadığına değinilmektedir. Bu panel sunumunda bu çalışmalara detaylı olarak değinilecektir.

Yorum: TRPM2 kanallarının nörolojik hastalıkların etyolojisinde önemli rollerinin olduğu ve fakat bu konuların henüz yeterince araştırılmadığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: TRPM2 katyon kanalları, oksidatif stres, ADP-riboz, Alzheimer hastalığı.

ABSTRACT

Objective: Transient receptor potential (TRP) channels were discovered within last 10 years. The TRP channels consisting of six main subfamilies termed the TRPC (canonical), TRPV (vanilloid), TRPM (melastatin), TRPP (polycystein), TRPML (mucolipin), and TRPA (ankyrin) are involved in Ca^{2+} homeostasis disruption. Subtype of TRPM cation channels is widely expressed in neuronal and the brain cells. The TRPM2 channels have four subtypes. In the current study, I aimed to review molecular roles of TRPM2 cation channels in pathophysiology of neurological diseases.

Materials and Methods: I used papers in PubMed and SCI as well as my previous publications.

Results: Although there are suggestions to the contrary, Ca^{2+} influx via TRPM2 is thought to occur via production of adenosine diphospho-ribose (ADPR), NAD and also by oxidative stress (1). Oxidative stress causes DNA damage and increases ADPR production (2). ADPR may arise from mitochondrial source or alternatively via activation of poly (ADPR) polymerase (PARP) with subsequent hydrolysis of poly (ADPR) by poly (ADPR) glycohydrolases liberating ADPR (1,3). Although some investigators demonstrated an indirect action of H_2O_2 in stimulate of ADPR formation in nuclei and mitochondria (4) direct agonist action of H_2O_2 on TRPM2 is also present (1,3). There is lack of certain of specific pharmacological blockers. There are conflict reports on inhibitor role of antioxidants in TRPM2 channels. Some papers (1,4) indicated inhibitor role of catalase and mannitol in TRPM2 chan-

nels other paper did not find inhibitor role of glutathione, vitamin C and E in the channels (5). There are speculations on involvement of neuronal TRPM2 channels in Alzheimer's disease (AD) (4). Amyloid- β -peptide ($A\beta$) activated mitochondrial production of ROS, which is released into the cytosol. ROS can activate TRPM2, and subsequent cytosolic free Ca^{2+} increases induce nitric oxide production. Microglia and astrocytes activated by $A\beta$ produce TNF α which induced TRPM2 activation and NO. Recently, it was reported that there was unique mineral environment identified in connection with western Pacific Amyothropic Lateral Sclerosis and Parkinsonism Dementia and TRPM2 channels.

Conclusion: I observed that TRPM2 channels has important role on pathophysiology of neurological diseases. However, there is no enough publication on the subject.

Key Words: TRPM2 cation channels, oxidative stress, ADP-ribose, Alzheimer's disease.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Naziroğlu M. New molecular mechanisms on the activation of TRPM2 channels by oxidative stress and ADP-ribose. *Neurochem Res* 2007;32:1990-2001.
2. Naziroğlu M. Molecular mechanisms of vitamin E on intracellular signalling pathways in brain. In: Goth L (ed). *Reactive Oxygen Species and Diseases*. Kerala Indiana: Research Signpost Press, 2007:239-56.
3. Naziroğlu M, Lückhoff A. A calcium influx pathway regulated separately by oxidative stress and ADP-ribose in TRPM2 channels: Single channel events. *Neurochem Res* 2008;33:1256-62.
4. Naziroğlu M, Lückhoff A. Effects of antioxidants on calcium influx through TRPM2 channels in transfected cells activated by hydrogen peroxide. *J Neurological Sci* 2008;15:270:152-8.
5. Yamamoto S, Wajima T, Hara Y, Nishida M, Mori Y. Transient receptor potential channels in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2007;1772:958-67.

Temporal Lobe Epilepsy Models

Asla Pitkänen

University of Kuopio, Kuopio, Finland

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 84

ABSTRACT

According to definition temporal lobe epilepsy (TLE) refers to epilepsy, in which seizures begin in the temporal lobe (hippocampus, amygdala, perihippocampal cortex, lateral temporal cortex). In humans, etiologies for TLE vary from gene mutation to acquired causes, varying from prolonged febrile seizures in childhood to traumatic brain injury (TBI) to cerebral infection to dysplasia. Modeling of "pure" TLE is a challenge. Idiopathic (genetic) TLE in mice has received very little attention. Typically acquired epilepsy in experimental models is induced by chemically or electrically induced status epilepticus, hyperthermia, TBI, or cortical stroke. Even though many of the acquired models show temporal lobe pathology, it has been difficult to define the seizure origin to a specific structure in the temporal lobe. Despite of these caveats, the models have proven to be very useful to investigate epileptogenesis and ictogenesis in TLE. Like in humans, extent of pathology, epileptogenesis, and epilepsy phenotype vary between etiologies as well as within a model which provides a tool to investigate mechanisms that relate to epilepsy severity and also to investigate epileptogenic and ictogenic mechanisms that may be common to different etiologies.

REFERENCES

1. Pitkänen A, Moshe S, Schwartzkroin PA. *Animal models of seizures and epilepsy*. Elsevier 2006.
2. Pitkänen A, McIntosh TK. *Animal models of post-traumatic epilepsy*. *J Neurotrauma* 2006;23:241-61.
3. Pitkänen A, Kharatishvili I, Karhunen H, Lukasiuk K, Koskinen R, Nairismägi J, et al. *Epileptogenesis in experimental models*. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 2):13-20.
4. Pitkänen A, Immonen RJ, Gröhn OH, Kharatishvili I. *From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: What animal models tell us about the process and treatment options*. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):21-9.

A Mutual Cross Inhibition of Circuits Between Absence Epilepsy and Mesial Temporal Lobe Epilepsy (MTLE)

Filiz Onat

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Marmara, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 85-86

In addition to a crucial role for the highly interconnected circuitry of the cortex and thalamus, the limbic regions, which have been thought not to be of importance in the expression of spike-and-wave seizures, are involved in absence seizures. Even though little evidence is available concerning the role of limbic system in absence epilepsy, the data in the genetic absence epilepsy models indicate the changes in the limbic system. Cerebral glucose utilization rates in Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) have been demonstrated to increase in the areas that belong to the limbic system. Recent studies revealed a full or partial resistance to the secondary generalization of limbic seizures and a progressive deterioration of the fundamental frequency and harmonics of spike-and-wave discharges during limbic epileptogenesis in adult GAERS and WAG/Rij animals (1-5). Further, a significant negative correlation between basal cumulative spike-and-wave discharges and kindling rate was observed in GAERS and WAG/Rij animals, indicating that a high level of spike-and-wave discharge activity in absence epilepsy reduces the effectiveness of kindling progress. Additionally co-stimulation of the thalamic reticular nucleus (TRN) during rapid hippocampal kindling reduces the number and duration of generalized convulsions in the

adult Wistar rats (6). Further, a digenic mouse model of absence epilepsy and temporal lobe epilepsy produced by combining two epilepsy-associated ion channel mutations, reveals a protective interaction (7). These findings all point to interactions between cortico-thalamo-cortical and limbic circuitry but do not show how they occur. The amygdala and hippocampus are both connected with thalamic nuclei close to the midline such as the mediodorsal, centromedial and anterior nuclei which also have two-way links to the rostral TRN. The connections of the rostral TRN with limbic structures through these thalamic nuclei may be particularly relevant for understanding the resistance to secondary generalized convulsive seizures in the genetic absence epilepsy models and changes in the spectral characteristics of absence seizures. Finally these data point to a mutual cross inhibition of circuits underlying absence epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy.

REFERENCES

1. Eskazan E, Onat Yilmaz F, Aker R, Öner G. Resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:1115-9.

2. Onat Yılmaz F, Eskazan E, Aker R. Experimental absence versus amygdaloid kindling. In: Corcoran M, Moshe SL (eds). *Advances in Behavioral Biology; Kindling* 6th ed. Springer, 2005.
3. Aker RG, Yananlı HR, Gurbanova AA, Ergün AÖ, Ateş N, Van Lujtelaar G, Onat FY. Amygdala kindling in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Epilepsia*, 2006;47:33-40.
4. Gurbanova AA, Aker RA, Sirvanci S, Demiralp T, Onat Yılmaz F. Intra-amygdaloid injection of kainic acid in rats with genetic absence epilepsy: The relationship of typical absence epilepsy and temporal lobe epilepsy. *The Journal of Neuroscience* 2008;28:7828-36.
5. Akman O, Karson A, Aker RG, Ates N, Onat Yılmaz F. Hippocampal kindling in rats with absence epilepsy resembles amygdaloid kindling. *Epilepsy Research* 2008;81:211-9.
6. Nanobashvili Z, Chachua T, Nanobashvili A, Bilanishvili I, Lindvall O, Kokaia Z. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. *Experimental Neurology* 2003;181:224-30.
7. Glasscock E, Qian J, Yoo JW, Noebels JL. Masking epilepsy by combining two epilepsy genes. *Nature Neuroscience* 2007;10:1554-8.

Nöroprotektif Moleküller (Eritropoetin ve Aktive Protein C)

Neuroprotective Molecules (Erythropoietin and Activated Protein C)

Şermin Genç

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimleri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Neuroscience, Institute of Health Sciences, University of Dokuz Eylül, İzmir, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 87-88

ÖZET

Eritropoetin sinir sisteminde eksprese edildiği son zamanlarda gösterilmiş olan hematopoietik bir sitokindir (1). Sinir sisteminde kendisinin ve reseptörünün ekspresyonu hipoksi ve metabolik hasar ile düzenlenmektedir. Eritropoetin reseptörü ile aktive olan sinyal mekanizması, normal beyin gelişimi için gereklidir. Eritropoetin, hipoksik iskemi, inme, travma ve inflamasyon gibi beyin hasarında nöroprotektif etki gösterir (1,2). Bu konuşmada Eritropoetin'in yenidoğan sıçan beyinde oluşturulan hiperoksik beyin hasarında ve lipopolisakkarid ile oluşturulan beyaz cevher hasarına karşı koruyucu etkilerini sunacağım (3,4).

Protein C yolu, koagülasyon sisteminin en önemli regülatörüdür. Aktive protein C, endotel hücrelerinde trombin-trombomodülün kompleksinin etkisi ile protein C'den oluşan çok önemli doğal bir antikoagülandır. Aktive protein C koagülasyon faktörleri olan V ve VIII'in aktif formlarını proteolitik yolla inaktive eden, serin proteaz yapıda koagülasyon sisteminin düzenleyicisidir. Aktive protein C ciddi sepsis tedavisinde onaylanmış etkili ilk biyolojik tedavi yöntemidir (5). Aktive protein C'nin antikoagülan etkisinin yanı sıra hücre koruyucu, inflamasyonu ve apoptozu önleyici etkisi de vardır. Aktive protein C'nin iskemik be-

yinde ve spinal kord hasarında nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Konuşmamda yenidoğan sıçanda endotoksin ile oluşturulan perinatal beyaz cevher hasarında ve in vitro lipopolisakkarid ile indüklenen glial hücre hasarında Aktive protein C'nin koruyucu etkilerinden bahsedeceğim (5).

Anahtar Kelimeler: Eritropoetin, aktive protein C, beyin.

ABSTRACT

Erythropoietin is a hematopoietic cytokine, which has recently been shown to be expressed in the nervous system (1). The expression of erythropoietin and its receptors in the nervous system is modulated by hypoxia and metabolic insult. Erythropoietin receptor signaling is required for normal brain development. It reveals neuroprotective effects in experimental models of brain injury including hypoxia-ischemia, stroke, trauma, and inflammation (1,2). I will present that neuroprotective effect of erythropoietin in an experimental model of hyperoxic brain injury and lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain (3,4).

The protein C pathway is an important regulator of the coagulation system. Activated protein C is an important natural anticoagulant protein that is converted from protein C by the action of the thrombin-thrombomodulin complex on endothelial cells. Activated protein C is a serine protease that regulates the coagulation system by a proteolytic inactivation of the activated forms of coagulation factors V and VIII. Activated protein C is the first effective biological therapy approved for the treatment of severe sepsis (5). Although Activated protein C is well defined as a physiological anticoagulant, emerging data suggest that it also has cytoprotective, anti-inflammatory and antiapoptotic properties. Activated protein C has been shown to provide neuroprotection in ischemic brain and spinal cord injury. I will present that protective effect of Activated protein C against endotoxin-mediated perinatal white matter injury in neonatal rat brain and effect of Activated protein C on lipopolysaccharide -induced glial cell death in vitro (5).

Key Words: Erythropoietin, activated protein C, brain.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Genç S, Koroglu TF, Genç K. Erythropoietin as a novel neuroprotectant. *Restor Neurol Neurosci* 2004;22:105-19.
2. Genç S, Koroglu TF, Genç K. Erythropoietin and the nervous system. *Brain Res* 2004;1000:19-31.
3. Yiş U, Kurul SH, Kumral A, Tuğyan K, Cilaker S, Yılmaz O, et al. Effect of erythropoietin on oxygen-induced brain injury in the newborn rat. *Neurosci Lett* 2008;448:245-9.
4. Kumral A, Baskin H, Yesilirmak DC, Ergur BU, Aykan S, Genç S, et al. Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain. *Neonatology* 2007;92:269-78.
5. Yesilirmak DC, Kumral A, Baskin H, Ergur BU, Aykan S, Genç S, et al. Activated protein C reduces endotoxin-induced white matter injury in the developing rat brain. *Brain Res* 2007;1164:14-23.

Serebral İskemide Hücre Ölüm Mekanizmaları ve Nöroproteksiyon

Cell Death Mechanism in Cerebral Ischemic Injury and Neuroprotection

Yasemin Gürsoy Özdemir

Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Ankara, Türkiye
Institute of Neurological Sciences, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 89-90

ÖZET

Serebral iskemi (inme) gelişmekte olan ve gelişmiş toplumlarda önemli bir halk sağlığı problemidir. Günümüzde var olan tedavi seçenekleri ancak çok erken saatlerde başvuran hastalara uygulanabilmekte ve iskemiden ağır derecede etkilenen kor bölgesinde etkisiz kalmaktadır. Kor bölgesi iskeminin başlangıcından itibaren bölgesel serebral kan akımının ağır derecede azaldığı ve hücrelerin ölümüne gittikleri bölgedir (1). Bu bölgeye yönelik tedavi stratejileri geliştirmek için iskemi sürecinde yer alan hücre ölüm mekanizmalarının detaylı bilinmesi gerekmektedir. Bu konuşmada iskemik hücre ölüm mekanizmalarından özellikle apoptoz ve nekroz üzerinde durulacaktır (1-3). Ayrıca, nöron ve astrositlerin iskemiyeye yanıtları incelenecek ve nöroprotektif stratejiler tartışılacaktır (4,5).

Anahtar Kelimeler: İskemi, apoptoz, nekroz, nöroproteksiyon.

ABSTRACT

Stroke is an important health care problem both in developing and developed countries. Effective treatment

strategies are only available when administered immediately after stroke. Eventhough, these strategies are not effective for prevention of cell death in ischemic core area. This area has a very dramatic cerebral blood flow decrease from the beginning of ischemia. To develop treatment strategies, cell death mechanisms must be very well investigated (1). In this talk, details of ischemic cell death mechanisms especially apoptosis and necrosis will be discussed (1-3). Fates of neurons and astrocytes during ischemia will be evaluated and neuroprotection strategies will be discussed (4,5).

Key Words: Ischemia, apoptosis, necrosis, neuroprotection.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Unal-Cevik I, Kiliç M, Can A, Gürsoy-Ozdemir Y, Dalkara T. Apoptotic and necrotic death mechanisms are concomitantly activated in the same cell after cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:2189-94.
2. Gürer G, Gürsoy-Ozdemir Y, Erdemli E, Can A, Dalkara T. Astrocytes are more resistant to focal cerebral ischemia than neurons and die by a delayed necrosis. *Brain Pathol* 2008 [Epub ahead of print].

3. Gürsoy-Ozdemir Y, Can A, Dalkara T. Reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to neurovascular unit after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:1449-53.
4. Kaya D, Gürsoy-Ozdemir Y, Yemisci M, Tuncer N, Aktan S, Dalkara T. VEGF protects brain against focal ischemia without increasing blood-brain permeability when administered intracerebroventricularly. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1111-8. Erratum in: *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:447.
5. Unal I, Gürsoy-Ozdemir Y, Bolay H, Söylemezoglu F, Saribaş O, Dalkara T. Chronic daily administration of selegiline and EGb 761 increases brain's resistance to ischemia in mice. *Brain Res* 2001;917:174-81.

Nöroproteksiyonda Mikrotübüller

Microtubules in Neuroprotection

Arzu Karabay Korkmaz

Istanbul Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Arts and Sciences, University of Istanbul Technical, İstanbul, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 91-92

ÖZET

Nöronlar embriyonik gelişim boyunca yapıları ve hareketlilikleri açısından oldukça belirgin değişimlere uğrayan terminal olarak farklılaşmış, bölünmelerini tamamlamış postmitotik hücrelerdir. Nöronların birçoğu fonksiyon gösterecekleri bölgeden çok uzakta doğup bu bölgeye ulaşım için akson ve dendrit farklılaşmasına başlamadan önce uzun mesafeler kat ederek göç etmektedir. İşte bu yapı ve hareketlilik özelliklerini kazanmaları mikrotübül konfigürasyonundaki değişimlerle yakından ilişkilidir.

Bölünen hücrelerde interfaz safhası ile kıyaslandığında daha kısa olan mitotik faz mikrotübüllerinin özelleşmiş organizasyonu motor proteinler tarafından sağlanmaktadır. Nöronlar ise postmitotik hücreler olduğundan, yapısını temel olarak mikrotübül ve motor proteinlerinin oluşturduğu mitotik mekik elemanlarını, -bölünen hücrelerden farklı olarak-, özelleşmiş akson ve dendrit yapılarının organizasyonu ve bu yapılarının bütünlüğünü muhafaza etmek için kullanmaktadır (1). Yapısal olarak nöronlar, mitotik hücrelerin mitoz ve interfaz evrelerindeki mikrotübül uzunluklarına kıyasla, akson ve dendritlerinde çok daha uzun mikrotübüller içermektedir. Yeni nöronal dallanmaların oluşturulmasında uzun mikrotübüller taşınmaya karşı

daha dirençli olup, kısa mikrotübüller daha etkili bir şekilde taşınabilmektedir. Dolayısıyla nöronlarda yeni dallanmaların (akson ve dendritler ile bunların yan dallanmaları gibi nörit uzantıları) oluşturulmasında kritik adım mikrotübül uzunluğunu regüle ederek mikrotübül taşınmasını sağlamak olabilir. Oluşturulan kısa mikrotübüller, -interfazdan mitoz geçişte mitotik mekiki oluşturan mikrotübüllerin motor proteinler tarafından organize edilmesinde olduğu gibi- akson ve dendritler boyunca çift yönlü olarak motor proteinler tarafından taşınmaktadır (2,3). Dolayısıyla nöronlarda da mikrotübül organizasyonu, motor proteinler ile uzun mikrotübülleri keserek daha kısa mikrotübüllere çeviren katanin ve spastin proteinleri adı verilen mikrotübül ilişkili proteinlere bağlıdır.

Katanin, hem mitotik hücrelerde hem de post-mitotik nöronlarda, mikrotübülleri sentrozomdan ve hücre gövdesinde keserek kısa mikrotübüller oluşturduğuna ve bu kısa mikrotübüller daha sonra her iki hücre çeşidinde de motor proteinler tarafından organize edildiğine göre postmitotik nöronlar ile mitotik hücrelerde mikrotübül organizasyonu açısından ne gibi benzerlik ya da farklar bulunmaktadır sorusu laboratuvarın üzerinde çalıştığı konuların esasını oluşturmaktadır (4).

Anahtar Kelimeler: Nöron, mikrotübül, katanin, spastin.

ABSTRACT

Neurons are terminally differentiated, post-mitotic cells which undergo dramatic structural and motional changes during embryonic development. Most of the neurons are born distant from the area in which they will function and hence they take a long journey to migrate to that area before axon and dendrite differentiation begin. This structural and motional features of neurons are closely related to microtubule reorganization.

In dividing cells, special organization of mitotic phase microtubules, which are shorter than interphase microtubules, is maintained by motor proteins. Since neurons are post-mitotic cells, they use their microtubules not for the formation of a mitotic spindle but rather for the elaboration of an elongated axon (1). Neurons have longer microtubule arrays compared to mitotic and interphase microtubules of dividing cells. Long microtubules are relatively immobile, whereas short microtubules are quite mobile. Hence, the long microtubules are severed into short pieces that rapidly move into new configuration in order to transform a cell's microtubule array from one type of

organization to another. After being reorganized, the short microtubules can again elongate and lose their mobility (2,3). Thereby, microtubule organization in neurons relies on microtubule severing proteins such as katanin and spastin.

Since katanin severs microtubules from the centrosome and creates shorter microtubules in both mitotic cells and post-mitotic neurons and in both cell types, these short microtubules are being organized by motor proteins, the aim of the studies in my laboratory is to identify these similarities between mitotic cells and post-mitotic neurons in terms of microtubule organization (4).

Key Words: Neuron, microtubule, katanin, spastin.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Baas PW. Microtubules and neuronal polarity: Lessons from mitosis. *Neuron* 1999;22:23-31.
2. Baas PW. Strategies for studying microtubule transport in the neuron. *Microsc Res Tech* 2000;48:75-84.
3. Baas PW. Neuronal polarity: Microtubules strike back. *Nat Cell Biol* 2002;4:194-5.
4. Karabay A, Yu W, Solowska JM, Baird DH, Baas PW. Axonal growth is sensitive to the levels of katanin, a protein that severs microtubules. *J Neurosci* 2004;24:5778-88.

Nöronal Canlılıkta ETS Bölgesi İçeren Transkripsiyon Faktörleri

ETS Domain Transcription Factors in Neuronal Survival

Işıl Aksan Kurnaz

Yeditepe Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Genetics and Bioengineering, Faculty of Engineering and Architecture, University of Yeditepe, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 93-94

ÖZET

Amaç: ETS domain ailesine ait transkripsiyon faktörleri, pek çok gelişimsel olayda kritik önem taşımaktadır (1). Ancak özellikle Elk-1 proteininin nöronal sistemlerde koruyucu şartlanması, ışık uyarılması, glutamat uyarısı vb. olaylarda önemli olduğu gözlenmiştir. Geleneksel olarak mitojenik olarak bilinen bu proteinin, çoğunlukla postmitotik nöronlarda bu kadar farklı öğrenme veya sinaptik plastisite ile ilgili olaylarda önemli olmasının altında yatan moleküler mekanizmalar ise bilinmemektedir. Laboratuvarımızda, bu ETS proteininin nöronlarda büyüme hormonu uyarısı üzerine mikrotübüllerden hücre çekirdeğine lokalize olduğunu ve nöroblastomlarda ise apoptotik genleri baskıladığını gösterdik (2,3). Hipotezimiz, Elk-1'in nöronlarda sağ kalım ve canlılıkla ilişkilendirilebileceği ve özellikle öğrenme ve sinaptik plastisite olaylarında aktif nöronların seçilerek sağkalımlarını devam ettirmelerinde önemli olduğu yolundadır.

Gereç ve Yöntem: Hücre hatları ve primer nöron kültürleri üzerinde konfokal görüntüleme gerçekleştirilmiştir. Sığır beyninden mikrotübül saflaştırılarak Western blot, immünoçökeltme vb. tekniklerle etkileşim analizleri yapılmıştır. Promotör konstraklar kullanılarak lusiferaz analizleri

gerçekleştirilmiştir. RNA interferans yöntemi ile endojen Elk-1 azaltılarak hücrelerdeki gen anlatımı profilleri RT-PCR vb. yöntemler ile takip edilmiştir.

Bulgular ve Yorum: Çalışmalarımızda, Elk-1 proteininin RNAi ile azaltılması sonucunda hücrelerde kaspaz aktivitesinin arttığı, aynı zamanda (survival of motor neuron) SMN gibi gen anlatımları azalırken nöroblastomlarda apoptotik olan Egr-1 anlatımının arttığı gözlenmiştir. Elk-1 proteininin matür nöronlarda uyarı olmadığı durumda hücre iskeletinde hazır beklediği, uyarı üzerine harekete geçerek hücre çekirdeğine taşındığı gösterilmiştir. Bu taşınmanın hangi motor proteinler üzerinden gerçekleştirildiği henüz araştırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöron, sağ kalım, mikrotübül, ETS domain.

ABSTRACT

Objective: ETS domain family of transcription factors play important roles in a wide range of developmental processes (1). However, Elk-1 is important in neuronal systems in particular for processes such as fear conditioning,

light stimulus, glutamate induction etc. The molecular mechanisms underlying the impact of this protein, traditionally known as a mitogenic factor, in these learning and synaptic plasticity-related events in largely post-mitotic neurons are not yet known. In our laboratory, we have shown that this ETS protein is localized from neuronal microtubules to the cell nucleus upon growth factor stimulation, and that in neuroblastomas it represses proapoptotic genes (2,3). Our hypothesis is that Elk-1 is related to neuronal survival, and is particularly important in survival of active neurons in learning and plasticity.

Materials and Methods: Our confocal imaging studies have been performed in cell lines and primary neural cultures. Bovine brain microtubules have been purified and analyzed using Western, Ip and other methods. Promoter constructs have been used to carry out luciferase analyses. RNA interference-mediated degradation of endogenous Elk-1 was followed by monitoring of gene expression profiles by RT-PCR methods.

Results and Conclusion: Our studies have shown that RNAi-mediated degradation of Elk-1 increased caspase activity in cells, as well as decrease expression from

genes such as SMN (survival of motor neuron) and increase expression of apoptotic genes such as Egr-1 in neuroblastomas. We have further shown that Elk-1 protein is waiting on neuronal microtubules and get translocated to the nucleus upon stimulation. The nature of the motor proteins involved in this transport are still under investigation.

Key Words: Neuron, survival, microtubule, ETS domain.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Sharrocks AD. The ETS-domain transcription family. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2001;2:827-37.
2. Demir O, Aksan Kurnaz I. Wildtype Elk-1, but not a SUMOylation mutant, represses egr-1 expression in SH-SY5Y neuroblastomas. *Neurosci Lett* 2008;437:20-4.
3. Demir Ö, Korulu Ş, Yıldız A, Karabay A, Aksan Kurnaz I. Elk-1 interacts with neuronal microtubules and relocalizes to the nucleus upon phosphorylation. *Molec Cell Neurosci* 2009;40:1119.

Öğrenme ve Hafıza Nörobiyolojisi Modeli Olarak Meyve Sineği (*Drosophila Melanogaster*)

Münire Özlem Çevik

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Bolu, Türkiye
Division of Psychology, Faculty of Arts and Sciences, University of Abant İzzet Baysal, Bolu, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 95

ÖZET

1980-1990'lı yıllarda, hafıza nörobiyolojisi araştırmaları, ağırlıklı olarak, sinaps yapı ve işlevinde aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan değişikliklere odaklanmış ve sinaptik plastisitenin hafıza ile bağlantısı yeterli sayı ve nitelikte çalışma ile desteklenmiştir. Bununla birlikte, sinaptik yeni yapılıma hafıza süreçlerini açıklamak için yeterli bir model değildir; çünkü hafıza bir nöral devre özelliğidir ve bu yüzden de devre seviyesinde araştırılması gerekir. Geçtiğimiz 10 yıl içinde, genetik teknolojilerde meydana gelen geliş-

meler, nöral devre aktivitesini değiştirmek (örn. Lima ve Miesenböck, 2005, Brand ve Perrimon, 1993, Kitamoto, 2001, Lee ve Luo, 1999) ve in vivo görüntülemek için kullanılmış (tarama için, Miesenböck, 2004, Miesenböck ve Kevrekidis, 2005); böylelikle, tekil hücrelerden ziyade devrelerin araştırılma imkanları artmıştır. İn vivo devre analizi için uygun bir model hayvan oluşu, meyve sineği *Drosophila melanogaster* kullanılarak yapılan hafıza nörobiyolojisi araştırmalarına tekrar popülerlik kazandırmıştır. Bu sunumda, bu araştırmaların kapsamı, avantajları ve sınırları tartışılacaktır.

Bellek Bölünmez Bir Bütün Değildir

Memory is Not an Undividable Whole

Öget Öktem Tanör

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of İstanbul Medicine, University of İstanbul, İstanbul, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 96-97

ÖZET

“Öğrenmek ve Hatırlamak” dendiğinde, bunun tek bir olgu olduğu izlenimini duyabiliriz. Oysa bellek çeşitli süreçlerden, çeşitli bölmelerden, çeşitli içeriklerden oluşan bir mozaikler bütünüdür. Bu bütünün parçaları ayrı ayrı tutulabilir; o nedenle de klinikte hiç birbirine benzemeyen, çok farklı amnezik sendromlarla karşılaşırız.

Belleği bir açıdan “Sözelleştirilebilen (declarative) Bellek” ve “Sözelleştirilemeyen Bellek” diye ikiye ayırabiliriz. Birincisine “Açık Bellek” de denilir. Bu tip bellekte de kişisel, otobiyografik öykülerimiz ayrı bir şekilde, genel dünya bilgilerimiz (semantik bellek) ayrı bir şekilde saklanır ve biri bozulup öbürü salim kalabilir. Sözelleştirilemeyen belleğin de, Örtük Bellek, İşlemsel/Motor Bellek ve Koşullu Öğrenme diye üç ayrı tipte bulunabildiğini görüyoruz. Bunların her birine ayrı beyin yapıları, ayrı nöral ağlar aracılık eder.

Bilginin akılda bulunduğu süreç açısından da bellek, anlık bellek, kısa süreli bellek, uzun süreli bellek diye kabaca 3’e ayrılabilir. Aslında uzun süreli bellek de birkaç ay ha-

tırda kalabilecek şekilde depolanma ile ömür boyu akılda kalacak şekilde depolanma arasında uzanır. Bu bellek tiplerinin her birine, ayrıca kısa süreli belleğe benzeyen ama başka bir olgu olan işleyen belleğe (Çalışma belleğine), beyinde hep ayrı ayrı süreçler, ayrı beyin yapıları arasındaki şebekeler aracılık eder.

Bilgiyi çevrim içi tutma, bilgiyi belli bir süre kapalı nöronal devreler halinde tutma, bilgiyi sessel olarak kodlama, anlamsal olarak kodlama, yeni protein sentezleri şeklinde depolama, bilgiyi organize etme, yeniden yeniden organize etme (yani sağlamlaştırma), yeni bir bilgi parçası geldiğinde bunu uygun bir organizasyon bütünü içine yerleştirme veya bu yeni bilginin ışığında o eski organizasyonu değiştirip yeniden kurma, hedef bilgiye ulaşmak için depoyu tarama, onu geri getirip hatırlama şeklindeki farklı süreçleri de düşündüğümüzde ve bunlara farklı beyin yapılarının aracılık ettiğini göz önüne aldığımızda, evet, “bellek bölünmez bir bütün değildir”.

Anahtar Kelimeler: Açık bellek, örtük bellek, işlemsel bellek, uzun süreli bellek, kısa süreli bellek.

ABSTRACT

When we speak about "Learning and Memory" we may have the impression that memory is an undividable entity. But memory is consisted of a variety of processes and of different modalities. They may all be affected separately. Thus in the clinic we see different amneziic syndromes.

On the one hand, memory may be divided into two types: Declarative and Nondeclarative Memory. Declarative memory (also called Explicit Memory) has two parts. One part is episodic or autobiographical memory; it contains the temporally and spatially encoded events of one's life. The other part is what is called "semantic memory" which contains the knowledge of facts, and the person does not necessarily remember when or where she or he acquired it. In the clinic it is possible to see that only one of these two parts is disturbed while the other is preserved. Nondeclarative memory, on the other hand, contains three types of memory: Implicit Memory, Procedural (or Motor) Memory, Conditional Learning and Memory. Different brain regions sustain these three memory types.

In another perspective, according to its temporal persistence, Memory is divided into Immediate Memory, Short term Memory and Long term Memory. We can also speak about the Working Memory which is a type of short term memory but different from it, where the information of various types are kept online until the task is

completed. Again different brain regions and different neural networks sustain and subserve these memory types.

When we also take into account of processes such as holding the information in reverberating neuronal electrical circuits, long term coding of the information in protein synthesis, recoding and reorganization of the memory traces, consolidation, scanning the long term store, retrieval and recall, we must say, yes, "memory is not an undividable whole".

Key Words: Explicit memory, implicit memory, procedural memory, long time memory, Short time memory.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Cohen J, Eichenbaum H. *Memory, Amnesia and the Hippocampal System*. London: The MIT Press, 1994.
2. Fuster JM. *Memory in the Cerebral Cortex*. London: The MIT Press, 1999.
3. Markowitsch HJ. *Memory and amnesia*. In: Mesulam MM (ed). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. New York: Oxford University Press, 2000:257-93.
4. Schacter DL. *Searching for Memory*. New York: Basic Books, 1996.
5. Tulving E, Craigh FIM (eds). *The Oxford Handbook of Memory*. New York Oxford University Press, 2000.

Yaşlanan Bellek ve Alzheimer

Nurhan Er

Ankara Üniversitesi Dil Tarih Coğrafya Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 98

ÖZET

Son yıllarda yapılan bellek araştırmalarına bakıldığında, yaşlanma ve bellek arasındaki ilişkinin en sık araştırılan konular arasında olduğu görülmektedir. Gelişimsel olarak yaşa bağlı ve ilgili kültürün özelliklerinden etkilenmiş bellek ve diğer bilişsel performansların değerlendirilmesi, normal ve normal olmayanın ayırımında, özellikle ilerleyen yaşlarda daha da kritik önem arz etmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar yaşla birlikte; özellikle 60 yaşını geçmiş olan kişilerde bellek performansındaki düşmenin, normal olarak değerlendirilebileceğine ilişkin yaygın görüşün aksine, yaşlı kişilerde zihinsel gerileme beklenmediğine ya da zihinsel gerilemenin yaşlanmanın doğal bir sonucu olmadı-

ğına işaret etmektedir. Yaşla birlikte kişinin bilişsel fonksiyonlarında düşme, normal koşullarda çoğu kez beklenmekle birlikte yine de bellek performansının ileri yaşa bağlı olarak kötüleştiğini ima eden araştırmalar ve bu durumun doğrudan bellekle ilişkili olmadığını belirten bulgular da bulunmaktadır. Üzerinde durulan bir başka konu ise, bellek şikayetleri ile bellek performansının çoğu kez paralellik göstermediğidir.

Bu sunumda, sağlıklı yaşlı bireylerde ve Alzheimer tanısı olanlarda bellek, çeşitli değişkenler açısından ele alınarak bu konuda yürüttüğümüz araştırma bulgularının sonuçları özetlenecektir.

Sarcopenia-Dynapenia Mechanisms

Brain Clark

Institute for Neuromusculoskeletal Research, University of Ohio, USA

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 99

ABSTRACT

Maximal voluntary force (strength) production declines with age and contributes to physical dependence and mortality (1,2). Consequently, a great deal of research has focused on identifying strategies to maintain muscle mass during the aging process and elucidating key molecular pathways of atrophy, with the rationale that the loss of strength is primarily a direct result of the age-associated declines in mass [sarcopenia (3)]. However, recent evidence questions this relationship and in this lecture it will be argued that the role of sarcopenia in mediating the age-associated loss of strength [which we have recently coined as dynapenia (4)] does not deserve the attention it has attracted in both the scientific literature and popular press. Rather, it is proposed that alternative mechanisms underlie dynapenia (i.e., alterations in contractile properties or neurologic function), and urge that greater attention be paid to these variables in determining their role in dynapenia.

Key Words: Aging, strength, neuromuscular.

REFERENCES

1. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA* 1999;281:558-60.
2. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:72-7.
3. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-3.
4. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia ≠ Dynapenia. *J Gerontology: Medical Sciences* 2008;63A:829-34.

Yaşlı Kasın Hastalıkları

Myopathies of the Elderly Muscle

Piraye Serdaroğlu Oflazer

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöromusküler Hastalıklar Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Division of Neuromuscular Diseases, Department of Neurology, Faculty of Istanbul Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 100-101

ÖZET

Son 25 yılda toplumda yaşlı nüfusun oranı önemli ölçüde artış göstermiştir ve bu artışın süregitmesi beklenmektedir. Bizim açımızdan bu, yaşlılardaki nöromusküler problemlerle geçmişe oranla daha fazla karşı karşıya kalmamız anlamına geliyor ki, bu da zorunlu olarak tanıs ve rehabilitatif yaklaşımların değişimini zorunlu kılmaktadır.

Yaşlanma süreci kas dokusunu da etkilemektedir. Ayrıca, çoğunlukla veya seçici olarak bu popülasyonda görülebilen beslenme ve fiziksel aktivitede azalma, eklem veya bağ dokusu gibi destek dokuların hastalıkları, diabetes mellitus gibi diğer sistemlerin hastalıklarının sıklığı, tedavi edici ilaçların kullanılma olasılığının yüksekliği, primer veya sekonder sinir sistemi hastalıklarının sıklığı veya tüm bu durumların değişik bileşimleri de kas gücünü etkiler. Eşlik eden bu sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı, bu gruptaki hastalıkların doğru tanınması, yönetilmesi ve özgün yönetim sorunlarının aşılmasını çok güçleştirmektedir.

Yaşlanmış kas dokusu, seçici olarak yaşlı nüfusta görülmesi bazı miyopatilere ortam oluşturmaktadır. Sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit (s-İCM)'in 50 yaş üzerindeki nüfusun en sık görülen miyopatisi olduğu bildirilmektedir. Has-

talık, inflamatuvar ve mitokondriyopatik özellikler yanında, β -amiloid başta olmak üzere, birçok proteinin kasta birikimini gösterir. Hastalık immünsüpresif tedaviye dirençlidir.

Okülofarengeal musküler distrofi de yaşlı kası seçici olarak etkileyen bir başka miyopatidir. Ptoz, yutma güçlüğü ve hafif proksimal taraf zaafı hastalığın ana özellikleridir. Hastalık PABPN-1 genindeki mutasyonlara bağlıdır.

Normal yaşlanma sırasında zaten kasta mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonları görülmektedir. Ancak bu nüfusta görülen bazı mitokondriyal miyopatilerdeki mitokondriyal patolojik bulgular yaşlanmaya bağlı olanın çok ötesindedir. Bu miyopatiler genellikle ptoz ve oftalmopleji veya kavşak tipi zaaf ile kendini gösterir.

Son olarak, bazı miyofibriller (veya protein birikim) miyopatiler de 40 yaş üzerinde görülebilir.

ABSTRACT

Elderly population showed a significant increase in the past 25 years and is expected to continue to have a gro-

wing proportion within the society. From our aspect this means that we are and will be more engaged in neuromuscular problems in the elderly than we did in the past. This will definitely necessitate differentiation in diagnostic and rehabilitative approaches.

The ageing process itself affects muscle. Furthermore, some nonneuromuscular conditions, which are principally or exclusively seen in this population, such as decreased or altered physical activity and nutrition, diseases of supportive tissues such as joints and connective tissue, higher incidence of other system disorders such as diabetes mellitus, possibility of using therapeutic drugs, primary or secondary neurogenic diseases and different combinations of all these conditions can affect muscle power. Due to these accompanying system diseases and drug use, it is usually challenging to make a precise diagnosis, to plan appropriate management and to overcome specific management problems in this population.

Aged muscle tissue provides a milieu to develop some myopathies which are exclusively seen in the elderly population. Sporadic inclusion body myositis (s-IBM) is reported to be the most common myopathy over the age of 50. It has inflammatory and mitochondriopathic components and also shows accumulation of many proteins, b-amyloid being the most. The disease is very limitedly responsive to immunotherapies.

Oculopharyngeal muscular dystrophy is another myopathy which exclusively affects aged muscle. Lid ptosis, swallowing difficulties and mild extremity weakness are the core features of the disease. It is caused by mutations in the PABPN-1 gene.

Elderly muscle already shows mitochondrial DNA mutations (mtDNA). However, there are some mitochondrial myopathies which are also seen in this population in which the pathological mitochondrial features are far beyond the changes due to muscle aging. It usually presents with lid ptosis and ophthalmoplegia or as a limb girdle weakness.

Finally, some myofibrillary (or protein aggregate) myopathies can also be seen over age 40.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Serdaroglu P. Muscle diseases and aging. *Handb Clin Neurol* 2007;86:357-88.
2. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A continuing puzzle. *Neuromuscul Disord* 2008;18:6-16.
3. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: Muscle-fiber molecular pathology and possible pathogenic significance of its similarity to Alzheimer's and Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol* 2008;116:583-95.
4. Johnston W, Karpati G, Carpenter S, Arnold D, Shoubbridge EA. Late-onset mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1995; 37:16-23.
5. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy: A polyalanine myopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:76-82.
6. Goebel HH, Fardeau M, Olivé M, Schröder R. 156th ENMC International Workshop: Desmin and protein aggregate myopathies, 9-11 November 2007, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2008;18:583-92.

Alzheimer Hastalığının Erken Tanısında Fonksiyonel Görüntüleme

Functional Imaging in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

Hakan Gürvit

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Istanbul Medicine, University of Istanbul, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 102-104

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH)'nda SPECT ve PET ile AH'nin neden olduğu beyin perfüzyon ve metabolizma bozukluklarını görüntülemek öteden beri umut vadeci olmakla birlikte, anılan yöntemler rezolüsyon, maliyet ve erişim güçlüğü gibi kısıtlar nedeniyle bir araştırma aracı olmaktan öteye geçip günlük pratikte kullanılan, yapısal görüntüleme tarzı birer yardımcı tanı yöntemi olarak yerleşmemiştir. Nitekim nispeten geniş bir seride yapılan bir çalışmada FDG-PET ile erken AH'ye özgü posterior singulat (pCG) ve temporopariyetal (TPCx) kortikal hipoperfüzyonun duyarlılığının %93 olmasına karşın özgüllüğü %76'larda bulunmuş (1); aynı yıl gözden geçirmesini tamamlayarak raporunu yayınlayan Amerikan Nöroloji Akademisi Kalite Standartları Alt Komitesi bir tanı aracı olarak önerilmesi için yeterli delil olmadığı sonucuna ulaştı (2). FDG-PET uzunlamasına izlemde AH'ye dönüşecek hafif kognitif bozukluk (MCI) olgularını öngörmek için de kullanıldı. Bu tür tasarlanmış 2 ayrı çalışmanın birinde 23 hastanın 8'i 3.3 yıl, diğerinde 22 hastanın 1 yıl içinde dönüşen MCI'lıların başlangıçtaki pCG hipometabolizma tarzlarının erken AH'liler gibi olduğu gösterilmişti (3,4). Nihayet, bir bellek ölçütü ile birlikte kullanılan FDG-PET'teki AH tarzı hipometaboliz-

manın amnestik MCI'da AH dönüşümünü öngörmede %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterildi (5). Alandaki asıl heyecan verici gelişme bu 10 yılın ortalarından itibaren birbiri ardına beyinde amiloid- β fibrillerine bağlanan ligandların bulunmasıyla gerçekleşti. Bir dizi ligand arasında özellikle yaygın kullanılanlar (11C) PIB ve (18F) FDDNP adını alan bileşiklerdir. Bu görüntülemele- rin genel bir sonucu FDG-PET ile hipometabolizma gösteren (yani soğuk renklere görülen) aynı alanların bir negatif imajı gibi bu ligandlarla yüksek amiloid yükü göstermesi, yani sıcak renklere görüntülenmeleridir. Yakın tarihli bir çalışmada genelde normal kontrollerle AH'liler arasında PIB bağlayan MCI'lı grup içinde ortalama 8 ay içinde AH'ye dönüşenlerin başlangıç PIB yüklerinin AH'liler düzeyinde olduğu ve FDG-PET ile karşılaştırıldığında PIB yükünün daha güçlü ve daha erken bir işaretleyici olduğu gösterildi (6). Yine yakın tarihli başka bir çalışmada PIB yükünün vokselle temelli morfolometri ile saptanan atrofi ölçütlerinden de daha duyarlı bir dönüşüm öngörücüsü olduğu bulundu (7). PIB yükünün aynı zamanda beyin omurilik sıvısı Abeta-42 düzeyleriyle de ters orantılı olduğu ve bu 2 işaretleyicinin birlikte kullanımının duyarlılık ve özgüllüğü artıracakları ileri sürüldü (8). Nihayet, metabolik görüntüleme AH için önerilen yeni tanı kriterlerinde destek kriterle-

rinden biri olarak yer aldı (9). Buna karşılık fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) AH tanı ve araştırmalarında daha seyrek yer alan bir yöntemdir. Söz etmeye değer çalışmalardan birinde, bir bellek ölçütü ile fMRG incelemesi yapılan APOE4 aleli taşıyan ve taşımayan normal bireylerin bellek testindeki performansları birbirinden farksızken, taşıyanların bu performansı göstermek için daha fazla beyin alanı aktive ettikleri ve zaman içinde uzunlamasına izlendiklerinde taşıyanlarda bu kompensatuar aktivitenin zaman içindeki bellek performansında bozulmayla korele ettiği bulundu (10). Bu bulgu, günlük yaşamda normal performansa karşın saptanan kompensatuar aktivitenin patolojik önemini düşündürüyordu. Birer kognitif elektrofizyoloji yöntemi olan olaya ilişkin potansiyeller ve olaya ilişkin osilasyonların topografik haritalanması bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak düşünülebilir. Biz erken ve orta evre AH'li hastaları normal kontrollerle kıyasladığımız bir çalışmamızda normallerin beklendiği gibi pariyetal maksimum bir P300 amplitüdü çıkarırlarken, istatistik olarak normallerden farksız P300 amplitüdüleri olan erken evre AH'lilerin bunu frontale yayılan geniş bir kompensatuar aktivite sayesinde gerçekleştirdiklerini gördük. Dahası, P300'ün temel bileşeni olan delta bantı dalgacık dönüşümü ile ayrıştırıldığında, erken evrede frontal bölgedeki delta aktivitesinin kompensasyonun başlıca sorumlusu olduğunu saptadık (11). Aynı yöntemi, MCI'lı grupta dönüşümün öngörücüsü olarak sınavacağımız yeni bir çalışmaya başladık.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel görüntüleme, Alzheimer hastalığı, erken tanı, PIB-PET, fMRI, ERP.

ABSTRACT

Imaging brain perfusion and metabolism impairments caused by Alzheimer's disease (AD) process, by SPECT and PET respectively, have always been promising. Nevertheless, limitations presented by low spatial resolution, cost and accessibility prevented these methods to go beyond being instruments of research to become established as routine diagnostic instruments in daily practice, such as structural imaging methods. Although, a relatively earlier and large-scale study showed a sensitivity of 93% and specificity of 76% for the AD-specific pattern of temporo-parietal (TPCx) and posterior cingulate (pCG) cortical hypometabolism (1), having reviewed the available evidence, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, concluded the same year that there was not sufficient evidence to propose FDG-PET as a diagnostic tool for AD (2). FDG-PET was used to predict those MCI patients who would convert into AD in longitudinal follow-up. In one of 2 studies with such a design,

8 of 23 MCI patients converted within a mean of 3.3 years, while in the second 8 of 22 converted within 1 year; in both of the studies all those converters had a baseline FDG-PET pattern of predominantly pCG hypometabolism similar to the group of early AD patients (3,4). Finally, an AD-specific FDG-PET hypometabolism pattern, used in combination with a lower than cut-off value in a memory measure was reported to predict conversion with sensitivity and specificity values above 90% (5). A remarkable and exciting development in the field was brought to the fore by the advent of ligands that bind to the amyloid beta fibrillary fragments in the brain, one after another starting with the mid-decade. Among a number of such ligands, those most widely used are (11C) PIB and (18F) FDDNP. An overall conclusion from such imaging studies could be stated as amyloid imaging reveals a pattern of amyloid binding in the brain as almost the opposite, like a negative image of that is seen in FDG-PET; namely, the cold colors of hypometabolism of FDG-PET is reversed by the hot colors of amyloid binding. In a recent study, it was shown that, while the total amyloid load as revealed by PIB binding, was intermediate in the MCI group as compared with the normal controls and early AD patients, those MCI patients who had converted within 8 months had a baseline amyloid load similar to the AD group and that the PIB-PET was an earlier and stronger predictor of conversion as compared to the FDG-PET (6). Another recent study also showed that PIB-PET was a more sensitive predictor of conversion as compared to the atrophy measures of voxel-based morphometry (7). PIB load was shown to be inversely correlating with CSF Aβ₄₂ levels and using these 2 markers in combination led to better sensitivity and specificity values (8). Finally, metabolic imaging was established as a supporting criterion within the recently proposed new diagnostic criteria for AD (9). On the other hand, functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a more rarely used method in AD research and diagnostic work-up. In one remarkable study, fMRI was used with a memory measure in cognitively normal elderly APOE4 carriers and non-carriers. Although both groups performed similarly with the memory measure, more brain area was activated in the APOE4+ group and this compensatory activity was correlating with the amount of memory loss during the longitudinal follow-up (10), suggesting the pathological significance of the compensatory activity. The topographic mapping obtained by event-related potentials and event-related oscillations, both of which are methods of cognitive electrophysiology, could be considered as a form of functional imaging. Comparing early and moderate stage AD patients with normal controls, we have seen that while normals showing a parietal maximum P300 amplitude as expected, the early AD group succeeded obtaining a statistically

similar amplitude, but this was made possible only with a compensatory activity which extended over a large area, including the frontal lobes. Furthermore, when the principal component of the P300 wave, that is the delta band was dissected using the wavelet transformation, it was revealed that the delta activity in the frontal region was the prime representative of this compensatory activity (11). Currently, a new study that will use the same methodology for the prediction of conversion within the MCI subjects is underway.

Key Words: Functional imaging, Alzheimer's disease, Early diagnosis, PIB-PET, fMRI, ERP.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001;286:2120-7.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
3. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.
4. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: A PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1104-13.
5. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:1728-33.
6. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2008;29:1456-65.
7. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shung MM, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2008;131(Pt 3):665-80.
8. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59:512-9.
9. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-46.
10. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000;343:450-6.
11. Gürvit H, Bayraktaroglu Z, Hanagasi H, Hanagasi F, Gokyigit A, Demiralp T, et al. Event-related oscillations (EROS) in mesial temporal sclerosis (MTS) and Alzheimer's disease (AD). *Int J Psychophysiol* 2006;61:299-300.

Alzheimer Hastalığı Erken Tanısı İçin Biyokimyasal Hedefler

Biochemical Markers in Early Diagnosis of Alzheimer Disease

Türker Şahiner

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Pamukkale, Denizli, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 105-106

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH) oluşum sürecinde amiloid kaskad hipotezi alternatif görüşler olmasına rağmen kuvvetle destek bulmakta ve çoğu araştırmanın temelinde yer almaktadır. Amiloid prekürsör protein (APP) gama-sekretaz enzim kompleksi ile parçalanmakta ve sonunda Amiloid Beta (A β) ürünleri meydana gelmektedir. Bu ürünlerin agregasyonu ve fibriler yapı kazanması patolojik sürecin merkezinde yer alan olaylardır. A β patogeneizde anahar role sahiptir. Aynı zamanda serebral küçük damar hastalıklarının oluşumunda ve vasküler demans patogenezinde de önem taşır. Hastalığın aktif döneminde beyin omurilik sıvısında azalan A β 42 çok net bir AH biyolojik işareti- dir. β 42 ile diğer amiloid proteinlerin birbirine oranları ve p-tau proteini düzeyi AH ile diğer demansların ayırımında ve tanımlanmasında yeterli duyarlık düzeyine ulaşmaktadır. AH için tanısal bir parametre olarak yakın gelecekte kullanılmaları şaşırtıcı olmayacaktır. Ancak bu tanı yönteminin kullanılması lomber ponksiyon gerektirmesi nedeniyle rutin uygulamada kolay değildir. Bu nedenle plazmada A β düzey çalışmaları hız kazanmıştır. 2008 yılında geç başlangıçlı AH olgularının 1. derece akrabalarında plazma A β 42 ve 40 düzeylerinin 2. ve 3. dekatlarda da yüksek

olabildiği gösterilmiştir. Birçok klinik çalışmada presenilin veya beta APP genlerinde mutasyon gösteren ailesel Alzheimer olgularında A β 42'nin, A β 40'a oranlamasında değişim olduğu gösterilmiştir. Bir diğer tanısal parametre olarak kullanılabilir biyolojik işaret tau proteindir. Daha çok frontotemporal demans patogenezinde rolü tanımlanmış olan bu proteinin AH sürecinde yarattığı moleküler değişimler yakın zamana kadar tanımlanmamıştır. Özellikle bu değişimlerin A β ile bağlantısı yakın tarihli bir çalışmada gösterilmiştir. Isı şok protein70-interacting protein (CHIP) seviyeleri ve ekspresyonu A β birikimi ile değişime uğramakta ve bu değişim tau düzeylerini artırmaktadır. CHIP seviyeleri normale döndüğünde tau üzerine gelişen A β etkileri de ortadan kalkmaktadır. Sonuç olarak A β 42 ve 40 ile tau protein düzeylerini erken tanıda kullanmak kesin tanı koymaktan çok risk faktörleri açısından rasyonel görünmektedir.

ABSTRACT

The amyloid cascade hypothesis links amyloid beta peptide (A β) with the pathological process of Alzheimer's disease (AD). Amyloid precursor protein (APP), through

the actions of the gamma-secretase complex, eventually becomes a different A β species. Aggregation and fibril formation of A β peptides A β 40 and A β 42 are central events in the pathogenesis of AD. A β plays a key role in AD and is also implicated in cerebral small vessel disease. Decreased CSF A β 42 represents a core biomarker for AD. CSF analyses necessitate a spinal tap, which some consider hard to implement in the clinical routine and in clinical trials. The ratio A β 42/A β 40 powerfully discriminates AD versus non-AD and fulfils the accuracy requirements for an applicable screening and differential diagnostic AD biomarker. An increase in the proportion of gamma 42 to gamma 40 cleavage is consistently observed in many familial Alzheimer disease-associated PS or beta APP mutants, The molecular alterations that induce tau pathology in AD are not known, particularly whether this is an A β -dependent or -independent event. The mechanism underlying this effect involves alterations in the levels of C terminus of heat shock protein70-interacting protein (CHIP) and A β accumulation decreases CHIP expression and increases tau levels. A β -induced effects on tau were rescued by restoring CHIP levels. As a result A β 40, A β 42 and tau levels have promising results as biochemical markers for obtaining the risk of AD but this does not mean exact diagnose of the disease.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Viswanathan A, Raj S, Greenberg SM, Stampfer M, Campbell S, Hyman BT, et al. Plasma Abeta, homocysteine, and cognition: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial. *Neurology* 2009;72:268-72
2. Welge V, Fiege O, Lewczuk P, Mollenhauer B, Esselmann H, Klafki HW, et al. *J Neural Transm. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. J Neural Transm. 2009;116:203-12. Epub 2009 Jan 14.*
3. Ertekin-Taner N, Younkin LH, Yager DM, Parfitt F, Baker MC, Asthana S, et al. Plasma amyloid beta protein is elevated in late-onset Alzheimer disease families. *Neurology* 2008;70:596-606 (Epub 2007 Oct 3).
4. Tagami S, Okochi M, Fukumori A, Takeda M. [Amyloid-beta 42 generating process may have a biological role in regulation of Notch signaling intensity] *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2008;28:177-83.
5. Oddo S, Caccamo A, Tseng B, Cheng D, Vasilevko V, Cribbs DH, et al. Blocking Abeta42 accumulation delays the onset and progression of tau pathology via the C terminus of heat shock protein70-interacting protein: A mechanistic link between Abeta and tau pathology. *J Neurosci* 2008;28:12163-75.

Alzheimer Hastalığının Erken Tanısında Yapısal Görüntüleme

Structural Neuroimaging in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

Başar Bilgiç^{1,2}

¹ Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Bölümü, ² İstanbul Nöropsikiyatri Hastanesi, İstanbul, Türkiye
¹ Department of Neurology, Florence Nightingale Hospital, ² İstanbul Neuropsychiatry Hospital, İstanbul, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 107-108

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH) yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir demans sendromudur ve gelecekte tüm dünyada prevalansının daha da artacağı öngörülmektedir. Bu nedenle henüz klinik bulguları olmayan veya demans şiddetine ulaşmamış kişilerde, erken tanı ve önlemlerin alınması oldukça önemlidir. AH'nin özelliklerinden birisi de makroskopik beyin değişiklikleri olduğundan, bu bulgular erken evrede bile nörogörüntüleme ile değerlendirilebilir. Günümüzde yeni demans tedavilerinin mevcudiyeti, demans tiplerinde tanı ve ayırıcı tanı için beyin görüntülemesini ön plana çıkarmaktadır. Yapısal görüntülemede AH'nin erken ve duyarlı bir göstergesi olan hipokampal ve entorhinal atrofi saptanabilmekte ve artık bu bulgular tanıda kullanılabilir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi incelemesinde izlenen farklı hipoperfüzyon tarzları veya pozitron emisyon tomografisi incelemesinde izlenen hipometabolizma değişiklikleri, frontotemporal demanslar, AH ve vasküler demans arasında ayırıcı tanı yapılabilir ve dopaminerjik kaybı göstererek AH ve Lewy Cisimcikli demansı birbirinden ayırabilir. Yeni görüntüleme teknikleri in vivo olarak Tau ve amiloid gibi histopatolojik bulguları gözle görülebilir hale getirmiştir. Fonksiyonel

MRI ise demans öncesi durumda AH'ye dönüşümü öngörebilme potansiyeli taşımaktadır. Gelecekte yeni tedavilerin devreye girmesi muhtemel gözükken demans hastalıklarında, tek başına değil ama uygun olarak bir araya getirilmiş çeşitli görüntüleme tekniklerinin kullanılması erken tanıda umut vadetmektedir.

ABSTRACT

Given the predicted increase in prevalence of Alzheimer's disease (AD) in the coming decades, early detection and intervention in patients with very mild symptoms or without any clinical symptoms is of paramount importance. AD is characterised by macroscopic cerebral damages which can be studied in vivo with neuroimaging techniques, even at the earliest stage. The recent availability of new treatments for dementia has renewed interest in the use of brain imaging techniques that can help both in diagnosis and differential diagnosis of dementia types. Structural brain imaging is increasingly playing a role in "ruling in" diagnoses, with atrophy of the hippocampus and entorhinal cortex an early and sensitive marker for AD. Regionally distinct patterns of hypoperfusion on sing-

le-photon emission computed tomography or hypometabolism on positron emission tomography can help differentiate Frontotemporal demantias, AD and Vascular Dementia, and dopaminergic loss in the basal ganglia can differentiate Diffuse Lewy Body Dementia from AD. Recent imaging techniques has allowed to detect neuropathological changes as Tau and amiloid pathology in vivo.

Functional MRI findings in pre dementia stages may help to discriminate between AD converters and non-converters. Moreover selected combinations of imaging modalities are of importance in early diagnosis of dementia where interventions in the future seems promising.

G Proteinlerine Kenetli Reseptörlerin Hücre Zarındaki Difüzyonu ve Bu Difüzyonun Sinaptik Plastisiteye Olası Katkısı

Ongun Onaran, Ali Kaya, Özlem Uğur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 109-110

ÖZET

Hem sinaptik iletme, hem de humoral iletme aracılık eden hücre zarı reseptörlerinin büyük bir bölümü G proteinlerine kenetli reseptörlerdir. Hücre dışında bulunan nörotransmitter ya da hormonun varlığını ve derişimini hücre içi efektörlere G proteinleri aracılığıyla bildiren bu reseptörler bugün tedavi amacıyla kullanılan ilaçların %60'ının moleküler hedefidir. Bütün hücre zarı proteinleri gibi bu reseptörler de fosfolipid membranın içinde yüzmektedir. Dolayısıyla, en azından lokal lateral difüzyon göstermeye aday moleküllerdir. Oysa, nöronlar gibi özelleşmiş hücrelerde bu reseptörlerin hücre zarında rastgele dağılmayıp nörotransmitterlerin işlev gördüğü hücre zarı bölgelerinde (yani sinapslarda) yoğunlaştığı bilinmektedir. Gerçekten de hücre zarında lateral difüzyon gösterebilen bu ve benzeri (iyon kanalı) proteinlerin difüzyonunun sinaptik reseptör derişimini düzenleyebileceği, yani sinaptik plastisiteye katkıda bulunabileceği speküle edilmiştir (1-7). Bu reseptörlerin lokal difüzyon özellikleriyle ilgili az da olsa deneysel bilgi bulunmakla birlikte, bu difüzyonun tüm hücre zarı skalasında reseptörün dinamiğini ve hücre zarındaki dağılımını nasıl ya da ne kadar belirlediğine ilişkin hiç bilgi yoktur. Burada sunulan çalışmada bu konuya ışık tutabilecek şu 3 soruya yanıt aradık:

1. Bir reseptör molekülü hücre zarının her yerinde serbestçe dolaşabilir mi?
2. Dolaşabilir ise, bu hareket ölçülen lokal lateral difüzyon parametreleriyle açıklanabilir mi?
3. Reseptörün aktivasyonu reseptörün lokal ya da genel lateral hareketlerini nasıl etkiler?

Bu sorulara yanıt verebilmek için HEK 293 hücrelerinde heterolog olarak eksprese ettirilmiş fotokonversiyon gösteren bir floresan protein olan dendra-2 ile füzyon yapılmış β 2-adrenerjik reseptör sistemini bir deneysel model olarak kullandık. Bir konfokal mikroskop aracılığıyla çift yönlü reseptör difüzyonunu ölçemize olanak sağlayan bu deney kurgusuyla standart FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) deneylerini birleştirerek reseptörün hücre zarındaki global hareketinin lokal difüzyon ile sayısal olarak açıklanabildiğini, bu hareketin reseptör aktivasyonundan bağımsız olduğunu gösterdik. Bu sonuçları reseptör işlevleri açısından tartıştık.

KAYNAKLAR

1. Borgdorff AJ, Choquet D. Regulation of AMPA receptor lateral movements. *Nature* 2002;417:649-53.
2. Tovar KR, Westbrook GL. Mobile NMDA receptors at hippocampal Synapses. *Neuron* 2002;34:255-64.
3. Jacob TC, Bogdanov YD, Magnus C, Saliba RS, Kittler JT, Haydon PG, et al. Gephyrin regulates the cell surface dynamics of synaptic GABA_A receptors. *J Neuroscience* 2005; 25:10469-78.
4. Pooler AM, McIlhinney RAJ. Lateral Diffusion of the GABAB Receptor Is Regulated by the GABA_{B2} C Terminus. *J Biol Chem* 2007;282:25349-56.
5. Baker A, Saulière A, Dumas F, Millot C, Mazeros S, Lopez A, et al. Functional membrane diffusion of G-protein coupled receptors. *Eur Biophys J* 2007;36:849-60.

Sıçan Hipokampusunda Kısa Dönem Plastisite ve Absans Epilepsi

Hippocampal Short-Term Plasticity and How it is Altered in a Rat Model of Absence Epilepsy

Yıldırım Sara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 111-112

ÖZET

Sinaptik plastisite, bir nöronun başka bir nöron ile yaptığı sinapsların gücünü, yeni koşullara veya ortamındaki değişimlere göre ayarlamasıdır. Bu sayede nöron bilgi depolayabilir ve/veya bilgi işleme şeklini değiştirebilir ve hatta bir hastalık veya hasarın nöronlar üzerine etkilerini kompanse edebilir.

Tekrarlayan nöronal aktivite birçok sinapta kısa-dönem sinaptik depresyona yol açar. Depresyonun temel mekanizmaları, voltaj ile açılan Ca^{2+} kanallarının inaktivasyonu, salıverilmeyi inhibe eden presinaptik nörotransmitter reseptörlerinin aktivasyonu ve salıverilmeye elverişli vezikül sayısının azalmasıdır. Son zamanlarda, bizim ve diğer grupların çalışmaları, bir aktivite sırasında sinaptik gücün düzeyinin ayarlanmasında ve kısa-dönem depresyondan geridönüşte ekzositozun değil de endositozun hız-kısıtlayıcı basamak olduğunu göstermiştir. Ayrıca, hipokampal nöronların, sinaptik depresyon düzeyini frekans-bağımlı olarak devreye soktukları hızlı-vezikül döngüsünü ile ayarladıklarını gösterdik.

Genetik absans epilepsili sıçanlar (GAERS), insandaki absans epilepsisinin hayvan modelidir ve temel patoloji in-

sandaki gibi kortiko-talamo-kortikal döngüdedir. GAERS'lerde bazı morfolojik ve biyokimyasal kanıtlar limbik yapıların da etkilenebileceğini düşündürmektedir. GAERS'ler amigdala "kindling" ile temporal lob epilepsi gelişimine dirençlidir. GAERS'lerde "paired-pulse" inhibisyonu ve fasilitasyonu değerlendirerek kısa-dönem sinaptik plastisiteyi araştırdık. Hipokampal inhibitör aktivitenin GAERS'lerde kontrollere göre anlamlı olarak daha güçlü olduğunu ve dolayısıyla hipokampusun fonksiyonel olarak patolojiden etkilenmiş olduğunu gösterdik. "Kindling" sonrası en son evreye ulaşmış sıçanlarda "paired-pulse" ile değerlendirilen plastisite değişikliğinin erken fazda her iki grupta da benzer olduğunu ancak GAERS grubunda ileri fazda fasilitasyona karşı belirgin direnç bulunduğunu saptadık. GAERS'lerde kısa dönem plastisitenin farklı olması, amigdala "kindling"i ile oluşturulan epileptogeneze karşı dirençte bu farkın belirgin rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kısa dönem plastisite, vezikül döngüsü, GAERS, "paired-pulse" paradigması.

ABSTRACT

Synaptic plasticity is the ability of a neuron to adjust the strength of its synapse/s with an another neuron in response to new situations or to changes in their environment. The plasticity of synapses enables the neuron to store information and/or to changes the way it processes the information and even to compensate for an injury or a disease.

Repetitive activity induces a rapid short-term synaptic depression in most of the synapses. The factors contributing to the depression are inactivation of voltage-gated Ca^{2+} channels, activation of presynaptic neurotransmitter receptors negatively coupled to the release machinery, and the decreased number of vesicles available for release. Recently, several studies including ours, showed that rate-limiting step for maintaining the level of synaptic strength during an activity and recovery from the short-term depression are principally governed by the endocytosis, rather than the exocytosis. Additionally, we demonstrated that the synaptic depression during repetitive activity recruits a fast recycling pathway in a frequency-dependent manner in hippocampal neurons.

Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg (GAERS), a valid model of absence epilepsy displays the main pathology in their cortico-thalamo-cortical circuitry. However, there are some biochemical and morphological evidence indicating the involvement of limbic structures. GAERS strains are also resistant to the development of temporal lobe epilepsy by amygdala kindling. We studied the paired-pulse inhibition and facilitation which are two forms of frequency-dependent short-term plasticity. We found that, hippocampal inhibitory activity is significantly higher in GAERS strain with respect to the controls supporting the functional involvement of hippocampus to the pathology in GAERS. Furthermore, at the break point where GAERS were fully kindled, early phase of paired-pulse responses was similar with the controls but the late phase still resisted to facilitation. In GAERS, these differences in synaptic plasticity seem to be contributing to the resistance to amygdala kindling epileptogenesis.

Key Words: Short-term plasticity, vesicle turnover, GAERS, paired-pulse paradigm.

Sinir Sisteminin Gelişimi ve Sinir Hücresi Plastisitesi Üzerinde Doğum Öncesi Stresin Rolü

Effects of Prenatal Stress on Development of the Nervous System and Neuronal Plasticity

Emel Ulupınar

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Osmangazi, Eskişehir, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 113-114

ÖZET

Beyin fetal yaşam süresince, ileride oluşacak davranışsal yanıtı şekillendirecek olan doğru nöronal bağlantıların kurulmasıyla karakterize olan, hızlı bir büyüme aşamasından geçmektedir. Bu hızlı büyüme dönemi gelişmekte olan beyin dokusunu, maternal stres maruziyetini de içeren bir takım olumsuz çevre koşullarına karşı duyarlı hale getirmektedir. Deney hayvanlarında gebe anenin maruz kaldığı stres; hem annede, hem de yavruda dolaşan stres hormonu seviyesini artırmaktadır. Bunların reseptörleri; en fazla hipokampus, amigdala, ön beyin, nükleus akkumbens ve talamusta yoğunlaşmakla birlikte, beynin hemen her yerinde bulunabilmektedir (1). Bu nedenle stres hormonları; bazı nöral oluşumlarda, maruziyetin zamanına, şiddetine, süresine ve yavruların cinsiyetine bağlı olarak yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır (2). Hipokampus hem stres hormonlarının bir hedef dokusu olarak, hem de stres yanıtının düzenlenmesinde limbik ve hipotalamo-hipofizo-adrenal döngünün bir parçası olarak aktif bir rol oynamaktadır. Erken dönemde maruz kalınan stresin uzun vadedeki etkilerini ve sinir sistemi plastisitesinin hücresel ve moleküler mekanizmalarını araştıran çok sayıda çalışma direkt bu yapı üzerinde

odaklanmıştır (3). Buna karşılık, doğum öncesi stres maruziyetinin sinir sisteminin diğer bölgelerinde neden olduğu morfolojik değişikliklerini inceleyen çalışmalar çok daha az sayıdadır.

Bu konuşmada, deney hayvanlarında öğrenme ve dikkat eksiklikleri, entelektüel kapasitede azalma, anksiyete ve depresif davranış bozuklukları gibi süreçlerde rolü olan bazı özel nöral yapılardaki morfolojik değişikliklerin önemi üzerinde durulacaktır. Bu bölgeler arasında; amigdala korku ve endişe davranışlarının düzenlenmesinde rol oynayan, korteks ve hipokampus ile karşılıklı etkileşimde olan bir yapıdır. Dikkat, hafıza ve emosyonel davranışların düzenlenmesinde rol oynayan gyrus singulinin ön kısımları ile orbitofrontal kortekste piramidal nöronlarda; stres maruziyeti sonucunda dendritik uzunluklarda ve dallanma yapılarında anlamlı düzeyde azalmalar meydana gelmektedir. Serebellum da yine emosyonel davranışların ortaya çıkmasında, öğrenme, hafıza fonksiyonlarında ve karmaşık bilişsel süreçlerde kritik olarak rol oynamaktadır. Bizim yapmış olduğumuz deneysel çalışmalarda; intrauterin stresin serebellar nöronların sayısal yoğunluklarında ve nöronal bağlantılarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (4,5).

Sonuçta gözlenen tüm bu gelişimsel nöral değişiklikler; prenatal strese maruz kalan deneklerin farklı tiplerdeki davranış bozukluklarına karşı neden daha hassas olduklarına dair bir açıklama getirebilir.

ABSTRACT

During fetal life, the brain undergoes a rapid growth characterized by the formation of correct neuronal connections that predicts the behavioral outcome. This rapid growth rate makes the developing brain especially susceptible to environmental adverse effects including maternal stress. Maternal stress exposure increases the level of circulating stress hormones both in the mother and fetuses of rodents. Their receptors are found everywhere in the brain with highest concentrations in the hippocampus, amygdala, prefrontal cortex, nucleus accumbens and thalamus (1). Therefore, they can produce alterations in the structure and function of the particular neural structures depending on the timing, intensity and duration of the maternal stress and gender of the offspring (2). As both a target of stress hormones and an active participant in the regulation of the stress response being integrated into the limbic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis, a number of studies focused on the hippocampus to elucidate the molecular and cellular mechanisms by which early life stress induces long-term changes and plasticity in the nervous system (3). However, relatively few studies have examined the morphological changes induced by prenatal stress in other regions of the rat nervous system. In this talk, I will highlight some of the alterations in the morphology of particular neural structures that might contribute to attention and learning deficits, anxiety or

depressive-like behaviour and impairment of intellectual activity in animals. Among these regions, amygdala is involved in mood regulation and mediation of fear and anxiety, and is bi-directionally related to cortex and hippocampus. Varied prenatal stress causes a significant reduction in the length and complexity of pyramidal dendrites in the anterior cingulate and orbitofrontal cortex which are implicated in attention process, working memory and in the regulation of emotional behaviour. The cerebellum is also critically involved in complex cognitive processes, behavior, emotion and many forms of learning and memory. Our experimental studies show that intrauterine stress changes the numerical density of cerebellar neurons and their interconnectivity (4,5).

In conclusion, all these neuro-developmental alterations might provide an explanation for the vulnerability of prenatally stressed subjects to different types of behavioural anomalies.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Avishai-Eliner S, Brunson KL, Sandman CA, Baram TZ. *Stresses-out, or in (utero)? Trends in Neurosci* 2002;25:518-24.
2. Weinstock M. *The long term behavioural consequences of prenatal stress. Neurosci and Biobehav Rev* 2008;32:1073-86.
3. Darnaudéry M, Maccari S. *Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. Brain Res Rev* 2008;57:571-85.
4. Ulupinar E, Yucel F. *Prenatal stress reduces interneuronal connectivity in the rat cerebellar granular layer. Neurotox Terat* 2005;27:475-84.
5. Ulupinar E, Yucel F, Ortug G. *The effects of prenatal stress on the Purkinje cell neurogenesis. Neurotox Terat* 2006;28:86-94.

Strese Bağlı Bilişsel İşlev Bozuklukları

Stres-Induced Cognitive Function Impairment

Güner Ulak

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Kocaeli, Kocaeli, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 115-116

ÖZET

Santral sinir sistemini etkileyen en önemli uyarılardan biri stres olup, organizma üzerine birçok olumsuz etkileri vardır. Stres, beyin homeostazını bozan endojen veya ekzojen herhangi bir çevresel değişikliklerdir. Beyin stres altında ortaya çıkan değişikliklere adapte olma özelliğine sahiptir; ancak kronik ve şiddetli stres durumunda beyin adaptasyon yeteneği azalır ve olumsuz nöroadaptif değişiklikler ve yeniden yapılanma sonucu duygudurum ve kognitif fonksiyon bozuklukları gelişebilir.

Öğrenme, endojen ve ekzojen uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve en önemli adaptif yanıtıdır. Çevresel değişikliklere uyum ancak öğrenme ile sağlanır. Sinaptik plastisite veya nöroplastisite öğrenmede önemli rol oynar. Nöroplastisitenin en yüksek olduğu beyin bölgelerinden biri hipokampustur. Hipokampal sinaptik plastisite (LTP gibi) belli tip öğrenme ve belleğin temelini oluşturan mekanizmadır. Stres, sinaptik plastisite ve hipokampal fonksiyonları etkileyerek öğrenme-bellek ve duygudurum bozukluklarına neden olur. Kronik prenatal

stres hipokampusta LTP'yi bozar, LTD'yi kolaylaştırır. Erken postnatal dönemde strese maruz kalma öğrenme ve belleği bozar, depresyon-benzeri davranışları artırır ve hipokampal LTP'yi bozar ki, bu da kognitif fonksiyon bozukluklarına neden olur.

Kronik hafif stres, stres ile kognitif fonksiyon veya duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen iyi bir hayvan modelidir. Kronik hafif stres deney hayvanlarında kognitif performansı bozar ve edinilen bilginin unutulmasına neden olur. Kognitif bozuklukla birlikte plazma IL- β IL-6 ve TNF- α düzeyinde artma, plazma kortikosteroid, CRH ACTH düzeylerinde yükselme ve BDNF ve CREB düzeyinde azalma ile birlikte ciddi bir nöronal hücre hasarı vardır. Dolayısıyla kronik stres sonucu kognitif fonksiyonların bozulması, strese bağlı olarak nöroimmün ve nöroendokrin sistem ile nörojenezdeki değişiklikler sonucu beyin homeostazındaki değişikliklere bağlı olabilir. Kronik stres sonucu hipokampal nöronlarda nörojenезin azalmasının yanı sıra hipokampus ve frontal kortekste stresten etkilenen nöronlarda atrofi ve ölüm görülür.

ABSTRACT

One of the most important stimulus affecting CNS is stress which has various effects on organisms. Stress is an any endogenous or exogenous environmental change that disturbs the maintenance of brain homeostasis. Brain can adapt stress-related alterations but this adaptive ability of brain decreases under chronic or severe stress and as a result of adverse neuroadaptive changes and remodelling, cognitive function or mood disorder may improve.

Learning is the most potent and important adaptive response of CNS to endogenous or exogenous stimuli. Adaptation to environmental changes is ensured by learning.

Synaptic plasticity or neuroplasticity plays an important role in learning. Hippocampus is one of the most important region for neuroplasticity. Hippocampal synaptic plasticity (such as LTP) is believed to be the mechanism underlying certain types of learning and memory. Stress is known to influence synaptic and hippocampal functions, leading to deficits of learning and memory and affective disorders. Chronic prenatal stress impairs LTP and facilitates LTD in hippocampus. The early life stress impairs learning and memory, increases depression-like behavior and impairs hippocampal LTP which may potentially lead to cognitive deficits.

Chronic mild stress (CMS) is a well-established animal model examining the association between stress and cognitive function or mood disorder. CMS impairs the cognitive performances and causes the amnesia of learned infor-

mation in animals. In addition to cognitive impairment, serious neuronal injury with elevation in circulating cytokines IL-1 β , IL-6 ve TNF- α elevated plasma corticosterone, CRH, ACTH level; and reduced BDNF and CREB level is observed. Thus stress exposure-induced impairment of cognitive behaviors might be attributed to the stress-related alterations in brain homeostasis that were reflected in changes in the neuroimmune and neuroendocrine systems as well as in neurogenesis. Atrophy and death of stress-vulnerable neurons in the hippocampus and frontal cortex is detected as well as decreased neurogenesis of hippocampal neurons.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Li S, Wang C, Wang W, Dong H, Hou P, Tang Y. Chronic mild stress impairs cognition in mice: From brain homeostasis to behavior. *Life Sciences* 2008;82:934-42.
2. McEwen BS and Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:205-16.
3. Mutlu O, Ulak G, Laugeray A, Belzung C. Effects of neuronal and inducible NOS inhibitor 1-[2-(trifluoromethyl) phenyl] imidazole (TRIM) in unpredictable chronic mild stress procedure in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;92:82-7.
3. Song L, Che W, Min-wei W, Murakami Y, Matsumoto K. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacology Biochem Behav* 2006;83:186-93.
4. Veena J, Srikumar BN, Mahati K, Bhagya V, Raju TR, Shankaranarayana Rao BS. Enriched environment restores hippocampal cell proliferation and ameliorates cognitive deficits in chronically stressed rats. *J Neuroscience Res* 2009;87:831-43.

Zenginleştirilmiş Çevrenin Beyinde Yol Açtığı Değişiklikler ve Davranıştaki Yansımaları

Alterations in the Brain Caused By Environmental Enrichment and its Reflection To Behaviour

Kevser Erol

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Osmangazi, Eskişehir, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 117-118

ÖZET

Klinik ve laboratuvar çalışmaları sağlıklı beyin gelişimi için çevresel uyarı ve deneyimin gerekliliğinin önemini ortaya koymuştur. Zengin ve yüksek uyarılı ortamda yetişen çocukların davranış ve bilişsel fonksiyonları da daha yüksek olmakta, oysa tersi koşullar çocuğun bu fonksiyonlarında bozulmalara yol açmaktadır.

Deney hayvanlarında çevresel faktörlerin nöroanatomi (beyin ağırlığı, kortikal kalınlık ve dendritik yapı) ve beyin fonksiyonları, öğrenme-bellek üzerine etkilerinin karmaşıklığı değerlendirilmiştir. Hatta çevresel zenginleştirmenin beyin hasarına olumlu etkileri gösterilmiştir. Sosyal izolasyon uzun süreli bir stres kaynağıdır ve çevresel fakirlik olarak düşünülebilir. Zengin çevrede yetiştirilen hayvanlar kaçamayacakları yeni bir çevrede daha düşük bazal aktivite göstermekte, oysa sosyal izolasyon deney hayvanlarını daha korkak ve çevresel değişikliklere daha duyarlı ve dayanıksız duruma getirmektedir (1,2). Zengin çevre depresyon ve anksiyete modeli davranışları düzeltmektedir (3). Motor beceri ve öğrenme yeteneği yaş ve çevresel yetişme koşullarından etkilenmektedir. Santral kolinerjik sistem, bilişsel fonksiyonlarda olduğu kadar lokomasyon ve motor becerilerde de rol oynar. Spontan motor aktivite ve

araştırma davranışı zengin çevrede yetişen hayvanlarda daha düşük, oysa öğrenme yeteneği daha yüksektir. Zengin çevrede yetişme spesifik nörotrofik faktörlerin üretimini uyarak hipokampal nöronların ömrünü ve/veya hücre proliferasyonunu da artırmaktadır. Nörokimyasal düzeyde zengin çevrenin oluşturduğu plastisitede nörotrofinler ve nörotransmitterlerin katkısı üzerinde durulmaktadır. Bu nörotransmitterler arasında noradrenalin, dopamin ve serotoninin özel önemi vardır. Çünkü bunlar beyin plastisitesinin modülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Serotonin birçok davranış fonksiyonunda düzenleyici rol oynamaktadır. Ancak zengin çevre ile direkt etkisi çok belirgin değildir. BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)'nin anksiyete ve depresyonla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Zenginleştirilmiş çevrede yetişmenin duygusal davranışları etkilediği ve bunun modülasyonunda da BDNF'nin katkısı olduğu yönünde çalışmalar vardır.

Zenginleştirilmiş çevrenin, öğrenme, bellek ve duygusal davranışlar yanında, Huntington, Parkinson ve Alzheimer hastalığı yanında ilaç bağımlılığı, şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisinde için de yeni ufuk açacağı yönünde umutlar oluşmaktadır.

ABSTRACT

Clinical and laboratory evidences suggest that environmental stimulation and experience are necessary for healthy brain development. Children raised in highly stimulating or enriched environments exhibit enhanced behavioural and cognitive outcomes, whereas the opposite circumstances exhibit impairments in these functions. It was examined that environmental complexity effects on neuroanatomy (e.g. brain weight, cortical thickness and dendritic structure) and learning and memory. Moreover it has also been demonstrated that environmental enrichment has beneficial effects in animal models of brain injury. Social isolation may be considered as a long-term stressor and environmental impoverishment. It was shown that the animals that are reared in enriched environment display lower basal activity in an inescapable novel environment, whereas social isolation become the animals more fearful, responsive and vulnerable to environmental changes (1,2). Environmental enrichment was shown to improve behaviour using depression and anxiety models (3). Motor skills and motor learning are affected by aging and rearing environment. Central cholinergic system plays a role in locomotion and motor skills as well as cognitive functions. Spontaneous locomotor activity and exploration were reduced in animals reared in an enriched environment while learning abilities were enhanced. Postnatal environmental manipulations may affect the behaviours such as anxiety and depression in adulthood.

Enriched housing conditions enhance the survival of newly formed neurons and/or cell proliferation by stimulating the production of special neurotrophic factors in the adult hippocampus. At the neurochemical level, neurotrophins and neurotransmitters were suggested to participate in the plasticity induced by enriched environment. Among these neurotransmitters norepinephrine, dopamine and serotonin may be of special interest, because they play an important role in the modulation of brain plasticity. Serotonin has a regulatory role in many behavioral functions. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels have been related to anxiety and depression in animal models and in human. There are some reports that enriched environment affects emotional response at adulthood possibly through a modulation of hippocampal BDNF. It seems to be hopeful view that enrichment environment attenuates Huntington, Alzheimer and Parkinson's diseases, drug addiction, depression, epilepsy and schizophrenia, as well as learning, memory and affective behaviours.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Benaroya-Milshstein N, et al. *Eur J Neurosci* 2004;20:1341-7.
2. Domeney A, Fekdon J. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59:883-90.
3. Thouvarecq R, et al. *Behav Brain Res* 2001;118:209-18.

The Molecular and Cellular Mechanisms of Reperfusion Injury

Turgay Dalkara

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 119-120

ABSTRACT

Restoration of blood flow in the territory of an occluded cerebral artery is feasible by thrombolytic therapy. However, application of thrombolysis is currently limited to the first 3 hours of ischemia because late administration of the fibrinolytic agent can lead to intracerebral hemorrhage and brain swelling (1). These deleterious actions of delayed recirculation are attributed to reperfusion injury, a process that further damages ischemia-injured arterial wall as well as brain tissue. Restoration of blood flow to the ischemic brain leads to a surge of toxic molecules like superoxide, nitric oxide, and their reaction product peroxynitrite (2). Sites of oxidative/nitrative stress on microvessels are colocalized with markers of vascular injury such as Evans blue leakage and matrix metalloproteinase-9 expression, suggesting an association between oxygen/nitrogen radicals and loss of the selective permeability of BBB (3,4). Generation of these radicals is particularly intense in microvessels and the astrocytic end-feet surrounding them and may damage several targets in the extracellular matrix

and basal lamina, as well as cellular components forming the neurovascular unit (3,4). Pericytes may also be injured by these toxic radicals; we have recently demonstrated that pericytes contract during ischemia and remain contracted despite re-opening of the occluded artery (5). Contracted pericytes induce segmental narrowing of capillaries, which entraps erythrocytes and impedes microcirculation. This abnormality is mimicked by peroxynitrite and, is reversed with suppression of peroxynitrite formation and oxidative/nitrative stress. These findings point to an important but previously unrecognized mechanism; ischemia/reperfusion may impair capillary reflow and hence negatively impact survival by limiting substrate and drug delivery to brain tissue after recanalization of an occluded artery. Since oxygen and nitrogen radicals formed in the microvasculature during reperfusion play an important role in capillary no-reflow and BBB disruption, we suggest that suppression of radical formation during thrombolysis may increase the success of not only thrombolytic, but also neuroprotective treatments.

REFERENCES

1. Juttler E, Kohrmann M, Schellinger PD. Therapy for early reperfusion after stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:656-63.
2. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 2003;399-415.
3. Gursoy Ozdemir Y, Bolay H, Saribas O, Dalkara T. Role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:1974-80.
4. Gursoy Ozdemir Y, Can A, Dalkara T. Reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to neurovascular unit after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:1449-53.
5. Yemisci M, Gursoy Ozdemir Y, Can A, Vural A, Toplakara K, Dalkara T. Pericyte Contraction Induced by Oxidative/Nitrative Stress Impairs Capillary Reflow and Tissue Survival, Despite Successful Opening of an Occluded Cerebral Artery: A Novel Target for Stroke Therapy. *In press*.

Grup II Sinir Lifleri ile İlgili Refleksler

Human Reflexes Related with Group II Fibers

Hilmi Uysal

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Akdeniz, Antalya, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 121-222

ÖZET

İnsanlarda la aferentleri ve fleksör refleks aferentleri ile ilişkili refleksler çok iyi tanımlanmıştır. Ayrıca, bu refleksler günlük elektrofizyoloji pratiğinde sıklıkla tanı ve inceleme amaçlı kullanılmaktadır.

Miyotatik refleks arkın aferentlerinden olan ve kas içiğinin sekonder sonlanmalarından köken alan grup II'ler ile ilgili refleksler ise yeterince tanımlanmamış ve klinik amaçlı kullanılmamaktadır. Grup II kas içiği kökenli refleks yanıtları grup Ia kökenlilerden ayırt etmede zorluklar vardır. İnsanlarda genellikle grup II aferentler dolaylı olarak grup Ia kökenli refleksler üzerindeki etkileri ile incelenmektedir. Buna rağmen miyotatik reflekslerden olan stretch refleksin orta latanslı yanıtlarının grup II kas aferentleri kökenli olduğunu destekleyen önemli sayıda bulgu bulunmaktadır.

Bu konuşmada stretch refleksin kısa ve orta latanslı yanıtlarından bahsedilecektir. Orta latanslıların özellikleri üzerinde durulacak ve klinik uygulamalardan bahsedilecektir. Ayrıca, yeni olarak peroneal sinir uyarımı ile soleus kasından elde edilen orta latanslı bir yanıt tanımladık. Tibial sinir uyarımı ile tibialis anterior kasından böyle bir yanıt

elde edilememektedir. Soleus kasından elde edilen bu orta latanslı yanıt 78.2 ± 8.7 ms latanslı idi ve ayak dorsifleksiyonu ile kısalıyor ve 66.5 ± 6.5 ms oluyordu. Ayak dorsifleksiyonunu engelleyen splint kullanıldığında yanıt elde edilememektedir. Soğuk, iskemi ve tizanidin etkileri ile birlikte değerlendirildiğinde ve bu refleks yanıtın grup II kas aferenti kökenli olabileceği düşünülmüştür.

ABSTRACT

In humans the reflexes related with primary endings, Ia afferents and flexor reflex afferents are well known. Also in daily electro diagnostic studies we are using these reflexes (H reflex, T reflex, flexor reflex) for diagnostic purpose such as polyneuropathy, spasticity, upper motor neuron sign etc.

Ia from primaries have excitatory effect on a motoneurons of same muscle and synergists in adjacent spinal segments. Group II afferents from spindle secondaries also excite autogenic alpha motoneurons via mono and polysynaptic paths. Classical stretch reflex "the capacity of a muscle to resist extension" is sum of these spindle pro-

jections to muscle. The monosynaptic Ia component is responsible for the "tendon jerk". The 'tonic stretch reflex' is mainly disynaptic or polysynaptic. In man there is a powerful tonic stretch reflex in contracting muscle. There is a monosynaptic component (M1) but functionally most of the response is at longer latency (M2). This could come from group Ia or group II inputs via polysynaptic spinal pathways (as shown for group II) or via higher centres, even cortex. Voluntary responses (M3) are at even longer latencies.

We described a medium-latency response (MLR) in soleus evoked by maximal electrical stimulation of the peroneal nerve at the fibular head. A similar MLR could not be obtained from the tibialis anterior muscle on electrical stimulation of the posterior tibial nerve at the popliteal fossa. The MLR of soleus was recorded in healthy subjects and spastic hemiplegic patients, during rest, during voluntary dorsiflexion, during plantar flexion, during external restraint to the ankle dorsiflexion movement, during limb cooling, and during limb ischaemia. The MLR of soleus

was facilitated and its onset latency shortened during voluntary dorsiflexion of the foot and suppressed during plantar flexion. The MLR had an onset latency of 78.2 ± 8.7 ms in the rest position, shortening significantly to 66.5 ± 6.5 ms during active dorsiflexion of the foot. The MLR was suppressed if the stimulation-induced twitch in tibialis anterior was prevented and when the ankle was in plantar flexion. We propose that the MLR of soleus produced by peroneal nerve stimulation originates mainly from stretch of the gastrocnemius-soleus muscles and the activation of stretch-sensitive afferents, including specifically group II afferents.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. <http://www.kcl.ac.uk/teares/gktvc/vc/lt/mspindle/spin1.htm>
2. Uysal H, Larsson LE, Efendi H, Burke D, Ertekin C. Medium-latency reflex response of soleus elicited by peroneal nerve stimulation. *Exp Brain Res* 2008 [Epub ahead of print].

Uzak Kaslardan Elde Edilen Uzun Latanslı Refleksler

Long Latency Reflexes Obtained from Remote Muscles

Cengiz Tataroğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İcel, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Mersin, İcel, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 123-124

ÖZET

Uzun latanslı refleksler daha çok distal el kaslarından mikst veya kütanöz sinirlerin uyarımı ile kayıtlanan geç yanıtlardır. Mekanik uyarım veya periferik sinirin elektrik uyarımları ile elde edilebilmektedir. Spinal refleks yanıt arkasından kayıtlanırlar ve latansları genelde 45 ile 55 ms civarındadır. Bu yanıtların transkortikal doğada olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Ekstremitenin becerili kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülür.

İnsanda alt ve üst ekstremitte proprioseptif aferentlerin uyarımı ile ekstremitte proksimal kaslarından da uzun latanslı refleks yanıtlar kaydedilmiştir. Bu yanıtların da transkortikal doğasını destekleyen veriler mevcuttur. Bu veriler ışığında ekstremitteye ait proprioseptif girdiler proksimal kaslara gelen alfa motor nöronların aktivitesinde değişiklikler oluşturmaktadır. Bu işlenmemiş veya rektifiye edilmiş elektromiyografi kaydının yanı sıra kas aktivitesinin zaman histogramı çıkarılarak uyarım sonrası kas aktivitesindeki değişiklikler kaydedilmektedir [poststimulus time histogram (PSTH)].

Son zamanlarda yaptığımız çalışmalarda bazı aksiyel kaslardan elde edilen segmental reflekslerin davranışlarının

daki değişiklikleri incelemiştik. Daha sonra ise bu kaslardan elde edilen uzun latanslı refleksleri çalıştık. Bu reflekslerin üst ekstremitenin uyarımı ile elde edilebildiği gibi alt ekstremitede mikst sinir uyarımı ile de ortaya çıkabildiğini gözlemledik. Bu yanıtların spinal kaynaklı mı olduğu (propriospinal sistemin mi aracılık ettiği) yoksa supraspinal bir kaynağı olduğunu tartışılmaktadır.

ABSTRACT

Long latency reflexes are late responses mostly recorded from intrinsic hand muscles by the stimulation of mixed or cutaneous nerve. Mechanical stimulation can also generate these responses. Once, a short latency reflex response probably identical with segmental H reflex is generated. Thereafter, long latency reflexes are observed. Second of them is most stable component and its latency is about 45-55 ms. There are many strong evidences regarding a transcortical nature of this reflex.

Long latency reflexes have also been recorded from lower and upper extremities proximal muscles by the stimulation of proprioceptive afferents of the extremities. The-

se reflexes can also include a transcortical pathway. Raw or rectified EMG signals and poststimulus time histograms analysis can be used in the analysis of these reflexes.

Recently, we studied the some special characteristics of segmental reflexes of axial muscles. Thereafter, long la-

tency reflexes obtained from these muscles by the stimulation of lower and upper extremity proprioceptive afferents were studied. Propriospinal system or a supraspinal generator may contribute the generation of these reflexes.

Blink Refleksi

Çağrı Mesut Temuçin

Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara, Türkiye
Department of Institute of Neurological Sciences and Psychiatry, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 125

ÖZET

“Geç yanıtlar” arasında değerlendirilen blink refleksi çalışmaları, memelilerde çeşitli uyaranlara karşı çift taraflı olarak gerçekleşen fizyolojik-istemsiz göz kırpmaya yanıtının elektrofizyolojik karşılığıdır. Göz kırpmaya refleksi ile ilgili elektrofizyolojik çalışmalar, kontrol edilebilir elektriksel uyarımlar ile orbikülaris okülü kasından elde edilen yanıtların objektif olarak kantifiye edilmesine olanak sağlar. Rutin çalışmalarda, uyarımla aynı taraftan elde edilen ipsilateral R1 ve R2 ve kontralateral R2 kas yanıtlarının latans, genlik ve süre parametrelerinin, çift taraflı olarak değerlendirilmesi ve yanıt paternlerinin çıkarılması, değişik nörolojik hastalıklarda tanısalla, prognostik ve lezyon lokalizasyonu için topografik bilgiler sunar. Trigeminal sinirin supra-orbital dalı refleksi arkının aferent, fasiyal sinir ise eferent bacağına oluşturduğundan, blink refleksi çalışmalarında, öncelikle bu iki sinir ile ilgili elde edilen fonksiyonel bilgilere ek olarak, karmaşık ve uzun santral bağlantıları pons ve lateral medulla düzeyinde olduğundan, beyin sapının fonksiyonel bütünlüğü hakkında da bilgi edinilebilir.

Diğer yandan, refleksi arkının uyarılabilirliği üzerine se-rebral korteks, postsantral alan ve bazal ganglionlardan kaynaklanan suprasegmental etkiler, habitüasyon ve süpresyon-recovery (toparlanma) eğrisi çalışmaları ile değeri-

lendirilebilir. Habitüasyonda, belli aralıklar ile tekrarlayan uyarımların reflekte yol açtığı geçici değişiklikler incelenirken, toparlanma eğrisi çalışmalarında çift-uyarım kullanılır. Çift-uyarım tekniğinde, koşullayıcı bir uyarının ardından, belli bir uyarım-arası aralık için, verilen test uyarımı ile R2 yanıtı süprese olurken, daha sonra bu uyarım-arası aralığının artırılması ile R2 yanıtının süpresyonu ortadan kalkarak yanıt eski haline döner. Değişik uyarım-arası aralıklar için test uyarımı ile elde edilen yanıtın, koşullayıcı yanıt oranının çizdirilmesi ile refleksi devresinin toparlanma eğrisi elde edilir. Bu eğriler, Parkinson ve Huntington hastalıkları, distoni, bleforaspazm gibi özellikle dopaminerjik sistem ile ilişkili hareket bozukluklarında olmak üzere çeşitli patolojik ve fizyolojik durumlarda, suprasegmental uyarılabilirlik ile ilgili fonksiyonel bilgiler sağlar.

Bu sunumda, gerek içerdiği nöral bağlantıların, gerekse elektrofizyoloji çalışmalarında elde edilebilen verilerin zenginliği nedeniyle özel bir “geç yanıt” olan blink refleksi-nin, periferik ve santral anatomik yolları, suprasegmental kontrolü ile teknik kayıt özellikleri, normal değerleri ve değişik fizyopatoloji durumları ile ilgili kullanım alanları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Blink refleksi, beyin sapı refleksleri, elektrofizyoloji.

Çiğnemenin Elektrik Haritasının Çıkartılması ve Klinikte Uygulanması

Electrical Wiring Diagram of Human Mastication and its Clinical Application

Kemal S. Türker

Ege Üniversitesi Beyin Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye
Center for Brain Research, University of Ege, İzmir, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 126-127

ÖZET

İnsanda çiğneme genelde bilinçli olarak başladıktan sonra sanki otomatik olarak devam etmektedir. Halbuki, çiğneme ilk bakışta otomatik gibi görünmesine karşın, son derece karışık bir şekilde ağız ve çevresindeki reseptörler tarafından geribildirim ile kontrol edilmektedir.

Geri bildirimde rol oynayan reseptörler hem çiğneme kuvvetine katkıda bulunmakta, hem de çiğnemeye katkıda bulunan organları korumaktadır. Ancak bütün bu bilgiler anestezi ya da deserebre olmuş hayvan deneylerinden çıkartıldıkları için ve anestezinin de sinir hücrelerinin birbirleriyle yaptıkları sinaplardaki potansiyelleri önemli ölçüde etkilediği bilindiğinden, bu bilgileri aynen insanda kullanmak olanaksızdır.

İnsanda çiğnemenin elektrik haritasının çıkartılması bulgularımızı şöyle özetleyebiliriz:

- **Periodontal mekanoreseptörler**, hem çiğnemeye katkıda bulunmakta, hem de beklenmedik uyarılardan ağız, diş ve yumuşak dokuları korumaktadır.
- **Kas içcikleri**, çok belirgin sinaptik modülasyonları sayesinde çenelerin kolay açılıp kapanmasını sağlamakta

ve ısırma kuvvetinin oluşturmasına katkıda bulunmaktadır.

- **Dokunma reseptörlerinin**, hassasiyeti çiğneme sırasında kaybolmakta ve bu sayede çiğneme sırasındaki önemsiz mekanik uyarılar çiğnemenin ritmini bozmamaktadır.

- **Ağrı reseptörleri**, bilhassa çenelerin kapanması sırasında uyarıldıklarında çenelerin kapanmasını durdurarak dişleri ve çiğneme organlarını korumaktadır.

Bu buluşları klinikte kullanabilmek için şu öneriler ortaya çıkmaktadır:

- **Periodontal reseptörlerin**, çiğnemenin kontrolünde, kuvvet oluşumunda ve çiğneme organlarının korunmasında oynadığı rolden dolayı diş çekimi mümkün olduğu nispette yapılmamalıdır.

- Protezler, implantlar üzerine yapılsalar bile periodontal reseptörlerin işlevlerini göremez ve çiğneme kuvvetinin azalmasını önleyemez, çiğneme sırasında oluşabilecek tehlikelere anında yanıt veremez.

- **Kas içciklerinin** son derece kalın ve miyelini olan sinir lifleri trigeminal nöraljinin erken tanısı ve tedavisine yön verme araştırmalarında kullanılabilir.

• Çene kaslarının kasılmasını inhibe eden dokunma ve ağrı reseptörleri, bilinçsiz diş sıkması (bruksizm) gibi durumların kontrolünde kullanılabilir.

Bu çalışma Avrupa Birliği Marie Curie Projesi (Gender-Reflex; MEX-CT-2006-040317) ve TÜBİTAK (107S029 - SBAG-3556) tarafından desteklenmektedir.

ABSTRACT

Mastication has two fundamental mechanisms: the **central pattern generator** (CPG) that sets the pattern of mastication and alternately sends action potentials to jaw opening and closing muscles; and the **peripheral control** that modulates the output of the CPG and jaw muscle motoneurons so that optimum bite forces are developed between the jaws. The peripheral control mechanism includes the cutaneous and mucosal receptors that innervate the lips and the oral mucosa, periodontal mechanoreceptors that innervate the support tissues of the tooth root and muscle spindles in the jaw muscles. These receptors monitor chewing forces and modify the activity of muscles in the jaw, tongue and cheeks in order to facilitate mastication and prevent damage to oral tissues.

To investigate their connections to motoneurons that innervate jaw muscles, we stimulate these receptors electrically and/or mechanically in consenting adult volunteers. The responses of the jaw muscles to these stimuli are then recorded using intramuscular fine wire and surface electrodes.

Our experiments over the last 25 year indicated the following: Periodontal mechanoreceptors not only actively contribute to chewing but also protect the teeth and supporting tissues against unexpected stimuli. Muscle spindles not only help develop bite force but with strong modulation during chewing they also allow jaws to move smoothly. Low threshold mechanoreceptors reduce their sensitivity during chewing and hence gate out their reflex responses to weak and unimportant mechanical stimuli to allow mastication to continue smoothly. High threshold mechanoreceptors on the other hand generate strong inhibitory effect on the jaw closers and hence protect the jaws and supporting tissues especially when jaws are coming together. These studies contribute to a better understanding of the neuronal circuitry of the masticatory system which may form a scientific base for future clinical applications.

This study is supported Marie Curie Chair project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and Turkish Scientific and Technological Research Organization (TÜBİTAK-107S029- SBAG-3556).

Nörogenetikte Yeni Metodolojiler ve Uygulamalar

New Methodologies and Applications in Neurogenetics

Esra Battaloğlu

Boğaziçi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Medicine, University of Bogazici, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 128-129

ÖZET

Kalıtsal hastalıklara neden olan genlerin ve moleküler mekanizmaların aydınlatılması bireyler arası nükleotid dizisi farklılıklarından (polimorfizmlerinden) yola çıkılarak tüm genomun taranması ile gerçekleştirilmektedir. 1990 yılı ortası geliştirilen mikroarray metodolojisi ve 2000'li yıllarda ortaya çıkan yeni DNA dizileme metodolojisi bu farklılıkların yüksek hız ve verimde belirlenmesini günümüzde mümkün kılmaktadır. Geniş tabanlı analizlere olanak veren bu teknolojiler kompleks hastalıklarda risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla kullanılan ilişkilendirme çalışmalarına da ivme kazandırmıştır. Aynı zamanda gen/kromozomal bölge kopya sayısının (CNV) belirlenmesine, epigenetik farklılıkların incelenmesine ve RNA anlatım profillerindeki değişimlerin aydınlatılmasına da katkıda bulunmaktadır.

Mikroarrayların sitogenetikte kullanılan karşılaştırmalı genom hibridizasyonu (array-CGH) metodolojisine uygulanması hastalığa neden olan mekanizmaların anlaşılmasında yeni kavramsal yaklaşımların doğmasına neden olmuştur. Normal fenotipe sahip bireylerin genomlarının yaklaşık %12'sini kapsadığı bilinen ve binlercesi belirlenen CNV'ler, bir kilobaz ile birkaç megabaz arası uzunlukta de-

lesyon ve duplikasyonlardır. Çeşitli çalışmalarda gen kopya sayısı artışı ile Parkinson ve Alzheimer hastalığı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Array-CGH analizlerinin ilişkilendirme çalışmalarında kullanılması ile CNV'lerin genetik çeşitliliğe katkılarının aydınlatılması beklenmektedir.

Nörogenetikte 2000'li yıllarda oluşan bilgi birikimi mikro RNA'ların (miRNA) merkezi sinir sistemi gelişimi ve işlevinde önemini vurgulamaktadır. MiRNA'lar birçok proteinin hücre içi düzeyini kontrol ederek dendrit gelişimini ve sinaptik aktiviteyi dolaylı olarak etkilemektedir. Nitekim, çeşitli nörolojik hastalıklarda genlerdeki tek nükleotid farklılıklarının (SNP) miRNA ile etkileşimi engellediği ve ilgili proteinlerin normalden fazla anlatımına neden olduğu gösterilmiştir.

Bağlantı analizleri ve genom bazlı ilişkilendirme çalışmalarının yeni yüksek kapasiteli genotipleme ve dizi analizi teknolojilerinin etkisi ile ivme kazandığı bir dönemde ve nörogenetikte heyecan verici bir çağın başlangıcındayız. Genetik araştırmalar, nörolojik hastalıklara neden olan patolojik mekanizmaların aydınlatılması ve bu bilgiler ışığında etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine önemli katkılarda bulunmaktadır.

ABSTRACT

Identification of genes and unraveling of molecular mechanisms responsible for inherited diseases relies on the techniques of genome screening for nucleotide sequence variations. Microarrays and a new DNA sequencing approach were introduced to the scientific community in mid-1990s and 2000, respectively, and provided fast and reliable screening of genomes. These high throughput techniques are widely adopted to dissect the genetic risk for complex neurological disorders via association studies. The technology also gave us the ability to study copy number variations (CNV), epigenetic changes, and RNA expression profiling.

Application of microarray methodology to the screening of chromosomal aberrations (array-CGH) led to conceptual changes in understanding the disease pathogenesis. CNVs constitute 12% of genome of phenotypically normal individuals and thousands of them are known. They range from one kilobase to several megabases in size and include both deletions and duplications. Several recent studies have reported an association between increased copy number of genes and Parkinson's and Alzheimer's diseases. Array-CGH is expected to unravel the contribution of CNVs to genetic variation.

Accumulation of knowledge in neurogenetics in 2000s points to importance of mikroRNAs (miRNAs) in the development and functioning of central nervous system. There is increasing evidence that miRNAs via controlling the level of proteins in the cell affects dendrite development and synaptic activity. Not surprisingly, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in several neurological disease genes have been reported to interfere with miRNA binding and to cause increased expression of relevant proteins.

We are in the beginning of an exciting neurogenetics era where linkage analysis and genome wide association studies can be performed by high throughput genotyping and sequencing technologies. Genetic studies will shed light to the pathological mechanisms responsible for neurological disorders and these findings will allow development of effective therapeutic approaches for these diseases.

Musküler Distrofilerde Genetik Özellikler

Genetics of Muscular Dystrophies

Haluk Topaloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye
İhsan Doğramacı Children Hospital, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 130

ÖZET

Musküler distrofiler her tür Mendelian geçiş gösteren tipleri olan geniş bir hastalıklar grubudur. Ayrıca, mitokondriyal DNA mutasyonları sonucu da ortaya çıkabilir.

En sık görülen formu Duchenne musküler distrofidir (DMD). DMD 1980'li yılların başında gen ürünü bilinmeden geni bulunan ilk hastalık olma özelliğini taşımaktadır. X-linked geçen bu hastalığın yarısı ailevi olarak belirir, geri kalan kısmı ise sporadiktir. DMD'ye çok benzeyen "limb-girdle" grubunda en az 10 sorumlu gen bulunmaktadır. Emery-Dreifuss musküler distrofisinde X-linked ya da otozomal dominant geçiş vardır ve patoloji nükleer zarfta yer almaktadır. Konjenital musküler distrofiler doğumdan hemen sonra beliren ağır miyopatiler olup, bazıları glikolizasyon bozuklukları ile karakterizedir. Fasiyo-skapulohumeral distrofi de gen etrafında fragmanlar mevcuttur. Miyotonik distrofi bir üçlü nükleotid tekrar hastalığıdır. Diğer dominant distrofiler nadir olarak karşımıza çıkar.

Bu hastalıkların hemen çoğunda genetik danışma ve prenatal tanı verilebilir. Bazılarında tedavi olanakları bulunmaktadır.

ABSTRACT

Muscular dystrophies can be seen by all Mendelian traits. Also, some mitochondrial DNA mutations may end up with muscular dystrophy.

The most common form of is Duchenne muscular dystrophy (DMD). DMD was the first genetic disorder, which the responsible gene was discovered by "reverse genetics". This was in early 1980s. This X-linked disorder may be familial or sporadic with almost equal distribution. Limb-girdle dystrophy mimics DMD by several aspects in the clinic, and there are at least 10 different autosomal recessive forms. Emery-Dreifuss muscular dystrophy is either dominant or X-linked. In both forms, the protein is localized within the nuclear membrane. Congenital muscular dystrophies are severe forms of early onset myopathies. Some types are actually glycosylation defects. Facio-scapulo-humeral dystrophy is dominant and is consistent with several gene fragments around the gene. Myotonic dystrophy is a triple repeat disorder. Other dominant forms of dystrophies are rare, indeed.

Genetic counseling and wherever necessary, prenatal diagnosis is possible for most of these conditions. Treatment possibilities also exist.

Beyin Gelişiminde Rol Alan Damarsal Genlerin Zamansal Analizi

Temporal Expression Analysis of Angiogenesis Related Genes in Brain Vascular Development

K. Özkan¹, AN. Başak², T. Kılıç¹

¹ Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Moleküler Nöroşirürji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

² Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Nörodejenerasyon Araştırma Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

¹ Molecular Neurosurgery Laboratory, Institute of Neurological Sciences, University of Marmara, İstanbul, Turkey

² Neurodegeneration Research Laboratory, Department of Molecular Biology and Genetics, University of Bogazici, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 131-132

ÖZET

Amaç: Serebrovasküler malformasyonların, embriyonik dönemde beyin damarsal gelişimi sırasında meydana geldiği düşünülmektedir (1,2). Bu malformasyonların moleküler patogenezi anlamak için, beyin damarsal gelişiminde rol oynayan genlerin ekspresyonunun zamansal değişimini bilmek gereklidir. Bu çalışmada, beyin damarsal gelişimini moleküler düzeyde tanımlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İlk olarak, embriyonik ve doğum sonrası dönemlerdeki farelerden, embriyonik 12. günden başlayarak, doğum sonrası 13. güne kadar birer gün arayla beyin dokuları elde edildi. Elde edilen dokular için, yolak-odaklı array yöntemiyle 113 adet anjiyogenezde rol alan genin zamansal analizi yapıldı. Array sonuçlarına göre literatür taraması yapılarak, daha önce beyin gelişiminde rol aldığı gösterilmeyen 3 özgün gen seçildi ve bu genler için Q-RT-PCR deneyleri gerçekleştirildi.

Bulgular: Array sonuçlarına göre, araştırılan toplam 113 adet genden, 42 tanesinin beyin gelişim döneminde eksprese edildiği gözlemlendi. Toplam 8 adet genin embriyonik ve doğum sonrası dönemler arasında istatistiksel anlamda farklı oranda eksprese edildiği tespit edildi. Q-RT-

PCR sonuçlarına göre, 3 gen, gelişimin farklı adımlarında değişen oranlarda eksprese edildiği gözlemlendi.

Yorum: Bu çalışmada, bireyin sağlıklı yaşamı için yaşamsal değeri olan beyin damarsal gelişiminin normlarının, fare modellerinde moleküler düzeyde ortaya konması hedeflenmiştir. Array sonuçlarından elde edilen bulguların, başta AVM olmak üzere, serebrovasküler sorunların moleküler patolojisini anlamak için önemli bir referans olması beklenmektedir. Analiz edilen 3 gen daha önce literatürde beyin/beyin damarsal gelişiminde rol oynadığı bilinmeyen moleküllerdir.

Anahtar Kelimeler: Beyin damarsal gelişimi, anjiyogenez, arteriyovenöz malformasyonlar, Bai-1, NPR-1, NUDT-6.

ABSTRACT

Objective: Today, there is compelling evidence that cerebrovascular malformations are caused by defects and dysregulation of vessel formation during brain development (1,2). Understanding the vascular development of the brain and its molecular mechanisms is important for

the unraveling of these pathological mechanisms and for designing treatment strategies (3). In this study, we aimed to analyze the temporal gene expression pattern in brain vascular development using healthy mouse models.

Materials and Methods: Brain tissue excision has been performed from the embryonic 12th day to the postnatal 13th day animals by one day intervals. Firstly, expression analyses of 113 angiogenesis-specific genes has been performed by using angiogenesis-specific membrane array. After analyses of the array results, 3 novel genes for brain vascular development have been chosen for more sensitive expression analyses by Q-RT-PCR.

Results: According to the array results, 42 of 113 genes has been shown to be expressed during brain development. In total 8 genes has a statistically different expression level between two stages. According to the Q-RT-PCR results, 3 selected genes has differential expression profile during successive developmental stages.

Conclusion: This study is expected to describe norms of vascular development of brain at molecular level using mouse models. Up to know, for the first time in literatu-

re, we were able to demonstrate that BAI-1, NPR-1 and NUDT1 play a role in vascular development of mouse brain. The results of expression analysis will be correlated to their known functions, thereby, hopefully giving insights into the stages of angiogenic development and molecular pathologies of cerebrovascular malformations.

Key Words: Brain vascular development, angiogenesis, arteriovenous malformations, Bai-1, NPR-1, NUDT-6.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Mullan S, et al. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg* 1996; 85:1-8.
2. Krebs LT, et al. Haploinsufficient lethality and formation of arteriovenous malformations in Notch pathway mutants. *Genes Dev* 2004;18:2469-73.
3. Ozduman K, et al. Temporal expression of angiogenesis related genes in developing neonatal rodent retina: A novel in vivo model to study cerebral vascular development. *Neurosurgery* submitted.

Meningiomalarda Anjiyogenez: Anjiyojenik Etkinlik, Radyolojik ve Klinik Özellikleri Belirleyici Biyolojik Faktörlerdendir

Angiogenesis in Meningioma: Angiogenic Activity is a Biological Factor Predicting Clinical and Radiological Outcome

ZO. Toktaş, E. Akgün, A. Özkan, SU. Bozkurt, MN. Pamir, T. Kılıç

Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Institute of Neurological Sciences, University of Marmara, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 133-134

Amaç: Bu çalışmanın amacı, meningiomaların anjiyojenik potansiyelinin; anaplazi, tümör çeper şekli, nüksü oluşumu, peritümöral ödem gibi klinik ve radyolojik değişkenler üzerindeki etkisinin hayvan kornea anjiyogenez modelini kullanarak araştırılmasıdır. Anjiyogenez ile tümör davranışı arasındaki korelasyon kesitsel çalışmalarla gösterilmiştir (1-3). Çalışmamız, Mart 2009 tarihinde PubMed taramasına göre, damarlanma potansiyeli ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derecesi ve klinik değişkenler arasındaki korelasyonu inceleyen ilk in vivo deneysel çalışmadır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı ve Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsünde opere edilen toplam 30 meningiom olgusu dahil edilmiştir. Olguların yaş dağılımı 25-67 (ort. 48) arası olup 18'i kadın 12'si erkektir. Cerrahi sonrası takip süresi 36-89 (ort. 44) aydır. Bu olguların 15'i DSÖ Derece-I (tipik), 10'u Derece-II (atipik) ve 5'i Derece-III (anaplastik)'tür. Çalışmaya alınan olgular Simpson Evre I eksizyon gerçekleştirilmiş olanlardır. Radyolojik olarak tümör çeper şekli, peritümöral ödem ve nüks oluşumları kaydedilmiştir. Anjiyogenez potansiyeli, kornea anjiyogenez modeli (KAM) kullanılarak ölçülmüştür. Laboratuva-

rımızda kullanılan bu deneysel modelde tümör dokuları sıçan korneasında oluşturulan mikroceplere ekilmiş ve yeni damar oluşumu 5, 10, 15 ve 20. günlerde ölçülmüştür. Tümör çeper şekli, peritümöral ödem ve nüks oluşumu ile DSÖ derecesinin anjiyojenik potansiyel ile bağlantısı araştırılmıştır.

Bulgular: Kornea anjiyogenez modelinin 10. gününde, ortalama damar sayıları, DSÖ derece I, II ve III tümörler için sırasıyla 3.5 (ss ± 1.5), 7.9 (ss ± 2.6) ve 14 (ss ± 3.16)'dır. Tümör nüksü olmayan, geç nüksü olan ve erken nüksü olan gruplar için ise, KAM'ın 10. gününde oluşan ortalama damar sayıları sırasıyla 4.8 (ss ± 3.0), 7.2 (ss ± 3.3) ve 12.5 (ss ± 4.5)'dir. Anjiyogenez deneyi sonuçları ile DSÖ derecesi, tümör çeper şekli ve nüks oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p< 0.01). Peritümöral ödem ile anjiyogenez arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf ilişki saptanmıştır.

Yorum: Bu çalışmamız ortaya koymuştur ki, meningioma anjiyogenez yeteneği, radyolojik ve klinik sonuçları belirlemede anaplazi derecesi gibi önemli bir biyolojik özelliktir. Yüksek anjiyojenik potansiyele sahip tümörler, erken nüks etme ve düzgün-olmayan tümör-beyin sınırı oluşturma eğilimine sahiptir. Çalışmada ortaya koyduğu-

muz korelasyon, meningiomaların antianjiyojenik tedavilere uygun hedef oluşturduğunu düşündürmektedir.

ABSTRACT

Objective: This study aims to test the correlation between the angiogenic potential of meningiomas and clinical parameters such as recurrence, peritumoral edema and tumor border shape using an experimental animal model. This correlation was previously proposed by cross-sectional studies (1-3). Regarding to a PubMed search in March 2009, our work is the first in vivo experimental study to assess the relation between new vessel formation and clinical course.

Patients and Methods: This study recruits 30 meningioma tissues obtained from surgical excisions in Marmara University Department of Neurosurgery and Marmara University Institute of Neurological Science between January 2000 and December 2005. Age distribution is between 25 and 67 (med. 48). Eighteen of the cases were men and 12 were women. Postoperative follow-up interval ranged from 36 to 89 months with an average of 44. According to WHO (World Health Organization) grading, 15 specimens were Grade I (typical), 10 were Grade II (atypical) and 5 were Grade III (malignant). Radiological data was recorded for recurrence, peritumoral edema and tumor border shape. Angiogenic potential was assessed via Cornal Angiogenesis Model (CAM). In this experimental model, tumor specimens were cultivated in micropockets formed in rat corneas and new vessel formation was recorded as a function of time.

Results: The vessel counts for WHO grade I, II and III meningiomas at the tenth day of CAM were 3.5 (sd \pm 1.5), 7.9 (sd \pm 2.6) ve 14 (sd \pm 3.16) respectively. The same count for non-recurrent, late recurrent and early recurrent tumors were 4.8 (sd \pm 3.0), 7.2 (sd \pm 3.3) and 12.5 (sd \pm 4.5) respectively. These results suggest that angiogenic ability correlates to tumor border shape and recurrence ($p < 0.01$). The correlation between peritumoral edema and angiogenesis was not as significant.

Conclusion: The results of this study exhibits that angiogenic ability is a key biological factor which has great impact on clinical course of meningiomas, and thus has a value in predicting malignant tumor behaviour. Tumors with high angiogenic ability tend to form irregular tumor-brain interface and recur earlier. This correlation suggests that meningiomas may be appropriate targets for antiangiogenic therapy.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bitzer M, Opitz H, Popp J, Morgalla M, Gruber A, Heiss E, et al. Angiogenesis and brain oedema in intracranial meningiomas: influence of vascular endothelial growth factor. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:333-40.
2. Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Recurrence of meningiomas. *Cancer* 2000;89:1102-10.
3. Pistolesi S, Boldrini L, Gisfredi S, De Ieso K, Camacci T, Caniglia M, et al. Angiogenesis in intracranial meningiomas: Immunohistochemical and molecular study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2004;30:118-25.

Düşük Dereceli Oligodendrogliomların Prognozunda, Kontrast Tutulumu ve Anjiyojenik Potansiyel Önemli Belirteçlerdir: İn Vivo Kornea Anjiyogenez Modeli Çalışması

Angiogenic Potential and Contrast Enhancement of Low Grade Oligodendrogliomas are Important Determinants of Prognosis

Türker Kılıç¹, Mustafa Güdük¹, Kutay Deniz Atabay², Abdulkadir Özkan², Özlem Kurtkaya², Süheyla Bozkurt Uyar³, Necmettin Pamir¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Moleküler Nöroşirürji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹ Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Marmara, İstanbul, Turkey

² Laboratory of Molecular Neurosurgery, Institute of Neurological Sciences, University of Marmara, İstanbul, Turkey

³ Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Marmara, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 135-136

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Evre II oligodendrogliomaların anjiyojenik potansiyellerini hayvan kornea anjiyogenez modeli ile araştırmak ve anjiyogenez yeteneği ile radyolojik kontrast tutulumu, 1p/19q kromozomal heterozigosite kaybı ve tümör nüks oranlarıyla ilişkisini ortaya koymaktır (3-5). Buna göre incelenen verilerin, düşük seviyeli oligodendrogliomalardaki prognostik ve diagnostik potansiyellerinin araştırılması hedeflenmiştir (1,2).

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Nörolojik Bilimler Enstitüsünde cerrahi çıkarımla elde edilen ve patolojik tanıları oligodendroglioma DSÖ derece II olan 102 doku örneği çalışmaya alınmıştır. Bu örneklerin tümünde tümörün [24. saat manyetik rezonans (MR) kontrollü] tam cerrahi çıkarımı sağlanmıştır. Bu örneklerden kranial MR incelemesinde kontrast tutan 10, kontrast tutmayan 10 adet doku randomize olarak seçilmiştir. Ör-

neklerin anjiyojenik özellikleri kornea anjiyogenez yöntemi ile 4, 8, 12 ve 16 günlük sürelerde takip edilerek belirlenmiştir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğiyle 1p36 ve 19q13 heterozigosite kayıpları (LOH) test edilmiştir. Tüm olgular, tümör nükslerini saptamak amacıyla düzenli olarak 3 ayda bir kranial MR ile izlenmiştir. Tümörde nüks görülmesi durumu hariç olgulara hiçbir ek bir tedavi uygulanmamıştır.

Bulgular: Kornea anjiyogenez modeliyle saptanan damarlanma yeteneği ile tümör nüks zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca, radyolojik kontrast tutulumu ve anjiyogenez potansiyeli arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak 1p/19q LOH ile anjiyogenez potansiyeli anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir.

Yorum: DSÖ derece II oligodendrogliomalarda MR kontrast tutulumu verileri ve bu tümörlerin anjiyojenik potansiyelleri arasındaki ilişki çalışmamızda gösterilmiştir. Düşük dereceli oligodendrogliomaların anjiyojenik potansiyel-

lerine ilişkin veriler ve bu verilerin kontrast tutulumu ile desteklenmesi, güçlü bir prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyogenez, kontrast tutulumu, oligodendroglioma, 1p/19q heterozigosite kaybı, prognoz.

ABSTRACT

Objective: In this study, the angiogenic potentials of low grade oligodendrogliomas had been studied by rat corneal angiogenesis model and the data was correlated with the radiologic contrast enhancement data, 1p/19q loss of heterozygosity patterns of the samples (LOH) and associated with time to tumor recurrence rates (3-5). Accordingly, the possible relations of these data were investigated for their potential value of insight into prognostic and diagnostic process of oligodendrogliomas (1,2).

Materials and Methods: Tumor samples were collected from 102 patients who were operated in the Marmara University, Faculty of Medicine Department of Neurosurgery and Marmara University, Institute of Neurological Sciences whose pathologic diagnosis were oligodendroglioma WHO grade 2. The patients with total surgical excision verified by 24-hour postoperative brain MRIs with and without gadolinium T1 study and by T2 weighed study. 10 contrast enhancing grade A patients and 10 non-contrast enhancing grade B patients were selected to be on clinical and radiological follow up and documentation. Angiogenic potentials of the samples were tested and graded by corneal angiogenesis assay on days 4th, 8th, 12th and 16th. 1p/19q Loss of Heterozygosity (LOH) was tested with Fluorescent in situ Hybridization (FISH). All of the patients had thorough clinical examination and radiologic work up including brain MRI preoperatively, and a 24 hours postoperative MRI. In the first year of the follow up, brain MRI was performed every 3 months routinely for all of them unless a clinical indication was present for an earlier study

Results: There is significant correlation observed between angiogenic potential and contrast enhancement which also show positive correlation with tumor recurrence rates. However, there is not a clear correlation between 1p/19q LOH and tumor recurrence or between the other parameters tested.

Conclusion: Our findings indicate there is an expressive correlation between contrast enhancement MRI data and angiogenic potentials which may serve as a powerful insight for long term prognosis of low grade oligodendrogliomas.

Key Words: Angiogenesis, contrast enhancement, oligodendroglioma WHO grade II, 1p/19 LOH, prognosis.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz JP. Oligodendrogliomas. Part I: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: A study of 153 cases. *Journal of Neurooncology* 1997; 34:37-59.
2. Vaquero J, Zurita M, Morales C, Coca S. Prognostic significance of tumor-enhancement and angiogenesis in oligodendroglioma. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002;106:19-23.
3. Bello MJ, Leone PE, Vaquero J, de Campos JM, Kusak ME, Sarasa JL, et al. Allelic loss at 1p and 19q frequently occurs in association and may represent early oncogenic events in oligodendroglial tumors. *International Journal of Cancer* 1995;64:207-10.
4. Konya D, Yildirim O, Kurtkaya O, Kilic K, Black PM, Pamir MN, et al. Testing the angiogenic potential of cerebrovascular malformations by use of a rat cornea model: Usefulness and novel assessment of changes over time. *Neurosurgery* 2005; 56:1339-45; discussion 1345-36.
5. Ekinci G, Akpınar İN, Baltacıoğlu F, Erzen C, Kilic T, Elmaci İ, et al. Early-postoperative magnetic resonance imaging in glial tumors: Prediction of tumor regrowth and recurrence. *European Journal of Radiology* 2003;45:99-107.

Zolpidem Desynchronisation of Pathological Slow-Wave (Theta and Beta) Activity

Ian M. Stanford

School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, B4 7ET, UK

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 33

ABSTRACT

Zolpidem, commonly administered as a sleeping tablet (Stilnoct), acts specifically at GABA_A receptors containing the α 1-subunit. Paradoxically, low-dose zolpidem is effective in improving motor and cognitive function in persistent vegetative state, brain injured and Parkinson's disease (PD) patients. Here, I will present two case studies which show that specific deficits relate to abnormally elevated theta and beta frequency neuronal oscillatory activity, which are reduced by sub-sedative doses of zolpidem.

JP presented with major left hemispherical damage and impaired motor and language function. Substantial neuronal loss within the lesion and metabolic stress on peri-lesion cortical tissue was confirmed using SPECT, MRI and MRS. Pharmacomagnetoencephalography revealed persistent pathological theta (4-10 Hz) and beta (15-30 Hz) activity in surviving sensorimotor and language areas, consistent with JP's altered gait and speech agnosia. Zolpidem reduced the power of these oscillations in all regions of the lesioned hemisphere, desynchronisation that was coincident with improved cognitive function. Control experiments revealed no effect of placebo, while zopiclo-

ne elicited widespread increases in cortical beta oscillatory power without functional improvement.

PD participant (CC) voluntarily underwent L-DOPA washout. CC presented with rigidity, bradykinesia and unilateral resting tremor. Analysis revealed elevated persistent beta2 oscillations (~27 Hz) accompanied by oscillatory bursts of beta1 activity (~20 Hz) in both primary motor (M1) and somatosensory (S1) cortices. The power of the beta1 oscillatory power was reduced following zolpidem (3.5 mg) administration. Desynchronisation was accompanied by CC's perception of improved motor function and this was confirmed with a reduced UPDRS-III score. Resting tremor appeared unaltered; however, larger doses (7.5 mg) increased global beta/gamma activity prior to sleep, the onset of which coincided with a reduction in beta power and complete cessation of tremor. Thus, in PD, specific activity patterns and oscillatory frequencies in M1 and S1 appear to correlate with motor deficits and elevation of low-frequency 'burst' activity acts as a barrier to normal function, activity that is specifically reduced by zolpidem.

Key Words: Parkinson's disease, magnetoencephalography (MEG), oscillations.

Transgenic Animal Models of Parkinson's Disease

Aygül Balcıoğlu

Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School,
Boston MA, USA

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 34

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is chronically progressive, age-related, fatal neurological disease in human that affects at least 1% of the population over 55 years of age. Resting tremor, rigidity, bradykinesia, gait disturbances, postural instability characterize this disease clinically. Degeneration and elimination of dopamine (DA) neurons in SN and other brain regions, formation of intraneuronal and intragial inclusions (LB), filaments in 10-20 nm diameter are neuropathological hallmarks of the disease (1).

PD takes different forms. Idiopathic PD does not have known cause but epidemiological studies reveal several risk factors in addition to the aging including exposure to pesticides, herbicides and some industrial chemicals (2). Familial PD involves gene mutations with autosomal dominant or autosomal recessive inheritance pattern. PD-linked mutations occur in the genes encoding α -synuclein, parkin among others (3,4).

The transgenic animal models capture the overexpression of these genes involved in PD. Since intraneuronal accumulation of α -synuclein has been proposed to play a central role in PD, most transgenic models focused on investigating the in vivo effects of α -synuclein accumulation using different promoters.

After demonstration that the oxidative stress could lead to aggregation and toxic protofibrils, the posttranscrip-

tional modifications that might promote α -synuclein aggregation and toxic conversion such as phosphorylation and conjugation were studied. Toxic conversion of α -synuclein is not only the result of factors promoting aggregation but might also be the consequence of a failure of factors preventing aggregation. Thus the critical balance between aggregation and anti aggregation factors might be at play. Endogenous mechanisms to prevent toxic conversion include clearance, proteolysis, and production of inhibitors of aggregation. Among these α -synuclein was characterized as an inhibitor of aggregation of α -synuclein (5). Double transgenic of α - and β -synuclein has been created. These models have been used to establish the connection between LB, motor impairments) and DA transmission to study the pathophysiology of PD.

REFERENCES

1. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1044-53.
2. Gorel JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. *Neurology* 1998;50:1346-50.
3. Polymeropoulos MH, et al. *Science* 1997;276:2045-7.
4. Kitada T, et al. *Nature* 1998;392:605-8.
5. Hashimoto M, Rockenstein E, Mante M, Mallory M, Masliah E. *Neuron* 2001;32:213-23.

S-01

Pekiştirmeli Öğrenme Sırasında, Görevle İlgili Ödül ve Diğer Bilgilere İlişkin Olarak, Hipokampusun CA1 Bölgesinde Görülen Eylem Potansiyeli Dizileri

Correlates of Reward and Non-Reward Information Signaled by Hippocampal CA1 Neurons During Reinforcement Learning

Murat Okatan, Cullen Owens, Robert Komorowski, Howard Eichenbaum

Center for Memory and Brain, Boston University, Boston, USA

ÖZET

Amaç: Pekiştirmeli öğrenme sırasında, hipokampal nöronların eylem potansiyeli dizilerinde görevle ilgili bilgilerin ne kadar ödül kazandıracağına ilişkin değişimler görüleceği savını araştırdık (1,2).

Gereç ve Yöntem: Sıçanlar, T-labirentinde, başlangıç noktasına yerleştirilip çıkartılabilen iki farklı çıkış kutusuna (işaret kutusu) bağlı olarak yiyecek ödülünün labirentin sağ veya sol kolunda bulunduğu bir pekiştirmeli öğrenme deneyinde yüksek başarı oranı (%85) ile çalıştırıldı. Görev, işaret (15 s), seçim (3 s), ödül (3 s) ve deneme arası bekleme (DAB, 40 s) safhalarından oluştu. Doğru cevaplar ödüllendirildi. Oturumlar 60-80 deneme içerdi ve ödül miktarı, 20 denemelik safhalar içinde sabit kalmak kaydıyla, üç farklı değer arasında rastgele değiştirildi. CA1 nöronlarının etkinliği kalıcı bir ekit aracılığıyla kaydedildi. Görevin her safhasında, uyarıcı nöronların ateşleme sıklıkları genel doğrusal modeller aracılığı ile göreve ilişkin değişkenlerin bir işlevi olarak açıklandı.

Bulgular: Nöronların eylem potansiyeli sıklığı, işaret, labirent ve DAB bölgelerinin bazı yerlerinde seçici olarak artış gösterdi. Nöronların etkinlikleri, beklenen veya alınan ödül miktarına, işarete, deneğin vermek üzere olduğu cevaba ve sonuca bağlı olarak değişim gösterirken, bazı nöronların etkinlikleri, daha önce önerildiği ve gözlemlendiği gibi, oturum süresince zaman içinde erkene kayan bir yayılma gösterdi (2,3).

Yorum: Bulgular, sıçanda CA1 nöronlarının eylem potansiyeli sıklığının pekiştirmeli öğrenme sırasında işaret, cevap, sonuç ve ödül miktarına bağlı olarak değiştiğini gösteriyor. Dolayısıyla, bu nöronların etkinlikleri, işaret ve amaç temsilleri gibi görevle ilgili bilgilerin kazandırması beklenen ödül değerine ilişkin bilgiler içerebilir (1-3).

Anahtar Kelimeler: Pekiştirmeli öğrenme, ödül, olaysal bellek, amaç temsili, yapay öğrenme.

ABSTRACT

Objective: We tested the hypothesis that the spiking activity of hippocampal neurons may contain information about the reward-predictive value of task-relevant signals during reinforcement learning (1,2).

Materials and Methods: Rats performed a well-learned (85% correct) conditional spatial goal selection task on a T-maze where two different removable start boxes (cue) at the stem of the maze signaled which maze arm contained food reward. The task had cue (15 s), choice (3 s), reward (3 s) and inter-trial interval (ITI, 40 s) periods. Correct choices received food reward. The sessions lasted 60-80 trials, where the reward magnitude was constant in blocks of 20 trials but otherwise varied randomly between three levels. The activity of CA1 neurons was recorded using a chronic headstage. The firing rate of putative excitatory neurons was fit in each task period as a function of task-relevant covariates using Generalized Linear Models.

Results: Neurons with well-defined place fields in the cue box, on the maze, or in the ITI box correlated with the magnitude of expected reward, received reward, cue identity, impending response, and outcome, some exhibiting a within-session backward shift in activity as previously predicted and observed (2,3).

Conclusion: These results suggest that rat CA1 neurons exhibit cue, response and reward-related activity during reinforcement learning and may represent information about the reward-predictive value of task-relevant signals such as cue and goal representations (1-3).

Key Words: Reinforcement learning, reward, episodic memory, goal representation, machine learning.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Okatan M. What does learning-related hippocampal neural activity tell us about hippocampal information processing? 6. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi Özetleri, 2007, Neuroanatomy 6.
2. Okatan M. Correlates of reward-predictive value in learning-related hippocampal neural activity. Hippocampus. Çevrimiçi, 01/02/2009, Serbest Erişim.
3. Komorowski R, Manns JR, Howard MW, Okatan M, Eichenbaum H. Hippocampal representation of odors in context develops in parallel with learning of a context-dependent odor discrimination task. 2008, Society for Neuroscience Abstracts.

Tramadol ve Tramadolün Aktif Metaboliti O-Desmetil Tramadolün Analjezik Etkisinde İnici Serotonerjik Sistemin Aktivasyonu ve Spinal 5-HT7 Reseptörleri Önemli Rol Oynamaktadır

Spinal 5-HT7 Receptors Play an Important Role in the Antinociceptive Effects of Tramadol and its Active Metabolite, O-Desmethyl Tramadol

Ömer Yanarates¹, Ahmet Doğru², Vedat Yıldırım¹, Altan Şahin³, Ali Sızlan¹,
Orhan Kozak⁴, Ercan Kurt¹, Ülkü Aypar³

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tramadol santral etkili bir analjezik olup etki mekanizmasında mü opioid reseptörlerin önemli olduğu bilinmektedir. Bunun yanında tramadol nöronal serotonin geri alımını da inhibe etmektedir. Spinal kortta bulunan serotonerjik sistem birçok analjezik ilacın etkisinde önemli rol oynamaktadır. 5-HT7 yeni tanımlanmış serotonin reseptörlerinden biri olup, beynin birçok bölgesinde ve daha sonra spinal kort dorsal boynuz süperfişiyal laminada bulunduğu gösterilmiştir. Daha önceki bir çalışmamızda morfinin analjezik etkisinde spinal 5-HT7 reseptörlerinin önemli rol oynadığını göstermiştik (1). Bu çalışmamızda tramadol ve tramadolün başlıca aktif metaboliti O-desmetil tramadolün (M1) analjezik etkisinde inisi bulbospinal serotonerjik sistemin ve spinal 5-HT7 reseptörlerinin olası etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Erişkin erkek Balb-C (25-30 g) fareler kullanıldı. Analjezi radyan ısı kuyruk çekme testi ile değerlendirildi. İnici serotonerjik yollar, daha önce tanımlanan şekilde, serotonerjik toksin 5,7-dihidroksitriptamin (5,7-DHT)'in intratekal (İT) olarak 50 µg dozda verilmesi ile hasarlandı (2). Selektif 5-HT7 antagonisti SB 269970 ve SB 258719 İT olarak uygulandı (3).

Bulgular: Tramadol (20, 40 ve 80 mg/kg, cilt altı) ve M1 (10, 20 ve 30 mg/kg, cilt altı) doza bağlı analjezik etki gösterdi. Buna karşın, Tramadol ve M1' in analjezik etkisi spinal serotonin hasarlanmış deneklerde önemli şekilde azaldı. Spinal olarak uygulanan SB 269970 (10 µg) ve SB 258719 (20 µg) tramadol ve M1'in analjezik etkisini tamamen bloke etti.

Yorum: Bulgularımız tramadol ve onun başlıca aktif metaboliti M1'in analjezik etkisinde inisi serotonerjik sistemin spinal 5-HT7 aracılı önemli rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tramadol, spinal 5-HT7 reseptörleri, inisi sistemler, serotonin.

ABSTRACT

Objective: Tramadol is a central analgesic drug and its mechanism of action is believed to be mediated by the mu opioid receptor. A further mode of pharmacological action of tramadol has been identified as blocking the reuptake of serotonin (5-HT). The serotonergic system within the spinal cord has been proposed to play an important role in the analgesic effects of some drugs. One of the most recently identified subtypes of 5 HT receptors is the 5-HT7 receptor. Immunocytochemical studies found that 5-HT7 receptors are localized in the superficial layers of spinal cord dorsal horn. In a recent study, Dogrul and Seyrek (2006) reported the important role of spinal 5-HT7 receptors in the systemic morphine-induced analgesia. Thus, we aimed to examine the potential role of serotonergic descending bulbospinal pathways and spinal 5-HT7 receptors in the antinociceptive effects of tramadol and its major active metabolite, O-desmethyltramadol (M1).

Material and Methods: Adult male Balb-C mice (25–30 g) were used. Antinociception was assessed by the radiant heat tail-flick test. The serotonergic pathways were lesioned with intrathecal (IT) injection of 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT) at a dose of 50 µg (2). Tramadol, M1 and selective 5-HT7 antagonists, SB-269970 and SB 258719 were used (3).

Results: Tramadol (20, 40 and 80 mg/kg, s.c.) and M1 (10, 20 and 30 mg/kg, s.c.) produced dose dependent antinociceptive effect.

The antinociceptive effects of both tramadol and M1 were significantly diminished in serotonin lesioned mice. Furthermore, IT administration of SB-269970 (10 µg) and SB 258719 (20 µg) blocked both tramadol and M1-induced antinociception.

Conclusion: These findings suggest that descending serotonergic pathways play a crucial role in the antinociceptive effects of tramadol and M1 via spinal 5-HT7 receptors.

Key Words: Tramadol, spinal 5-HT7, descending system, serotonin.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Dogrul A, Seyrek M. Systemic morphine produce antinociception mediated by spinal 5-HT7, but not 5-HT1A and 5-HT2 receptors in the spinal cord. *Br J Pharmacol* 2006;149:498-505.
2. Hung KC, Wu HE, Mizoguchi H, Leiternann R, Tseng LF. Intrathecal treatment with 6-hydroxydopamine or 5,7-dihydroxytryptamine blocks the antinociception induced by endomorphin-1 and endomorphin-2 given intracerebroventricularly in the mouse. *J Pharmacol Sci* 2003;93:299-306.
3. Lovell PJ, Bromidge SM, Dabbs S, Duckworth DM, Forbes IT, Jennings AJ, et al. A novel, potent, and selective 5-HT(7) antagonist: (R)-3-(2-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl) pyrrolidine-1-sulfonyl) phenol (SB-269970). *J Med Chem* 2000;43:342-5.

S-03

Türkiye'deki Bazı *Salvia* (Adaçayı) Türlerinin Sıçan Beyin Membranlarında İn Vitro Opioid Reseptör Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması

Investigation of In Vitro Opioid Receptor Binding Activities of Several Turkish *Salvia* Species in Rat Brain Membranes

Özge Gündüz¹, Hasan Kırmızıbekmez², Erdem Yeşilada²

¹ Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kappa opioid reseptör (KOP) aktivasyonunun analjezik, psikomimetik, diüretik ve antipruritik etkiler oluşturduğu bilinmektedir. KOP reseptör ligandları bağımlılık, depresyon, beslenme, psikoz ve şizofreni tedavilerindeki potansiyel rolleri için araştırılmaktadır.

Salvia divinorum (Lamiaceae) psikoaktif özelliklerinden dolayı Meksika'daki Mazetekler tarafından geleneksel olarak kullanılan ve son yıllarda Amerika ve Avrupa'da da yasal olarak kullanılan bir halüsinojendir (1). Son zamanlarda bitkinin yapraklarından halüsinojenik etki-den sorumlu ve aslında güçlü bir KOP reseptör agonisti olan diterpen yapısındaki salvinorin A aktif bileşik olarak izole edilmiştir (2,3). Salvinorin A azot içermeyen benzersiz bir KOP reseptör ligandı olmasının yanı sıra bir Mu Opioid Reseptör (MOP) allosterik modülatörüdür (4).

Türkiye florası *Salvia* türlerince zengin olup, yarısı endemik olmak üzere yaklaşık 90 tür ile temsil edilmektedir (5). *Salvia tomentosa*'nın halk arasında ağrı giderici etkisiyle kullanıldığı bildirilmiştir (Türk Halk İlaçları Bilgi Bankası).

Türkiye'de yetişen *Salvia* türlerindeki salvinorin A gibi halüsinojenik maddeleri araştırmak için beş *Salvia* türünün (*S. tomentosa*, *S. tchihatcheffii*, *S. rosifolia*, *S. dichroantha*, *S. sclarea*) metanol ekstraktları sıçan beyin membranlarında özellikle KOP olmak üzere opioid reseptörlere bağlanma potansiyelleri açısından araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Selektif olmayan opioid antagonisti [3H]Diprenorfin radyoligand reseptör bağlanma deneylerinde kullanıldı. İn vitro yarışmalı reseptör bağlanma deneyleri, Wistar sıçan beyin membran homojenatları kullanılarak ekstraktların KOP reseptöre olan afiniteleri tayin edildi.

Bulgular: Sıçan beyin membranlarında beş ekstrenin (11 mg/mL) hepsi değişen KOP reseptör bağlanma afiniteleri ile [3H] Diprenorfinin bağlanmasını %50'den daha fazla inhibe etti. KOP reseptöre selektiviteleri de bloke edici ligandların [(D-Ala2, N-MePhe4, Glyol)-enkefalin (DAMGO) ve (D-Pen2,5) Enkefalin hidrat (DPDPE)] 1 µM konsantrasyonu varlığında belirlendi.

Yorum: Bu çalışma ile Türkiye florasında bulunan bazı *Salvia* türlerinin potansiyel opioid reseptör bağlanma afiniteleri olduğu açıkça gösterildi.

Bu türlerin daha ileri deneylerle reseptör bağlanma ve fonksiyonel aktivitelerinin araştırılması halen laboratuvarımızda devam etmektedir. Ayrıca, bu ekstraktlardan aktif maddelerinin izolasyonları, in vitro radyoligand reseptör bağlanma deneyleriyle karakterizasyonları (sıçan beyin membranları ve opioid reseptörleri eksprese eden CHO hücrelerinde) amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kappa opioid reseptörler, sıçan beyni, radyoligand bağlanma, *Salvia* türleri.

ABSTRACT

Objective: Kappa Opioid Receptor (KOP) activation is known to produce analgesic, psychotomimetic, diuretic and antipruritic effects. KOP receptor ligands are investigated for their potential roles in the treatment of addiction, depression, feeding behavior, psychosis and schizophrenia.

Salvia divinorum (Lamiaceae) has been traditionally used for the psychoactive properties by the Mazatecs in Mexico and it has been used as a legal hallucinogen for several years in US and Europe (1). Recently a diterpene, salvinorin A was isolated from the plant leaves as an active ingredient which is actually a potent KOP receptor agonist responsible for the hallucinogenic effects (2,3). Salvinorin A is a unique non-nitrogenous KOP receptor ligand as well as an allosteric modulator of the Mu Opioid Receptor (MOP) (4).

The flora of Turkey is rich in *Salvia* species and represented by around 90 species, half of which are endemic [5]. *Salvia tomentosa* was reported to possess pain reducing effect in traditional medicine (Databank of Turkish Folk Medicines).

In order to explore the hallucinogenic substances like salvinorin A from the *Salvia* species growing in Turkey, we investigated the methanolic extracts of five *Salvia* species (*S. tomentosa*, *S. tchihatcheffii*, *S. rosifolia*, *S. dichroantha*, *S. sclarea*) for their potential to bind to opioid receptors in particular to KOP in rat brain membranes.

Materials and Methods: We used [3H] Diprenorphine, an unselective opioid antagonist in the radioligand receptor binding assays. In vitro displacement binding experiments were performed using Wistar rat brain membranes.

Results: All of the five extracts (11 mg/mL) inhibited the [3H]Diprenorphine binding more than 50% in rat brain membranes with ranging KOP binding affinities. Selectivity to KOP receptors was also determined in the presence of 1 µM blocking ligands [D-Ala2, N-MePhe4, Gly-ol]-enkephalin (DAMGO) and [D-Pen2,5]Enkephalin hydrate (DPDPE).

Conclusion: This study clearly demonstrates the potential opioid receptor binding activities of several *Salvia* species from the flora of Turkey. Further investigations for the receptor binding and functional activities of these species are in progress in our laboratory and furthermore we aim to isolate and characterize the active ingredients of the extracts guided by in vitro using radioligand receptor binding assays in rat brain membranes as well as CHO cells expressing opioid receptors.

Key Words: Kappa opioid receptors, rat brain, radioligand binding, *Salvia* spec.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Giroud C, Felber F, Augsburg M, Horisberger B, Rivier L, Mangin P. *Forensic Sci Int* 2000;112:143-50.
2. Siebert DJ. *J Ethnopharmacol* 1994;43:53-6.
3. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11934-9.
4. Rothman RB, Murphy DL, Xu H, Godin JA, Dersch CM, Partilla JS, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:801-10.
5. Hedge IC, *Salvia L*. In: Davis PH (ed). *In Flora of Turkey and East Aegean Islands*. Edinburgh: University Press, 1982:400-61.

S-04

Serebral Hacim Tahminlemede İki Yöntemin Karşılaştırılması: Planimetrik ve Nokta Sayımı Yaklaşımları

A Comparison of Two Methods for the Estimation of Cerebral Volume: Planimetric, and Point Counting Approaches

Niyazi Acer¹, Mehmet Niyazi Çankaya², Öznur İşçi², Mehmet Çamurdanoğlu³, Serpil Belen¹

¹ Muğla Üniversitesi Muğla Sağlık Yüksekokulu, Muğla, Türkiye

² Muğla Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Muğla, Türkiye

³ Muğla Devlet Hastanesi, MR Merkezi, Muğla, Türkiye

ÖZET

Bu çalışma 19-35 yaş arası 13 (6 erkek, 7 kadın) herhangi bir nörolojik semptomu olmayan normal kişi üzerinde ince kesit seviyesinde manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak yapılmıştır. Serebral hacmi tespit etmek için iki farklı yöntem kullanılmıştır. Çalışmanın amacı toplam serebral hacmin nokta sayımı ve planimetri yöntemlerine göre karşılaştırılması ve manyetik rezonans görüntülerinden aksiyal yönden elde edilen nokta sayımı ve planimetri yöntemlerine göre ölçümlenmiş gerçek kesitlerden spline interpolasyon kullanılarak ara değerler elde edilmesidir. On üç bireye ilişkin tahminlenmiş ortalama serebral hacimleri nokta sayımı ve planimetri yöntemlerine göre sırasıyla 1028.38 cm³, 1033.80 cm³ olarak tespit edilmiştir. İki yöntemle elde edilen serebral hacim sonuçları ve bu yöntemlerden elde edilen spline ara değer sonuçları karşılaştırılmıştır. Serebral hacim tahminlemede bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu sonuçlara ek olarak, nokta sayımı yönteminin planimetri yönteminden daha kısa sürede gerçekleştirildiğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Serebral hacim, interpolasyon, manyetik rezonans görüntüleme, nokta sayımı, stereoloji, planimetri.

ABSTRACT

This study was carried out on 13 normal subjects whose ages ranged between 19 and 35 years (6 males; 7 females) who are free of any neurological symptoms and signs, using serial magnetic resonance (MR) images at the level of thin sections. Two different methods were used to assess the cerebral volume (CV). The aim of this study is to measure the cerebral volume according to two methods: measurement of Cavalieri principle using point-counting and planimetry. We used the spline interpolation to generate intermediate slices from actual slices obtained by axial plane on MRI using the two measurements techniques. The estimated mean of 13 people of the CV measured by point counting method and planimetry were 1028.38 cm³ and 1033.80 cm³, respectively. The results of CV values obtained by the two methods and the results of spline interpolation following the two methods were compared. There was no statistically significant difference among the results of these for cerebral volume estimation methods. In addition to these results, we stress that the point-counting method takes less time than the planimetric method.

Key Words: Cerebral volume, interpolation, magnetic resonance imaging, stereology, point-counting, planimetry.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Acer N, Şahin B, Baş O, Ertekin T, Sarsılmaz M. Comparison of three methods for the estimation of total intracranial volume: Stereologic, planimetric, and anthropometric approaches. *Ann Plast Surg* 2007;58:48-53.
2. Acer N, Sahin B, Usanmaz M, Tatolu H, Irmak Z. Comparison of point counting and planimetry methods for the assessment of cerebellar volume in human using magnetic resonance imaging: A stereological study. *Surg Radiol Anat* 2008;30:335-9.
3. Acer N, Sahin B, Ucar T, Usanmaz M. Unbiased estimation of the eyeball volume using the Cavalieri principle on computed tomography images. *J Craniofac Surg* 2009;20:233-7.

S-05

Mekanik Hasarın Aksonal Taşımaya Etkisi

The Effect of Mechanical Damage on the Axonal Transport

Elçin Yenidünya Yardım¹, Gürkan Öztürk²

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Sinir hücrelerinde gövdeden aksona ve aksondan gövdeye doğru iki yönlü madde taşınması gerçekleşir. Bu çalışmada, fare primer duyu nöron kültüründe nöronların uzattığı aksonların laser ışınıyla hasarı sonrası hasarlanan ve komşu dalda aksonal taşımanın ne şekilde etkilendiğinin açıklığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmadan önce etik kurul izni alınmıştır. Fare arka kök ganglionlarından, mekanik ve enzimatik ayrıştırılmalar sonucu izole nöron kültürü yapıldı. Yaklaşık 36 saat sonra uzamış olan aksonlar, laser mikro diseksiyon mikroskobu ile hassas bir şekilde kesildi. Aksotomi öncesi ve sonrası akson boyunca sürmekte olan taşıma üçer dakika boyunca görüntülendi ve kesim hattından belli uzaklıklarda dakikada geçen parçacık sayısı hesaplanarak aksotomi sonrası meydana gelen değişiklikler analiz edildi.

Bulgular: Aksotomi sonrası ilk gözlenen, birinci dakika içinde kesim yerinden 50 µm uzaklığa kadar retrograd taşınmanın yavaşlamasıydı (kesim öncesi: 1.5 parçacık/dakika, kesim sonrası: 0.5 parçacık/dakika, p< 0.05). İkinci dakikada 25 µm uzaklıkta anterograd taşıma da etkilendi (kesim öncesi: 0.6 parçacık/dakika, kesim sonrası: 0.2 parçacık/dakika, p< 0.05). Üçüncü dakika içinde retrograd taşıma 50 µm'den daha uzak bölgede etkilenmezken, anterograd taşıma 50 µm'lik mesafede anlamlı derecede azaldı (kesim öncesi: 0.5 parçacık/dakika, kesim sonrası: 0.06 parçacık/dakika, p< 0.05). Komşu dallarda herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Yorum: Aksotomi hasarı öncelikle retrograd aksonal taşımayı etkilerken, anterograd taşıma daha geç etkilendi; komşu dallar ise gözlem süresi içinde etkilenmedi.

Anahtar Kelimeler: Aksonal taşıma, aksotomi, nöron.

ABSTRACT

Objective: Bidirectional material transport from cell body to axon and from axon to cell body occurs in neurons. In this study it was aimed to elucidate how axonal transport is affected in injured and sister branches when axons grown by neurons in mouse primary sensory neuron cultures were cut by a laser beam.

Materials and Methods: Local ethic committee approval was obtained prior to study. Isolated neuron cultures were setup by mechanically and enzymatically dissociating mouse dorsal root ganglia. About 36 hours later, outgrown axons were precisely cut by a laser microdissection microscope. The transport in the axons before and after axotomy was imaged for three minutes and the changes after axotomy were analyzed by calculating number of particles passing at certain distances from the axotomy site per minute. Results were evaluated with Student-t test.

Results: The first observation after axotomy was slowing down of retrograde transport within 50 micrometers from transection site in one minute (before transection: 1.5 particle/minute, after transection: 0.5 particle/minute, $p < 0.05$). In the second minute, anterograde transport was also affected within 25 micrometers (before transection: 0.6 particle/minute, after transection: 0.2 particle/minute, $p < 0.05$). While retrograde transport was not impaired beyond 50 micrometers in the third minute, anterograde transport significantly decreased within 50 micrometers (before transection: 0.5 particle/minute, after transection: 0.06 particle/minute, $p < 0.05$). No change was detected in sister branches.

Conclusion: Axotomy was found to affect retrograde axonal transport in the early phase, and anterograde transport in the later phase. Sister branches were not affected within our observation period.

Key Words: Axonal transport, axotomy, neuron.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bloom G, Wagner M, Pfister K, Brady S. Native structure and physical properties of bovine brain kinesin and identification of the ATP-binding subunit polypeptide. *Biochemistry* 1998;27: 3409-16.
2. Shoer T, Steuer E, Sheetz M. Cytoplasmic dynein is a minus end-directed motor for membranous organelles. *Cell* 1989;56: 937-46
3. Scnapp BJ, Vale R, Vale R, Sheetz M, Reese T. Single microtubule from squid axoplasm support bidirectional movement of organelles. *Cell* 1985;40:455-62.

S-06

Trombolitik Tedavi Sonrası Orta Serebral Arter Bölgesinde Doku Kan Akımının Restorasyonunun Dinamikleri

The Dynamics of Tissue Blood Flow Restoration in the Middle Cerebral Artery Territory After Thrombolytic Treatment

Hülya Karataş Kurşun, Atay Vural, Yasemin Gürsoy Özdemir, Turgay Dalkara

Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Günümüzde akut inme tedavisinde etkinliği gösterilmiş tek ilaç olan tPA ile rekanalizasyon oranı %50 ile sınırlıdır (1). Klinik uygulamada tPA esas olarak tıkalı damar görüntülenmeden ve rekanalizasyon olup olmadığı izlenmeden kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda embolik tıkanmadan sonra tPA ile tam rekanalizasyon olmadığı ve oluşan reperfüzyonun da ortalama 1 saatte olduğu gösterilmiştir (2). Bu nedenle tPA ile oluşan rekanalizasyonun incelenmesine yönelik yeni bir model geliştirilmesi gerekliliği açıktır. Mevcut embolik orta serebral arter (OSA) tıkanma modelinin çeşitli kısıtlı yönleri bulunmaktadır; serebral kan akımının tam düşmemesi, embolinin hangi arter dalına gittiğinin kesin olmaması ve pıhtının spontan parçalanması gibi (2).

Amaç: Bu çalışmada klinikte görülene benzer OSA'daki tıkanıklığı taklit edecek yeni bir modelin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için periferik arterlerde trombüs modeli olarak kullanılan topikal FeCl_3 tekniği OSA'ya uyarlanmış ve lazer "speckle" görüntüleme metodu ile iskemi ve reperfüzyon sırasında beyin kan akımı izlenmiştir (3,4).

Gereç ve Yöntem: Swiss albino farelerde sağ distal OSA'nın cerrahi olarak ortaya konulmasını izleyerek, %10 FeCl_3 emdirilmiş filtre kağıdı OSA üzerine konulup 3 dakika sonra kaldırılmıştır. Serebral kan akımının düşüşü lazer "speckle" görüntüleme ile saptandıktan hemen sonra heparin (200 U/kg) ve tPA (1 mg/kg) IV bolus olarak verilir ardından 20 dakika süreyle tPA (9 mg/kg) infüzyonu yapılmış ve bölgesel serebral kan akımı değişiklikleri 2 saat boyunca takip edilmiştir.

Bulgular: Ön bulgular tPA ile oluşan reperfüzyonun periferden başladığını ve iskemik çekirdek bölgesinde 2 saatlik takip boyunca reperfüzyonun neredeyse hiç olmadığını göstermiştir.

Yorum: Bu sonuç FeCl_3 ile tromboz modelinin, tPA'nın OSA dallarına dağılan pıhtıları mı yoksa ana damardaki pıhtıyı mı çözdüğü sorusuna yanıt verebilecek uygun bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serebral iskemi, orta serebral arter, tromboliz, reperfüzyon, hayvan inme modeli, FeCl_3 , tPA, heparin, lazer speckle.

ABSTRACT

The only approved treatment for acute stroke is thrombolysis with tPA. However, its effectiveness is limited with a low recanalization ratio of 50% (1). In clinical practice, tPA is usually administered without visualizing the occluded artery and without monitoring recanalization. On the other hand, experimental studies suggest that recanalization with tPA is usually partial and slowly achieved in approximately 1 h (2). Therefore, an animal model is needed to investigate the recanalization obtained with tPA after cerebral arterial thrombosis because currently used embolic middle cerebral artery (MCA) occlusion model has several limitations such as incomplete decrease in regional cerebral blood flow, unpredictable arterial distribution and spontaneous dissolution of the emboli.

Objective: The aim of this study was to develop a new model of MCA thrombosis that more closely mimics the clinic stroke. For this purpose, topical FeCl₃, which is a commonly used for peripheral arterial thrombosis models, was adapted for the MCA. Laser speckle imaging technique was used to monitor the regional blood flow changes during ischemia and reperfusion (3,4).

Materials and Methods: Right distal MCA was surgically exposed in Swiss albino mice. A filter paper soaked with 10% FeCl₃ was applied on the MCA and removed after 3 minutes. As soon as detecting a drop in cerebral blood flow by laser speckle imaging, heparin (200 U/kg) and tPA (1 mg/kg) were intravenously administered, which was followed by tPA (9 mg/kg) infusion for 20 minutes. Regional cerebral blood flow changes were monitored for 2 hours.

Results: Preliminary results showed that reperfusion after tPA started from the periphery of the MCA territory whereas there was nearly no reperfusion at the ischemic core region during 2 hours of follow-up.

Conclusion: These results suggest that FeCl₃ thrombosis model can be useful to investigate whether tPA provides recirculation by dissolving the emboli in distal branches or the thrombus in the main trunk of the MCA.

Key Words: Cerebral ischemia, middle cerebral artery, thrombolysis, reperfusion, animal models of stroke, FeCl₃, tPA, heparin, laser speckle.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Dávalos A. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Successes, failures, and new hopes. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(Suppl 2): 135-9.
2. Kilic E, Hermann DM, Hossmann KA. Recombinant tissue-plasminogen activator-induced thrombolysis after cerebral thromboembolism in mice *Acta Neuropathol* 2000;99:219-22.
3. Lockyer S, Kambayashi J. Demonstration of flow and platelet dependency in a ferric chloride-induced model of thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:718-25.
4. Dunn, AK, Bolay H, Moskowitz MA, Boas DA. Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:195-201.

S-07

Proteomiks Yaklaşımı Kullanılarak GAERS'lerde Farklılaşan Proteinlerin Tanımlanması

Identification of Differentiated Proteins in GAERS by Proteomics Approach

A. Günel¹, Ö. Danış², S. Demir², A. Ogan², R. Aker³, F. Onat³, M. Gülçebi³

¹ Sinop Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Sinop, Türkiye

² Sinop Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sinop, Türkiye

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize, dünya popülasyonunun %0.5'ini etkileyen kronik bir hastalıktır. Buna rağmen epilepsinin moleküler mekanizması hakkındaki bilgiler çok sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı genetik absans epilepsi modelinde değişen proteinleri jel bazlı proteomiks teknikleri kullanarak tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada yetişkin GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) (n= 5) ve epileptik olmayan Wistar sıçanlarda (n= 5) hipokampus, talamus ve somatosensöriyal frontal kortekste ifade edilen proteinleri iki boyutlu jel elektroforesi tekniğini kullanarak ayırdık. Jelde ayrılan proteinler kolloidal Comassie Brilliant Blue boyama tekniği ile görünür hale getirildi. Jel görüntüleri GS-800 calibrated densitometer (Bio-Rad) ile imaj analizi yapılmak üzere bilgisayar ortamına aktarıldı. Jeller PDQuest version 8.0.1. (BioRad) jel analiz programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: İmaj analizi sonucunda Kontrol ve GAERS grupları arasında farklılaşan 6 protein spotu (bunlardan ikisi frontal kortekste, ikisi talamusta ve ikisinde hipokampüste) tespit edildi. Bu spotlar jellerin ilgili bölgelerinden kesilerek tripsin ile muamele edildi ve el-

de edilen triptik peptidler nano LC-ESI-MS/MS tekniği kullanılarak tanımlandı. Frontal kortekste tanımlanan her iki proteinin de ifade düzeyleri artmıştır bunlardan biri mitokondriyal ATP sentaz delta subunit diğeri ise 14-3-3 zeta izoform. Makrofaj inhibitör faktör hem talamusta hem de hipokampusta ifade düzeyi artan proteindir buna karşın talamusta miyelin bazik protein ifade düzeyi azalmıştır. O-beta 2 globin ise hipokampusta ifade düzeyleri azalan protein olarak tanımlanmıştır. Frontal kortekste 14-3-3 zeta izoform ve talamusta miyelin bazik proteinler oldukları western blotting ile de tespit edildi.

Yorum: Bahsedilen bölgelerde Genetik Absans epilepsi grubuna (Wistar) göre farklılaşan sitozolik proteinleri ilk defa tanımladık.

Anahtar Kelimeler: Proteomiks, epilepsi, 2D-PAGE, 14-3-3 zeta izoform.

ABSTRACT

Objective: Epilepsy is a chronic disorder characterized by recurrent seizures. It affects more than 0.5% of the world population. However, the molecular mechanisms leading to epilepsy are poorly understood. The aim of this study is to compare the protein changes in a genetic model of absence epilepsy "Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS)" with proteomics technique based on a combination of two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry.

Materials and Methods: We have separated intracellular proteins expressed in hippocampus, thalamus and somatosensorial frontal cortex of adult GAERS (n=5) and non-epileptic Wistar control rats (n=5) by 2D-PAGE. After colloidal coomassie staining, gels' images had been obtained by GS-800 calibrated densitometer (Bio-Rad). Gel images were analyzed by PDQuest version 8.0.1.

Results: Six differentiated protein spots (two in hippocampus, two in frontal cortex and two in thalamus) were observed between non-epileptic control and GAERS groups. Differentiated protein spots were further identified by nano LC-ESI-MS/MS. In the frontal cortex two proteins were upregulated in GAERS: one of them is an unnamed protein product that has ATP-synthase region and the other is 14-3-3 zeta isoform. Macrophage inhibitory factor was upregulated in both thalamus and hippocampus; downregulated proteins were 0-beta-2 globin in the hippocampus and myelin basic protein in the thalamus of GAERS group. We verified 14-3-3 zeta isoform in the frontal cortex and myelin basic protein in the thalamus by western blotting.

Conclusion: We first report differences between GAERS and Wistar control rats in terms of cytosolic proteins in the given brain regions.

Key Words: Proteomics, Epilepsy, 2D-PAGE, 14-3-3 Zeta isoform.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Brodie MJ, Shorvon SD, Canger R, Halbsz P, Johannessen S, Thompson P, et al. Commission on European affairs: Appropriate standards of epilepsy care across europe. *Epilepsia* 1997;38:1245-50.
2. Eun JP, Choi HY, Kwak YG "Proteomic analysis of human cerebral cortex in epileptic patients" *Experimental and Molecular Medicine* 2004;36:185-191.
3. Lanthier J, Bouthillier B, Lapointe M, Demeule M, liveau RB, Desrosiers RR. Down-regulation of protein *I*-isoaspartyl methyltransferase in human epileptic hippocampus contributes to generation of damaged tubulin. *Journal of Neurochemistry* 2002;83:581.

S-08

Üç Boyutlu Primer Duyu Nöron-Deri Ko-Kültürü

Three Dimensional Primary Sensory Neuron-Skin Co-Culture

Gürkan Öztürk¹, Neşe Aysit¹, Elçin Yenidünya Yardım²

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sinirbilim Araştırma Birimi, Van, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Arka kök gangliyonu (AKG)'ndaki primer duyu nöronlarının bir kısmı deride duyu reseptörü olarak sonlanan aksonlara sahiptir. Bu aksonların gelişim ve bir hasar sonrası hedeflerini bulması, innervasyon yapması ve spesifik reseptör oluşturması önemli birer araştırma alanıdır. Ancak bu olayların hücre kültüründe incelenmesi için model sistemler oldukça yetersizdir. Bu çalışmanın amacı fare primer duyu nöronlarını deri ve epidermis parçaları ile üç boyutlu bir matris içinde ko-kültür yaparak akson yönelmesi ve innervasyon gibi fizyolojik olayları incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Enzimatik ve mekanik yöntemlerle ayrıştırılmış AKG nöronları yenidoğan fareden (P1) alınan tam kat deri ya da epidermis ile bir protein jel içerisinde ko-kültür yapıldı. Bu ekstraselüler matris jelinin hazırlanması için kollajen tip I ve laminin kul-

lanıldı. Kültürlerin zaman aralıklı görüntü kayıtları alındı. Preparatlar tespit sonrası immünohistokimyasal olarak işaretlendi ve lazer taramalı konfokal mikroskop ile görüntülendi.

Bulgular: Kültürün 24. saatinde çok sayıda nöronun akson uzattığı, epidermis ve deri kesitlerine yakın nöronlarda bu aksonların çoğunlukla bunlara yöneldiği gözlemlendi. Akson uçları ve deri hücreleri arasında sinaptik yapıların varlığı gösterildi.

Yorum: Üç boyutlu kültür teknikleri son yıllarda oldukça tercih edilmektedir. Geliştirdiğimiz bu yeni ko-kültür yöntemi bu açıdan oldukça değerli olup, deri innervasyonu ile ilgili yeni bilgiler verme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Üç boyutlu nöron kültürü, deri, innervasyon.

ABSTRACT

Objective: Some of the primary sensory neurons in dorsal root ganglion (DRG) have axons that terminate as sensory receptors in the skin. Guidance of these axons to their targets during development or after an injury, innervation and formation of specific receptors are important research fields. But the model systems to study these phenomena in cell culture are inadequate. The aim of this study was to co-culture mouse primary sensory neurons with pieces of skin and epidermis within a three dimensional matrix to examine some physiological processes such as axonal guidance and innervation.

Materials and Methods: DRG neurons dissociated with mechanical and enzymatical methods were co-cultured with full thickness skin or epidermis of new born mouse (P1) in a protein gel. Collagen type I and laminin were used to prepare this extracellular matrix gel. Time-lapse imaging of cultures was performed. Preparations were immunohistochemically labeled following fixation and imaged with a laser scanning confocal microscope.

Results: By the 24th hour of incubation, it was observed that many neurons extended axons and the axons of those neurons close to skin or epidermal pieces are often directed to them. Synaptic structures were visualized between axon endings and skin cells.

Conclusion: Three dimensional culture techniques are highly popular recently. The new co-culture technique developed is quite valuable in this respect and has potential to yield new information about skin innervation.

Key Words: Three dimensional neuron culture, skin, innervation.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Grinnell F, Ho CH, Tamariz E, et al. Dendritic fibroblasts in three-dimensional collagen matrices. *Mol Biol Cell* 2003;14: 384-95.
2. Irons HR, Cullen DK, Shapiro NP, et al. Three-dimensional neural constructs: A novel platform for neurophysiological investigation. *J Neural Eng* 2008;5:333-41.
3. Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 2007;445:858-65.

S-09

Sıçanda Oluşturulmuş Kimyasal Absans Modelinde "Kindling" Gelişimi

Progression of Kindling in the Chemical Absence Model in Rats

Melike Şahiner¹, Eren Sakallı², Kutlu Tezcan², Rezzan Aker², Esat Eşkazan³, Filiz Onat²

¹ Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Temporal lob epilepsi modeli olan kindling beyin yapılarına verilen düzenli tekrarlayan elektriksel uyarılar ile gelişmektedir. Bazı çalışmalar genetik absans epilepsili hayvanlarda "kindling" gelişimine bir direnç olduğunu ve yine diken-dalgı deşarj aktivitesi ile "kindling" gelişimi arasında da bir ilişki varlığını göstermişlerdir (1,2). Bir kimyasal absans modeli olan Gamma-Hidroksibütörolakton (GBL) modeli sıçanlarda davranışsal değişikliklerle birlikte EEG değişimine de yol açmaktadır (3). Biz bu çalışmada absans epilepsili sıçanlarda görülen "kindling" gelişimine karşı oluşan direncinin genetik yapıya bağlı olup olmadığını tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Uyarı ve kayıtlama amacı ile erişkin Wistar sıçanların sağ basolateral amigdalasına paslanmaz çelik elektrotlar ve kortikal kayıt amacı aynı hayvanların kafatasına bilateral vidalar yerleştirildi. İyileşme sürecini takiben tüm sıçanların 30 dakikalık EEG bazal kayıtları alındı. Daha sonra rastgele olarak sıçanlar üç gruba ayrıldı; GBL enjekte edilen grup (GBL), GBL enjekte edilen ve "kindling" uyarısı verilen grup (GBL-KI) ve "kindling" (KI) grubu. KI grubu günde iki kez ard deşarj eşliğinde, GBL-KI grubu ise GBL en-

jeksiyonundan 20 dakika sonra yine günde iki kez uyarıldı. Davranışsal nöbetler Racini sınıflamasına göre 5. düzeye ulaşılan kadar uyarılar devam etti.

Sonuç: Tüm KI hayvanları 15. uyarı civarında stage 5 nöbet geçirdi. GBL-KI grubu ise 30 uyarı sonrası stage 4 ya da 5 nöbet düzeyine ulaştı. SWD periyodları da GBL-KI ve GBL grupları için ölçüldü. Sonuçlarımız kimyasal absans modeli uygulanan Wistar sıçanlarda "kindling" gelişimine bir direnç olduğunu ve "kindling" gelişimi sırasında SWD aktivitesinin de bundan etkilendiğini göstermiştir.

Yorum: Absans epilepsili sıçanlarda limbik epilepsiye direnç kısmen absans epilepsinin kendisinden kısmense genetik yatkınlıktan kaynaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Genetik absans, kimyasal absans, kindling, GBL, EEG.

ABSTRACT

Objective: Kindling, a model for temporal lobe epilepsy, is based on the daily repetitive stimulation of given structures in the brain. Recent studies showed that there is a resistance to the development of kindling in genetic absence epilepsy rats and a relationship between the level of spike-and-wave discharge (SWD) activity and the kindling progress (1,2). A chemical generalized absence model produced by gamma-hydroxybutyrate (GBL), demonstrates a constellation of EEG and behavioural changes in rodents (3). In this study we aimed to determine whether the resistance to the development of kindling in absence epilepsy can be independent of the genetic background.

Materials and Methods: Electrodes were implanted into the right basolateral amygdala and into the skull of adult male Wistar rats for stimulation and recording. After a recovery period, a baseline EEG was recorded for at least 30 min from all rats. Thereafter the animals were grouped as a GBL injected group (GBL), a GBL injected and kindling stimulated group (GBL-KI) and a kindling (KI) group. The KI group was stimulated twice daily at the after discharge threshold; the GBL-KI group was also stimulated twice daily, each at 20 min after the intraperitoneal GBL injection, until they reached Racine's stage 5 seizure state.

Results: The KI animals had stage 5 seizures by 15 stimulations. However, the GBL-KI group had stage 4 or 5 seizures by 30 stimulations. The SWD periods were also determined in the GBL-KI and GBL groups. Our data show that there is a delay in the development of kindling as well as a relation of SWD activity to the kindling progress after GBL administration.

Conclusion: The resistance to limbic epilepsy in absence epilepsy rats can be partially influenced by the absence epilepsy itself and possibly also be the genetic background.

Key Words: Genetic absence, chemical absence, kindling, GBL, EEG.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gurbanova AA, Aker RG, Sirvanci S, Demiralp T, Onat FY. Intra-amygdaloid injection of kainic acid in rats with genetic absence epilepsy: The relationship of typical absence epilepsy and temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2008;28:7828-36.
2. Onat FY, Aker RG, Gurbanova AA, Ateş N, van Luijckelaar G. The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia* 2007;48:2381.
3. Snead OC 3rd. The gamma-hydroxybutyrate model of absence seizures: Correlation of regional brain levels of gamma-Hydroxybutyric acid and gamma-butyrolactone with spike wave discharges. *Neuropharmacology* 1991;30:161-7.

S-10

İskemi/Reperfüzyon Esnasında Fare Korteksindeki Mikrodamarların İntravital Görüntülenmesi

Intravital Imaging of Microcirculation in Mouse Cortex During Ischemia and Reperfusion

Atay Vural¹, Yasemin Gürsoy Özdemir¹, Müge Yemişçi¹, Alp Can², Turgay Dalkara¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Nörovasküler üniteye meydana gelen değişiklikler mikrosirkülasyonun bozulmasına ve infarkt alanının penumbraya doğru genişlemesine sebep olmaktadır (1). Önceki çalışmalarımızda, histolojik kesitlerde, mikrodamarlarda yer alan perisitlerin iskemi sonrası kasılarak eritositleri mikrodolaşımda hapsedtiklerini ve bu kasılmaların anti-oksidan tedavilere cevaben anlamlı oranda azaldığını göz-

lemlemiştir. Bu çalışmada 2 saat iskemi sırasında ve sonrasında mikrodolaşımda meydana gelen değişiklikleri ve ek olarak bu değişikliklerin peroksinitritle (oksidatif/nitratif strese yol açan bir radikal) olan ilişkisini in situ olarak araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Pariyotemporal korteks üzerinde kraniyal pencere açılarak yapay BOS ile örtüldü ve üstü ince bir cam ile kapatıldı. Mikrodamarların görüntülenebilmesi amacıyla arteriyel yoldan FITC-Dextran verilerek floresan ve aydınlık saha görüntüleri alındı. Orta serebral arter (OSA) tıkanması ip yöntemiyle gerçekleştirildi (2). Tedavi grubuna, PBN (serbest radikal temizleyicisi) reperfüzyondan 15 dakika önce intraperitoneal olarak verildi. Peroksinitrit deneylerinde, peroksinitriti topikal olarak korteks üzerine uyguladık (3). Peroksinitrit temizleyici molekül olan ebselen peroksinitritin uygulanmasından 30 dakika önce başlanarak intraarteriyel infüzyonla verildi.

Bulgular: OSA tıkanmasını takiben, mikrodamarların etrafında çok sayıda boğumlanmanın olduğu gözlemlendi. Aydınlık saha görüntülerinde, bu boğumlanmaların arasında hapsolmuş eritrositler görüldü. İki saat iskemi ve 2 saat reperfüzyon esnasında kapiller damarların sırasıyla 56 ± 3 ve 62 ± 3 'ünde boğumlanmalar tespit edildi ($n=3$). Reperfüzyondan önce verilmiş olan PBN boğumlanmış damar oranını anlamlı derecede azaltarak 30 ± 4 'e düşürdü ($n=3$). Topikal peroksinitrit uygulanması, mikrodamarların 54 ± 4 'ünde ($n=3$) segmental darlıklara yol açtı. Ebselen verilen grupta bu oran 28 ± 3 'e ($n=3$) düşerken, çözücü (DMSO) verilen grupta anlamlı değişiklik gözlenmedi (58 ± 7 , $n=3$).

Yorum: İskemi/reperfüzyon esnasında, mikrodamarlar kasılmakta ve bu da reperfüze edilmiş dokuda etkin bir kan dolaşımının sağlanmasına engel olmaktadır. Serbest radikaller, özellikle de peroksinitrit, bu tıkanıklıkların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda, ayrıca, peroksinitrit toksisitesinin engellenmesinin mikrodolaşımın etkinliğini artırarak iskemik doku üzerinde koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İskemi/reperfüzyon, mikrodolaşım, perisitler, peroksinitrit, intravital görüntüleme.

ABSTRACT

Objective: Dysfunction of the neurovascular unit may disrupt microcirculation and hence, promote progression of the infarct to penumbra (1). Previously, we observed in histological sections that pericytes encircling microvessels constricted after ischemia. The data also suggested that peroxynitrite radical may have an important role in disruption of microcirculation (2). In this study we aimed to investigate the microcirculatory changes during and after 2 hour of ischemia and after topical application of peroxynitrite under in situ conditions with help of intravital microscopy.

Materials and Methods: A cranial-window was opened over the parietotemporal cortex and filled with artificial CSF. For visualization of microvessels, FITC-Dextran was injected intraarterially and fluorescent and brightfield images were captured. Middle cerebral artery (MCA) occlusion was induced with the filament method (2). In the treatment group, PBN (free radical scavenger) was given intraperitoneally 15 minutes before reperfusion. Also, we topically applied peroxynitrite over the cortex of naive mice after adjusting its pH to 7.4 (3). Peroxynitrite scavenger ebselen was given intraarterially starting 30 minutes before the application of peroxynitrite.

Results: Following occlusion of the MCA, numerous constrictions appeared on microvessels. We detected entrapped erythrocytes around the constriction. 56 ± 3 and 62 ± 3 % of capillaries exhibited constrictions during ischemia (2 hour) and reperfusion (2 hour), respectively ($n=3$). PBN given before reperfusion significantly decreased the ratio of capillaries displaying constrictions to 30 ± 4 % ($n=3$).

Peroxytrite caused segmental constrictions on 54 ± 4 % of capillaries ($n=3$). Ebselen significantly reduced peroxynitrite-induced capillary constriction to 28 ± 3 % ($n=3$) whereas its vehicle (58 ± 7 , $n=3$) had no effect.

Conclusion: During ischemia/reperfusion, capillary constrictions appear and obstruct reflow to the reperfused tissue. Free radicals, especially peroxynitrite, play an important role in capillary constriction. Our data also demonstrates that preventing peroxynitrite toxicity protects ischemic tissue by enabling effective microcirculation.

Key Words: Ischemia/reperfusion, microcirculation, pericytes, peroxynitrite, intravital microscopy.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gursoy Ozdemir Y, Can A, Dalkara T. Reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to neurovascular unit after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:1449-53.
2. Gursoy Ozdemir Y, Bolay H, Saribas O, Dalkara T. Role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:1974-80.
3. Weil EP, Kontos HA, Beckman JS. Mechanisms of cerebral vasodilation by superoxide, hydrogen peroxide and peroxynitrite. *Am J Physiol* 271(Heart Circ Physiol 40): H1262-H1266, 1996.

S-11

Beyinciğin Purkinje Hücrelerinin Mikrodalgalara Tepkisi- "Dinamik Kooperatif Tepki" Konsepsiyonu

Cerebellar Purkinje Cells Reaction to Microwaves-Conception of
"Dynamic Cooperative Reaction"

Akif Maharramov

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Beyinciğin Purkinje hücreleri (PH)'nin mikrodalgalara (MD) tepki mekanizmalarına nöronlar arası ilişkiler açısından yaklaşımın pekiştirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Deneysel hücre dışı PH aksiyon potansiyellerinin cam mikroelektrotlar yardımı ile iki model üzerinde;

1. Anestezi yapılmış intakt,
2. Deserebrasyona uğratılmış kedilerde gerçekleştirildi.

Kedi beyincikleri fizyoterapik normlarda farklı şiddetlerde MD ışınına 10 dakikalık sürelerle tabi tutuldu (1,2). İntakt koşullarda 10 dakikalık prosedürler PH aktivitesindeki değişimlerin onarılması için gereken süre (8-12 dakika) dikkate alınmakla en çok 7-8 defa tekrarlandı. Alınan sonuçlar impulslar arası interval histogramları ve istatistiksel metotlar uygulanarak değerlendirildi.

Bulgular: Her iki model koşullarında PH'lerin MD'ye tepkilerinde farklılıklar tepkilerin latent sürelerinde (deserebrasyonda- saniyeler, narkozda- dakikalar) ve onarım sürelerinde (deserebrasyonda-30 dakikadan fazla, narkozda- en çok 10 dakika) gözlemlendiği halde, benzerlikler hücrelerin biyoelektrik parametrelerinin değişime uğrama sıralanmasında gözlemlendi. Ancak prosedür sayısının artmasıyla onarım süresi artarken, latent periyodun azaldığı görüldü. Aynı zamanda, deserebrasyon koşullarında PH spayklarının demetsel modülasyona (DM) uğraması ilk prosedür süresinde yer aldığı halde, intakt koşullarda, spaykların DM'ye dönüşmesine PH'lerin normal koşullarda büyük direnci nedeniyle olsa gerek, aktivitelerin DM'ye dönüşüm elemetlerinin ortaya çıkması prosedürün 5-7 defa tekrarlanmasıyla mümkün oldu. PH'nin biyoelektrik aktivite parametrelerindeki değişimler her iki model için, önce "Fren yolu", daha sonra, "Basit spayklar frekansı", "Kompleks spayklar frekansı" ve "Spayklararası büyük intervallar" (1,2,3) olarak sıralarını korumakla DM'ye öncülük yapmaktadırlar.

Yorum: Alınan sonuçlara hücreler arası integrasyon bakımından yaklaşıldığında, pH'nın elektrofizyolojik aktivite parametrelerinin oluşmasında önem taşıyan- "Tırmanıcı lifler", "Lokal yosunsu ve Difüz yosunsu lifler"- hücre girişleriyle ve "Lokal ve Difüz granül hücreler", "Golgi hücreleri", "Yüzeysel yıldız hücreler"le pH'nın dinamik kooperatif fonksiyonel ensembler oluşturularak, MD ışınına karşı en az enerji sarf etmekle en çok direnç oluşturma ilkeli, seçici tepkiler geliştirebildiğini düşünmek mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Beyincik, Purkinje hücresi, mikrodalgalar, mikroelektrot tekniği, deserebrasyon, Narkoz.

ABSTRACT

Objective: The consolidation of intercellular mechanism approach to the formation of Purkinje cell (PC) reaction under Microwave Radiation (MR).

Materials and Methods: Experiments have been realized on both decerebrated and anaesthetized adult cats by the help of PC extracellular bio-potentials glass microelectrode technique registration. The objects have been exposed for 10 min/procedure to MR of different intensities within physiotherapeutic norms (1,2). The MR procedures have been repeated for 7-8 times with the PH activity periods (8-12 minute) of restoration after irradiation.

Results: Succession in PC bio-potential parameter changes were the same for both models, while the latent periods (seconds in decerebration, minutes in anaesthetization) and restoration periods (decerebration-more than 30 minute, narcosis 10 minute) appeared to be different, and the more the number of procedures, the longer the restoration period and the lesser the latent period, statistically. Normal PC spikes were transformed into a sort of bundles at a single MR procedure in decerebrated animals, while for the appearance only of similar activity signs in intact animals it was needed at least 5-7 repeated procedures, apparently because of PC highly unusual resistance to MW in normal conditions. PC activity parameters changes started successively in both models: the changes beginning in "Inhibition pause", was followed in "Simple spikes frequency", "Complex spikes frequency" and "Inter-impulses big intervals" (1,2,3) preceding PC bundle spike formation under MR.

Conclusion: The results can be considered as a consequence of reaction of a dynamic functional ensemble created by PC, its inputs- "Climbing fiber", "Diffuse and local mossy fiber" and satellites- "Local and diffuse granule cells", "Golgi cells", "Outer star cells" to exert maxim resistance in minimal energy spending against MR.

Key Words: Cerebellum, Purkinje cell, microwaves, microelectrode technique, decerebration, narcosis.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Grigor'ian RA, Magerramov AA. Development of burst activity in cerebellar Purkinje cells in response to decimeter waves. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1986;6:15-8. Russian
2. Krylov OA, Grigor'ian RA, Magerramov AA. Effect of microwaves on the spike activity of cerebellar Purkinje cells in the cat. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova* 1987;73:724-29. Russian
3. Maharramov AA. The peculiarity of cat cerebellar Purkinje cells to form various autonomous systems in the conditions of narcosis and decerebration. *Neuroanatomy*. 2004 [cited 2009 Feb 20];3(Sup.1):[p.9] <http://www.neuroanatomy.org>

S-12

Tirozin Hidroksilaz Gen İfadesinin Viral Vektörler Aracılığıyla Sessizleştirilmesi

Viral Mediated Silencing of Tyrosine Hydroxylase Gene Expression

Ayşe Ulusoy¹, Gürdal Şahin¹, Tomas Björklund¹, Jolanta Szulc², Patrick Aebischer², Deniz Kırık¹¹ Brain Repair and Imaging in Neural Systems, Department of Experimental Medical Science, Lund University, Lund, İsveç² Laboratory for the Study of Neurodegeneration, Brain and Mind Institute, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (EPFL), Lozan, İsviçre

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, rekombinant adeno-ilişkili viral vektörler (AAV) kullanarak sıçan substansiya nigra'sında (SN) "small hairpin RNA" (shRNA) aracılığıyla dopamin (DA) sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilaz (TH) genini sessizleştirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: TH mRNA'sında farklı sekansları hedefleyen iki fonksiyonel shRNA ve bunların karıştırılmış sekanslarını kodlayan kontrol vektörleri sıçanların sağ SN'sine enjekte edildi. Doz yanıt deneyi için 137 hayvan 7 hafta sonra immünohistoloji ve stereolojik hücre sayımları için perfüze edildi. Bu deneyden elde edilen veriler doğrultusunda belirlenen, toksik olmayan ama etkin dozdaki vektörler ve parsiyel lezyonlu diğer bir grup ile ikinci bir deney gerçekleştirildi. TH sessizleştirmesinin fonksiyonel etkilerini göstermek için silindir testi ve mikrodializ analizleri yapıldıktan sonra hayvanlar, biyokimyasal testler için 7-14 hafta arasında öldürüldü.

Bulgular: Kullanılan her iki fonksiyonel TH sessizleştirme vektörü de efektif olarak substansiya nigrada belirgin bir TH sessizleştirme yaratsa da, yüksek titlerde kontrol vektörleri de dahil tüm vektörler hücre ölümüne neden olmuştur. Vektör dilüsyonu ile bu toksisite azalmış ve hücre ölümüne neden olmayan ama %50'nin üzerinde TH(+) hücre azalmasının gerçekleştiği etkin bir doz aralığı her iki fonksiyonel vektör grubunda da tespit edilmiştir. Bu iki aktif TH sessizleştirme yapan vektörden daha geniş bir doz aralığında (2.2×10^{10} - 1.4×10^{12} genom kopyası/mL) daha etkin sessizleştirme yapan (neye göre karar verildi?) vektör davranış ve biyokimyasal deneyler için kullanılmıştır. Silindir testinde shTH1 grubunun sol el kullanımı %23'e düştüğü gözlemlendi. Çalışmada, bu davranış bozukluğunun L-DOPA enjeksiyonu ile tamamen normale döndüğü ve lezyonlu gruba oranla daha uzun süre normal kaldığı gösterilmiştir. İn vitro TH aktivitesi ve in vivo DOPA sentezinin, kontrol grubuna oranla sırasıyla %54 ve %64 daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan striatal L-aminoasit dekarboksilaz aktivitesinin, hücrelerde DA sentez mekanizmasının bozulmadığını destekleyecek şekilde istatistiksel bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir.

Yorum: Bu çalışmada shRNA kullanarak TH sessizleştirme aracılığıyla nigral DA sentezini hücrelerin bütünlüğüne ve fonksiyonuna zarar vermeden azalttık. Bu çalışma Parkinson hastalığında DA toksisitesi ve DA'nın diğer moleküllerle etkileşmesinin hastalık gelişimini nasıl etkilediğinin araştırılması ya da diskinezi oluşumu mekanizmalarının çalışılabileceği özgün bir model sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Viral vektörler, tirozin hidroksilaz, substansiya nigra, small hairpin RNA.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to perform an efficient shRNA mediated knockdown of tyrosine hydroxylase (TH), the rate-limiting enzyme of dopamine (DA) synthesis, in the rat substantia nigra (SN) using adeno-associated viral vectors (AAV).

Materials and Methods: AAV vectors coding for two different shRNA sequences targeting the TH mRNA and their scrambled controls were injected to the rat SN unilaterally. A dose response study was performed in 137 rats and the animals were perfused 7 weeks after transduction for immunohistochemical and stereological analysis. We were able to identify a dose window leading to efficient knockdown without cell loss. We next performed cylinder test, microdialysis and biochemical assays in rats injected with AAV vectors within the optimal dose window in order to confirm the specificity of the knockdown.

Results: Both functional knockdown constructs lead to a substantial decrease of TH(+) cell numbers in SN. At high titers however, regardless of the transgene all vectors caused DAergic cell loss. We were able to decrease the toxicity and define a dose window

for both functional constructs leading to over 50% decrease in TH (+) neurons in the nigra without cell loss. The vector providing higher efficacy in a larger therapeutic window (2.2×10^{10} - 1.4×10^{12} genom kopyası/mL) was chosen for the subsequent studies involving the behavioral and biochemical studies. In the cylinder test, we observed decreased affected paw use by 23% in the TH knock-down group. This behavioral impairment was reversible by L-DOPA administration. Moreover, the L-DOPA recovery in these animals lasted longer compared to the partial lesioned group. In vitro TH enzyme activity and in vivo DOPA synthesis rate was also reduced in the knockdown group by 54% and 64% compared to the intact animals. L-aminoacid decarboxylase activity on the other hand, was unchanged in the knockdown group suggesting that the DA synthesis mechanism is in fact unaffected in these animals.

Conclusion: Here we document that by using shRNA mediated TH silencing DA synthesis can be reduced by maintaining the integrity and the function of the DA neurons. This study therefore, provides an animal model that can be used for exploring the mechanisms of cell death in Parkinson's disease such as DA toxicity or molecular interactions of DA as well as for investigating the mechanisms of dyskinesia development.

Key Words: Viral vectors, tyrosine hydroxylase, substantia nigra, short hairpin RNA.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Meister G, Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature* 2004;431:343-9.
2. Grimm D, et al. Fatality in mice due to oversaturation of cellular microRNA/short hairpin RNA pathways. *Nature* 2006;441: 537-41.
3. McBride JL, et al. Artificial miRNAs mitigate shRNA-mediated toxicity in the brain: Implications for the therapeutic development of RNAi. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:5868-73.

S-13

Yaşlanma Sürecinde Farklı Beyin Bölgelerinde NOx ve Apoptozun Rolü

The Role of NOx and Apoptosis in The Different Brain Regions During Aging

Şevin Güney¹, Gonca Akbulut², Ferihan Çetin³, Hakan Akbulut⁴

¹ Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizioloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizioloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Yaşlanma çoğu nörodejeneratif hastalık için başlıca risk faktörüdür (1). Yaşlanmada beyinde anormal astrosit oranı artar (2). Anormal astrositlerin ürettiği IL-1 ve NO yaşlanmada oluşan genel hücre kaybından kısmen sorumlu olabilir (3). Yaşa bağlı olarak beyinde kaspaz aktivite artışı gösterilmiştir (4). Nitrik oksit sentaz içeren hücreler serebral korteks, serebellum, hipokampus ve hipotalamusta bulunur. Melatonin NO sentezinin regülasyonunda rol oynar (5).

Amaç: Bu deneysel çalışmada melatoninin genç ve orta yaşlı sıçanlarda temporal, frontal korteks ve hipokampusta kaspaz-3 aktivitesi ve hipokampus, pariyetal korteks ve serebellumda NOx seviyesine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Genç (4 aylık n= 20) ve orta yaşlı (14 aylık, n= 23) toplam 43 adet erkek Wistar-albino sıçan kullanıldı. Sıçanların deney grubuna (n= 23) melatonin 10 mg/kg subkütan 7 gün süre ile, kontrol grubuna ise (n= 20) %1 etanol-PBS subkütan 7 gün verildi.

Bulgular: Temporal korteks NOx seviyesi yaşlı sıçanlarda belirgin olarak artmış bulundu ($p < 0.05$). Melatonin uygulaması gençlerde serebellum NOx düzeylerini kontrollerine göre azalttı ($p < 0.05$). Hipokampus ve serebellum NOx düzeyleri ise yaşlı melatonin grubunda kontrollerine göre düşük bulundu ($p < 0.05$). Kaspaz-3 enzim aktivitesi yaşlı sıçanların temporal ve frontal korteksinde gençlere göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p < 0.05$).

Yorum: Yaşlanma sürecinde beyin bölgesel olarak farklı kaspaz-3 enzim aktivitesi ve NOx düzeylerine sahiptir ve ekzojen melatonin uygulaması bu parametreler üzerinden beyin yaşlanmasını geciktirebilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, korteks, kaspaz-3 enzim aktivitesi, NOx, melatonin.

ABSTRACT

Aging has been proposed as the major risk factor in most neurodegenerative disorders (1). There is an increased incidence of these abnormal astrocytes during aging (2). Their increased production of IL-1 and NO by could be partly responsible for the gene-

ral neuronal cell loss that occurs with aging (3). It has been found that caspases activity in the brain increases with aging (4). Nitric oxide synthase (NOS)-containing neurons are found in cerebral cortex, cerebellum, hippocampus and hypothalamus. Melatonin might have a role in the regulation of NOx (5).

Objective: In this experimental study we investigated the effects of melatonin on the caspase-3 enzyme activity of frontal and temporal cortex, hippocampus, and the level of NOx of hippocampus, parietal cortex and cerebellum of young and middle aged rats.

Materials and Methods: A total of forty-three, 4 (young n= 20), and 14 (middle-aged, n= 23) months-old male Wistar-albino rats were used in the study. The rats were divided into control (n= 20, 0.1 mL of phosphate-buffered saline containing 1% ethanol) and melatonin (n= 23, dissolved in 0.1 mL of phosphate-buffered, saline containing 1% ethanol, 10 mg/kg subkutaneus 7 day) groups.

Results: The NOx levels of temporal cortex were significantly increased in middle-aged rats when compared to young rats (p< 0.05). NOx levels of cerebellum were significantly lower in the melatonin group of young rats when compared to control group (p< 0.05). Likewise, NOx levels hippocampus and cerebellum were significantly lower in the melatonin group of middle-aged rats when compared to the control ones (p< 0.05).

Caspase-3 enzyme activity in the temporal and frontal cortexes were significantly high in the middle-aged rats when compared to control group (p< 0.05).

Conclusion: The brain regions have different caspase-3 enzyme activity and NOx levels in the aging process. Exogenous melatonin administration might delay brain aging by decreasing NOx levels and caspase-3 enzyme activity.

Key Words: Aging, cortex, caspase-3 enzyme activity, NOx, melatonin.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002;23:795-803.
2. Griffin S. Neuroimmunology symposium. *Am Assoc Immunol Mtg New Orleans* 1996.
3. McCann SM. The nitric oxide hypothesis of brain aging. *Exp Gerontol* 1997;32:431-40.
4. Borutaite V, Morkuniene R, Brown GC. Nitric oxide donors, nitrosothiols and mitochondrial respiration inhibitors induce caspase activation by different mechanisms. *FEBS Lett* 2000;467: 155-9.
5. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med* 2009;15:43-50.

S-14

Motor Korteksin Çiğnemeye Olan Katkısının Transkraniyal Manyetik Uyarı ile Gösterilmesi

Investigation of the Contribution of Motor Cortex to Mastication Using Transcranial Magnetic Stimulation

Elif Sibel Atış¹, Paul F. Sowman², Aylin Şendemir Ürkmez², Erdal Binboğa³, Kemal Sıtkı Türker², Mehmet Cemal Kahya³, Ş. Utku Yavuz³

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı; Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi, İzmir Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) beyni noninvaziv olarak uyararak kaslara projekte olan yolakları çalışmamızı sağlayan bir tekniktir. Literatürde yürüme sırasında uygulanan farklı şiddetlerdeki TMS'nin motor korteks üzerinden motor nöronları etkilediği bulunmuştur. Motor korteksteki hücreler, yürüme sırasında dinlenme durumuna göre daha uyarılabilir durumdadır. Yapılan ön denemelerde TMS ile alınan elektromiyografi (EMG) yanıtlarının %50'sinden fazlasında motor uyarılmış potansiyellerin (MEP) elde edildiği seviye, TMS eşik seviyesi (E) olarak adlandırılmıştır. MEP eşik seviyesinin altında bir seviyede uygulanan TMS; yürüme sırasında EMG'de inhibisyon oluşturmaktadır. Çiğneme istemli olarak motor korteksten alınan emirlerle başlatılır, çiğneme ritmi ise yürümede olduğu gibi central pattern generatördeki bir grup hücre tarafından verilmektedir. Çalışmamızda masseter kası motor nöronlarına projekte olan kortikomotonöronal hücrelerin çiğneme, izometrik kasılma ve dinlenme durumlarına olan katkısını bulmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: On iki sağlıklı (herhangi bir nörolojik ya da dental hastalığı bulunmayan) deneğin çene kaslarını innerve eden motor korteks bölgesi TMS ile uyarıldı. MEP eşik seviyesi belirlendikten sonra dinlenme, izometrik kasılma (statik), çiğneme simülato-

rü cihazında çiğneme, sakız çiğneme ve çiğneme simülöründe görsel geribildirimle çiğneme gibi farklı durumlarda motor kortekse 0.9 E, 1.0 E ve 1.1 E seviyelerinde TMS uygulandı ve kontralateral tarafta sağ masseter kasından yüzeysel olarak EMG kaydı alındı. Bipolar yüzeysel elektrotlardan elde edilen sinyaller filtre edilip tam-dalgı doğrultuldu.

Bulgular: Uygulanan üç farklı seviyedeki TMS'ler kontralateral taraftaki masseter kasında yaklaşık 10 ms civarında MEP oluşturmuşur. Masseter kasının istemli izometrik kasılması sırasında 0.9 E seviyesinde oluşan MEP'ler 1.0 E ve 1.1 E seviyesinde oluşan MEP'e göre daha küçüktür. Dinlenme durumunda, TMS ardından EMG'de eksitasyon görülmektedir. Benzer şekilde 0.9 E seviyesinde oluşan MEP 1.0 E ve 1.1 E seviyelerinde oluşan MEP'e göre küçüktür.

Yorum: Deneylerimizde farklı seviyelerde TMS kullanılarak motor korteksin çiğneme, dinlenme ve izometrik kasılma durumlarının da katkısını ortaya çıkarmayı amaçladık. Deneylerimiz devam etmektedir.

Bu çalışma Avrupa Birliği Marie Curie Projesi (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) ve TÜBİTAK (107S029-SBAG-3556) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: TMS, masseter kası, dinlenme, çiğneme, izometrik kasılma.

ABSTRACT

Objective: Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive stimulation technique for the brain and allows us to investigate the pathways projecting from motor cortex to muscles. The level where over 50% of electromyography recordings taken after TMS that showed motor evoked potentials (MEP) was accepted as the TMS threshold level (E). TMS applied below MEP threshold was shown to cause an inhibition during walking indication the level of cortical contribution to walking. Similar to walking, mastication is started voluntarily by the motor cortex and the masticatory rhythm, as in walking, is controlled by a group of cells in its central pattern generator. In this study, it is aimed to find the contributions of masticatory motor cortex to mastication.

Materials and Methods: Motor cortex area innervating the jaw muscles was stimulated by TMS in 12 subjects that do not have any neurological or dental conditions. After MEP threshold was determined, TMS was applied to the masticatory motor cortex at 0.9 E, 1.0 E and 1.1 E, and surface EMG recording were taken from the masseter muscle on the contralateral side. Five conditions were tested: resting, isometric contraction (static), mastication in mastication simulator device, mastication with chewing gum, and mastication with visual feedback in mastication simulator device. Recordings obtained using bipolar surface electrodes were filtered and full wave rectified before averaging around the time of the stimulus.

Results: MEP in the contralateral masseter muscles was observed at latency of 10 ms in all three levels of TMS. The MEPs observed at 0.9 E were smaller than those at 1.0 and 1.1 E during isometric contraction, and similarly during resting. Furthermore, during rest condition, an excitation was observed in EMG after TMS, which did not exist in other conditions.

Conclusion: The contributions of motor cortex to mastication and resting were shown in three different TMS levels. Further results will be presented.

This work has been supported by EU Marie Curie Project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and TUBITAK (107S029-SBAG-3556).

Key Words: TMS, masseter muscle, resting, mastication, isometric contraction.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Petersen N, Christensen LO, Nielsen J. The effect of transcranial magnetic stimulation on the soleus H reflex during human walking. *J Physiol* 1998;513:599-610.
2. Jaberzadeh S, Sakuma S, Zoghi M, Miles TS, Nordstrom MA. Focal transcranial magnetic stimulation of motor cortex evokes bilateral and symmetrical silent periods in human masseter muscles. *Clin Neurophysiol* 2008;119:693-703.
3. Petersen NT, Butler JE, Marchand-Pauvert V, Fisher R, Ledebt A, Pyndt HS, et al. Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J Physiol* 2001;537:651-6.
4. Sowman PF, Flavel SC, McShane CL, Miles TS, Nordstrom MA. Transcranial magnetic stimulation reduces masseter motoneuron pool excitability throughout the cortical silent period. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1119-29.

S-15

İnsan Soleus Kasında Oluşan H-Refleksinin Tendon Organ Uyarılması Üzerine Etkileri

Effects of Human Soleus Muscle H-Reflex on Tendon Organ Stimulation

**Erdal Binboğa¹, Ş. Utku Yavuz¹, Elif Sibel Atış¹, Mehmet Cemal Kahya¹,
Aylin Şendemir Ürkmez², Kemal Sıtkı Türker³**¹ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye² Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları ve Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye³ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları, İzmir, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Bir kasta oluşan ani bir kasılma aynı kasın tendon organı üzerinde bir etki oluşturarak tendon organın uyarılmasını sağlar. Uyarılan tendon organı homonim kasta inhibisyon, antagonist kasta ise eksitasyon oluşturur. Eğer H-refleksi oluşturularak kasın kasılması sağlanabilirse bu durumda, homonim kasta H-refleksi kaynaklı la eksitasyonu ve tendon organ kaynaklı lb inhibisyonu gözlenebilir. Böyle bir durumda peristimulus time histogram (PSTH) yöntemi ve peristimulus frequencygram (PSF) yöntemleri kullanılarak refleks kasılmanın tendon organ uyarılmasına olan etkisi gözlenebilir. Çalışmamızın amacı, insan soleus kasında oluşan H refleksinin tendon organı eksitasyonuna olan katkısının PSTH ve PSF yöntemleri kullanılarak incelenmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Araştırmaya herhangi bir nörolojik rahatsızlığı olmayan, 18-60 yaş aralığında 9 kadın ve 5 erkek denek dahil edildi. Denekler yüzü koyun olarak bir fizyoterapi masasına yatırıldı ve sağ bacak tibial siniri uygun elektriksel uyarı ile popliteal fossadan uyarıldı. Böylece kas içiçi la lifleri aktive edildi. Her deneyde 600 kadar elektriksel uyarı 1-2 s arasında rastgele olarak verildi. Kayıtlar hem yüzeysel elektromiyogram (SEMG) olarak, hem de tek motor ünite aksiyon potansiyelleri (SMUP) ölçümü olarak yapıldı.

Bulgular: Yüzeysel EMG'ye bakıldığında sadece H-refleksi, büyük genlikli H + küçük genlikli m (H + m) ve büyük genlikli M + küçük genlikli h (M + h) olacak şekilde üç durum ile karşılaşıldı. PSTH grafiklerine bakıldığında, sadece H-refleksinin görüldüğü motor ünitelerde tendon organ eksitasyonuna nadir olarak rastlandı. Buna karşın H + m grubundaki motor ünitelerde daha sık olmakla birlikte M + h gruplarında tendon organ eksitasyonunun görülme sıklığı oldukça fazlaydı. Sarsı eğrisi genliği sonuçları incelendiğinde en yüksek genlik yine H + m grubundaki motor ünitelerde en düşük genlik ise sadece H-refleksi görülen ünitelerde gözlemlendi.

Yorum: İlk bulgularımıza göre H-refleksine bağlı olarak ortaya çıkacak tendon organ eksitasyonu refleksin kasta oluşturduğu sarsının büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Sadece H-refleksi oluştuğunda kasta yeterince güçlü bir sarsı oluşmadığından H-refleksi ile birlikte M yanıtının birlikte görüldüğü güçlü kasılmalar tendon organının aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır. Çalışmalarımız devam etmektedir.

Bu çalışma Avrupa Birliği Marie Curie Projesi (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) ve TÜBİTAK (107S029 - SBAG-3556) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Motor ünite, H-refleksi, soleus kası, golgi tendon organı fasilitasyonu, PSTH-PSF.

ABSTRACT

Objective: A sudden contraction in muscles stimulates the tendon organ in the same muscle. Stimulated tendon organ causes an inhibition in the homonymous muscle while creating an excitation on the antagonist muscle. If the muscle is stimulated to create an H-reflex, excitation of the homonymous muscle by the Ia afferents and inhibition via the Ib afferents can be observed (1). The effects of the H-reflex to the tendon organ stimulation can be examined using peristimulus time histogram (PSTH) and peristimulus frequencygram (PSF) methods (2). The aim of this study is to examine the contributions of H-reflex in human soleus muscle to tendon organ excitation using PSTH and PSF methods.

Patients and Methods: Nine female and 5 male subjects between the ages of 18 and 60 who do not have any neurological conditions were tested. The subjects lied on a physiotherapy table and their right tibial nerves were stimulated electrically in the popliteal fossa, activating the muscle spindle Ia afferents. In each experiment, approximately 600 electric stimuli were delivered randomly every 1-2 s. Responses were recorded using surface electromyography (SEMG) and single motor unit action potentials (SMUP).

Results: The surface EMG recordings showed three conditions: H-reflex only (H-only), high amplitude H-reflex with low amplitude M-response (H + m), and low amplitude H-reflex with high amplitude M-response (h + M). PSTH graphs revealed that when the

re is only H-reflex, activation of tendon organ was observed rarely in motor units. It was observed more often in H + m condition, but most frequently in h + M condition. Twitch size analysis also showed that highest twitch amplitude was at H + m group motor units while the lowest amplitude was in only H-reflex group.

Conclusion: Our preliminary results illustrate that H-reflex related tendon organ excitation is directly related to the size of the twitch created by the reflex. H-only condition did not create a strong twitch in the muscle, but in conditions where M-response was also observed, the amount of contraction in the muscle was sufficient for the activation of tendon organ. Further results will be presented.

This work has been supported by EU Marie Curie Project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and TUBITAK (107S029 - SBAG-3556).

Key Words: Motor unit, H-reflex, soleus muscle, golgi tendon organ facilitation, PSTH-PSF.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Knikou M. The H-reflex as a probe: Pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods* 2008;171:1-12.
2. Türker K S, Powers RK. Black box revisited: A technique for estimating postsynaptic potentials in neurons. *Trends Neurosci* 2005;28:379-386.
3. Garnett R, Stephens JA. The reflex responses of single motor units in human first dorsal interosseous muscle following cutaneous afferent stimulation. *J Physiol* 1980;303:351-64.

S-16

Lazer Uyarısı ile Oluşan Kütanomusküler Refleksin Araştırılması

Investigation of Cutanomuscular Reflex Evoked by Laser Stimulation

**Mehmet Cemal Kahya¹, Kemal Sıtkı Türker², Ş. Utku Yavuz³, Erdal Binboğa³, Elif Sibel Işıkoğlu³,
Aylin Şendemir Ürkmez⁴, Merve Çapkın⁵**

- ¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı;
Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları;
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye
- ² Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları, İzmir, Türkiye
- ³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı;
Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları, İzmir, Türkiye
- ⁴ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları;
Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye
- ⁵ Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: İstemli kasma sırasında üst ekstremitte cildi ağrı eşiği üzerinde uyarıldığında el ve ön kol motor nöronları inhibe olmaktadır. Elektromiyografi (EMG)'de aktivitenin durduğu veya azaldığı bu cevaba kütanöz sessiz periyot (KSP) veya kütanomusküler refleks adı verilmiştir. Lazer ile uyarının diğer uyarılara göre önemli avantajları vardır (1). Bu çalışmada cildin lazer ışığı ile ağrı duyumu oluşturacak şiddette uyarılmasıyla kaslarda oluşan refleks cevabı araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Lazer uyarısı 1.5-15 Watt şiddetinde, 15 msn devam eden uyarı ile 5-10 saniye arasında rasgele, 2 mm çapında bir hüzmeye ile 5 mm²'lik cilt alanına uygulandı. Lazer ışını (10.6 µm dalga boyunda) CO₂ Lazer stimülatörü ile ağrı reseptörü adaptasyonu ve hassasiyeti göz önüne alınarak uyarılar arasında hafifçe yer değiştirilerek elin palmar kısmına (8. dermatom) uygulandı. Algı eşiği belirlendikten sonra uyarı, refleks oluşacak şiddette ve algı eşiğinin 8-10 katı, Görsel Analog Ölçüt ile 5-6/10 şiddetinde ağrı hissedilecek düzeyde lazer ışını ile uygulandı.

Kayıt: Bipolar yüzeysel ve intramusküler kayıt elektrotları kullanılarak 8. dermatom segmentinden innerve olan FDI kasından kayıt alındı. İşitsel ve görsel geribildirim kullanılarak gönüllünün FDI kasını motor ünite uyarılma frekansı 8-10 Hz olacak şekilde kasma sağlandı.

Yüzeysel EMG: Bipolar yüzeysel elektrotlardan elde edilen kayıt filtre edilip tam-dalga doğrultuldu. Uyarıların 500 msn öncesi ve sonrasındaki kısmın ortalaması alındı.

Tek motor ünite EMG: Kas içi tel elektrotlardan elde edilen tek motor ünite aksiyon potansiyel kaydı analiz edilerek uyarı öncesi ve sonrası zaman histogramı, uyarı öncesi ve sonrası frekansgram oluşturmak için kullanıldı (2,3).

Yığınsal toplam (cumulative sum-CUSUM): Yüzeysel EMG, histogram ve frekansgram verileri ile CUSUM grafikleri elde edildi. Elde edilen grafiklerden refleksin latansı ve süresi belirlendi.

Bulgular: Histogramda inhibisyonun 54 ms'de başlayıp 107 ms'n'de bittiği görüldü. Frekansgramda motor ünite frekansında düşmenin (inhibisyon) 205 ms'n'ye kadar sürdüğü gözlemlendi. Deneylerimiz halen devam etmektedir.

Yorum: Sessiz periyot ile önceki bilinenlerin değişmesi gerekebilir. Ağrı reseptörleri ile motor sinir arasındaki bağlantılar frekansgram ile daha doğru bir şekilde belirlenebilir.

Bu çalışma Avrupa Birliği Marie Curie Projesi (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) ve TÜBİTAK (107S029-SBAG-3556) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lazer uyarı, kütanöz sessiz periyot, inhibisyon, histogram ve frekansgram.

ABSTRACT

Objective: During voluntary contraction, motor neurons of hand and forearm display inhibition when upper extremity cutaneous tissue is stimulated above the pain threshold. This inhibitory period, where the EMG activity is very low or completely seized, has been referred to as Cutaneous Silent Period (CSP) or Cutaneomuscular Reflex. In this study, it is aimed to investigate this reflex using laser stimulation above the pain threshold, which has several advantages over other stimulation methods (1).

Materials and Methods: The laser pulses with the duration of 15 ms and strength at 1.5-15 Watts was applied on skin surface randomly between 5 and 10 s by a beam of 5 mm² cross section. The laser beam (at 10.6 µm wavelength) was applied to the palm (8th dermatome) by a CO₂ laser stimulator and the position of the beam was slightly changed after each stimulus pulse to avoid adaptation of the receptor and change of its sensitivity. After perception threshold was determined, the stimulation level was set to be 8-10 times this threshold which was scored to be 5-6 out of 10 on visual analog scale.

Data collection: Data were collected from the FDI muscle that is innervated by 8th dermatome using bipolar surface electrodes and intramuscular electrodes. The subjects were instructed to contract their muscles keeping the motor unit firing frequency at 8-10 Hz using audio and visual feedback.

Surface EMG: The recordings obtained from the bipolar electrodes were filtered and full wave rectified and averaged around 500 ms before and after each stimulus.

Single Motor Unit EMG: The single motor unit action potentials obtained from intramuscular electrodes were analyzed and used to construct peristimulus time histograms and peristimulus frequencygrams (2,3).

Cumulative Sum (CUSUM): CUSUM graphs were constructed from surface EMG, histogram and frequencygram data. Resulting graphs were used for determination of reflex latency and duration.

Results: Histogram showed an inhibition which starts at 54 ms and ends at 107 ms but duration of the inhibition determined by frequencygram was much longer (from 54 ms to 205 ms). Our experiments continue.

Conclusion: It might be necessary to renew the present knowledge on cutaneous silent period. The relation between the pain receptors and the motor neuron can be determined more precisely by the use of frequencygram technique.

This work has been supported by EU Marie Curie Project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and TUBITAK (107S029 - SBAG-3556).

Key Words: Laser stimulation, cutaneous silent period, inhibition, histogram, frequencygram.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Romaniello A, Truini A, Galeotti F, De Lena C, Willer JC, Cruccu G. Cutaneous silent period in hand muscle is evoked by laser stimulation of the palm, but not the hand dorsum. *Muscle Nerve* 2004;29:870-2.
2. Türker KS, Powers RK. Black box revisited: A technique for estimating postsynaptic potentials in neurons. *Trends Neurosci* 2005;28:379-86.
3. Norton JA, Bennett DJ, Knash ME, Murray KC, Gorassini MA. Changes in sensory-evoked synaptic activation of motoneurons after spinal cord injury in man. *Brain* 2008;131:1478-91.

İnsanda Kas İççiği Refleksinin Yürüme Sırasındaki Modülasyonu

The Modulations of Human Muscle Spindle Reflex During Walking

Aylin Şendemir Ürkmez¹, Ş. Utku Yavuz², Peter Puya Abolfathi³, Kemal Sıtkı Türker³¹ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları; Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye² Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye³ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Refleks Laboratuvarları, İzmir, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Bu çalışmada yürümenin farklı fazlarında soleus kasındaki kas iççiklerinin aynı kasın motor nöronları ile yaptığı sinapslardaki modülasyonları, H (Hoffmann)-reflexi ve M (Motor) - dalgası yardımıyla belirlenmesi amaçlanmaktadır. Soleus kası dik duruş sırasında sürekli aktif olan ve yürüme esnasında motor aktivitenin en yüksek görüldüğü kastır (1). H-reflexi ise bacadta uzama refleksinin elektrik eşdeğeri olarak kabul edilen, monosinaptik bir reflekstir (2). H-reflexi büyük ölçüde kas iççiği primer (Ia) aferentleri ve alfa-motoneuronları arasındaki sinaptik bağlantılara bağımlı olduğu için kas iççiği refleksinin modülasyonunu modellemek için uygundur.

Hastalar ve Yöntem: Deneyler sağlıklı, fakat aktif olarak spor yapmayan erişkinler arasından seçilen denekler yürüme bandı üzerinde normal yürüme hızlarında yapıldı. Yürümenin dört farklı fazında (topuk, dik, burun, salınım) tibial sinire elektrik uyarı verildi. Uyarılar sol bacadta diz kapağı üzerine yerleştirilen, 10 cm² yüzey alanlı anot ve popliteal fossa üzerine yerleştirilen, 1 cm² yüzey alanlı katot yardımıyla verildi. Her bir denek için H-refleksinin görüldüğü eşik uyarı değeri ve M-dalgasının büyüklüğünün sabitlendiği uyarı değeri saptanarak deneyler ilk değer 3mA düşüğü ile ikinci değer 3mA üzeri değerler arasında 16 farklı uyarı şiddetinde gerçekleştirildi. Her bir uyarı şiddetinde, her yürüme fazında beşer uyarı verildi. Refleks yanıtlar soleus ve tibialis anterior kasları üzerine yerleştirilen Ag/AgCl bipolar yüzeyel elektrotlarla kaydedilen EMG ölçümleri ile değerlendirildi. Farklı uyarı şiddetlerinde oluşan H-refleksleri ve M-yanıtları grafik halinde gösterildikten sonra M-yanıtı standartlaştırılarak bu yanıtı göre H-refleksinin değişimi her faz için belirlendi (3).

Bulgular: Ön sonuçlara göre yürümenin dik duruş, burun ve topuk fazlarında benzer H-refleksleri gözlenirken bu refleksin salınım fazında şiddetli bir gecikmeye uğradığı görülmüştür.

Yorum: Yürümenin farklı fazları sırasında, özellikle salınım fazında soleus kası refleksleri modüle olmaktadır. Bu modülasyonlar hareketin devamlılığını sağlamaktadır. Görülen inhibisyonlar Ia afferentleri üzerinde presinaptik veya alfa-motoneuronları üzerinde post-sinaptik olabilir.

Bu çalışma Avrupa Birliği Marie Curie Projesi (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) ve TÜBİTAK (107S029-SBAG-3556) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kas iççiği, modülasyon, H-reflexi, soleus kası.

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the modulations on the synapses of soleus muscle spindles with the motor neurons of the same muscle using H (Hoffmann)-reflex and M (motor)-wave. Soleus muscle is continuously active during stance, and is one of the most active muscles during walking (1). H-reflex is a monosynaptic reflex, and considered to be the electrical equivalent of stretch reflex (2). It is governed mainly by the synaptic connections between muscle spindle primer (Ia) afferents and alpha-motoneurons, and therefore is a good model for studying the modulations of muscle spindle reflex.

Patients and Methods: Subjects were selected among healthy adults that are not actively involved in sports. The experiments were performed on a treadmill at each subject's normal walking speed. Electrical stimulation was applied to subjects' tibial nerve at four different phases of gait (heel, stance, toe, swing). Stimuli were given by the use of an anode of 10 cm² surface area placed over left patella, and a cathode of 1 cm² placed on left popliteal fossa. The stimulus threshold for the occurrence of H-reflex and the stimulus level that M-wave amplitude is fixed were determined for each subject, and sixteen different stimulus intensities were applied between 3 mA below the former and 3 mA above the latter. Five stimuli were given at each stimulus intensity at each walking phase. The reflex response EMGs were recorded by Ag/AgCl bipolar surface electrodes placed over soleus and tibialis anterior muscles. After H-reflex and M-wave responses were graphed for different stimulus intensities, M-waves were standardized (3), and the changes in H-reflex for each phase were determined accordingly.

Results: Preliminary results indicate that similar H-reflexes are observed in toe, stance and heel phases, while a significant modulation in swing phase is present.

Conclusions: Soleus muscle reflexes are modulated during different phases of gait, particularly at swing phase. These modulations maintain the continuance of movement. Observed inhibitions may be presynaptic on Ia afferents, or postsynaptic on alpha-motoneurons.

This work has been supported by EU Marie Curie Project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and TUBITAK (107S029 - SBAG-3556).

Key Words: Muscle spindle, modulation, H-reflex, soleus muscle.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Capaday C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *J Neurosci Methods* 1997;74:201-18.
2. Tucker KJ, Tuncer M, Türker KS. A review of the H-reflex and M-wave in the human triceps surae. *Hum Mov Sci* 2005;24: 667-88.
3. Brinkworth RSA, Tuncer M, Tucker KJ, Jaberzadeh S, Türker KS. Standardization of H-reflex analyses. *J Neurosci Methods* 2007;162:1-7.

S-18

Hipotalamik Nöroendokrin Nöronlarda Glutamaterjik İnnervasyon Varlığının İmmünohistokimyasal Olarak Belirlenmesi

Immunohistochemical Identification of the Presence of Glutamatergic Innervation on Hypothalamic Neuroendocrine Neurons

Özhan Eyigor, F. Zehra Minbay, İlkin Çavuşoğlu, Fulya Tosun

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda hipotalamusta nörotransmitter olarak işlev gören glutamatın (1), hipotalamik oreksin, vazopresin ve atriyal natriüretik peptid (ANP) nöronları üzerindeki etkilerini immünohistokimyasal yaklaşımla araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Nöroendokrin nöronların glutamat agonistlerine aktivasyon yanıtını incelemek üzere deneklere kainik asit (2.5 mg/kg IP) enjeksiyonu uygulandı. c-Fos protein ekspresyonunun nöronal aktivasyon belirteci olarak kullanıldığı ikili immünohistokimyasal boyamalarla aktive olan nöronlar belirlendi ve kontrol grubuyla farklılıkları istatistiksel olarak karşılaştırıldı (2,3). Kainik asit etkisinin özgünlüğünü kontrol etme amacıyla kainik asit öncesi non-NMDA reseptör antagonisti uygulandı ve aktive nöron sayısında ki blokaj istatistiksel değerlendirildi. İkinci olarak nöronlarda non-NMDA reseptör alt ünitelerinin ekspresyonu ikili immünohistokimyasal yöntemlerle araştırıldı (4). İkili işaretli nöronların yüzdeleri belirlendi.

Bulgular: Kainik asit uygulaması her üç tip nöron grubunda nöronal aktivasyona yol açtı. Oreksin nöronları kontrol grubunda %36.31 oranında c-Fos-pozitif iken, bu oran kainik asit sonrası %62.69'a yükseldi. CNQX uygulaması aktive olan oreksin nöron sayısını %43.36'ya gerilettilti. Benzer sonuçlar vazopresin nöronlarında kontrol grubunda %1'in altında iken, kainik asit grubu %21 ve CNQX grubu %4.52 olarak belirlendi. ANP nöronları bazal şartlarda c-Fos ekspresyon etmiyorken, kainik asit etkisiyle c-Fos ekspresyon eden hücreler %48.81'e yükseldi. CNQX enjeksiyonu ikili işaretlenen ANP nöron sayısını %23.15'e gerilettilti. Uygulamaların aktive olan nöron sayısına etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Non-NMDA reseptörlerinin oreksin nöronlarındaki ekspresyonları incelendiğinde, GluR1 alt ünitesinin oreksin nöronlarının %84.38'inde, GluR2'nin %49.65'inde varlığı saptandı. İncelenen her oreksin nöronunda KA2 ekspresyonu belirlendi. GluR5/6/7 sentezleyen oreksin nöronu oranı %77.9 olarak tespit edildi. Vazopresin nöronlarının %53'ünün GluR1, yaklaşık %50'sinin GluR2 sentezlediği, hemen hemen tamamında KA2 ekspresyonu olduğu görüldü.

Yorum: Bu bulgular ışığında, glutamat analogu kainik asidin; oreksin, vazopresin ve ANP nöronlarını fonksiyonel non-NMDA reseptörleri aracılığı ile aktive ettiği, bu aktivasyonda nöronlarda sentezlenen farklı glutamat reseptör alt birimlerince oluşturulabilecek iyon kanallarının rol alabileceği ve bu sayede endojen glutamatın söz konusu nöroendokrin nöronları regüle edebileceği düşünüldü.

Bu çalışmanın bir kısmı IX. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi (20-23 Mayıs 2008, Adana)'nde Poster formatında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Glutamat, fos, kainat, immünohistokimya, hipotalamus.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the effects of hypothalamic neurotransmitter glutamate (1) on orexin, vasopressin and atrial natriuretic peptide (ANP) neurons using immunohistochemistry.

Materials and Methods: In order to assess the activation response of the neurons to glutamate analogs, animals were injected with kainic acid (2.5 mg/kg IP). Using the expression of c-Fos protein as a marker for neuronal activation, the number of the activated neurons was detected using dual immunohistochemistry and statistically compared to the control group (2,3). The specificity of the effects of kainic acid was controlled by injecting another set of animals with CNQX (non-NMDA antagonist) prior to kainic acid and the reduction of the number of activated neurons noted. As the second step of the study, the expression of non-NMDA receptor subunits in the aforementioned neurons was assessed using dual immunofluorescence labeling (4). The percentages of double-labeled neurons were obtained.

Results: Kainic acid treatment caused neuronal activation in all three types of neurons. In control group, 36.31% of orexin neurons were c-Fos-positive, which in turn increased to 62.69% following kainic acid and this percentage decreased to 43.36% with CNQX. Vasopressin neurons in the kainic acid group expressed c-Fos at a percentage of 21% while the control group percentage was less than 1% and CNQX group 4.52%. In basal conditions the ANP neurons expressed no c-Fos, while the 48.81% of neurons responded to kainic acid and this number decreased to 23.15% with CNQX application. The effects of the treatments on the number of activated neurons were proved to be statistically significant. When the expression of non-NMDA receptor subunits in the orexin neurons was analyzed, GluR1 detected in 84.38%, GluR2 in 49.65% GluR5/6/7 in 77.9% of the neurons. KA2 subunit protein was found to be expressed in all analyzed orexin neurons. Fifty-three percent of the vasopressin neurons expressed GluR1, while about 50% of the neurons were double-labeled with GluR2. Almost all vasopressin neurons expressed KA2 receptor.

Conclusion: In the light of the above results, it is suggested that kainic acid activates orexin, vasopressin and ANP neurons through functional non-NMDA glutamate receptors of which the ion channels might be formed by different glutamate receptor subunits expressed in the neurons and that endogenous glutamate might regulate these neuronal systems by activating these receptors.

Key Words: Glutamate, fos, kainate, immunohistochemistry, hypothalamus.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Van Den Pol AN, Wuarin JP, Dudek FE. Glutamate, the dominant excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Science* 1990;250:1276-8.
2. Hoffman GE, Le WW, Abbud R, Lee WS, Smith MS. Use of Fos-related antigens (FRAs) as markers of neuronal activity: FRA changes in dopamine neurons during proestrus, pregnancy and lactation. *Brain Res* 1994;654:207-15.
3. Minbay FZ, Eyigor O, Cavusoglu I. Kainic acid activates oxytocinergic neurons through non-nmda glutamate receptors. *Int J Neurosci* 2006;116:587-600.
4. Bettler B, Mülle C. Review: Neurotransmitter receptors II. AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 1995;34:123-39.

S-19

Psikosomatik Yakınmaların Altında Yatan Mekanizmaların, Global/Lokal İşleme Üzerinden Aydınlatılmasına Yönelik Bir Çalışma

A Study To Shed Light on Mechanisms Underlying Psychosomatic Complaints Via Global/Local Stimulus Processing

Serhat Yüksel, Orhan Murat Koçak

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZET

Amaç: Psikosomatik yakınmalar sağlıklı bireylerde de sıklıkla gözlenen durumlardır. Psikosomatik yakınmaların altında yatan mekanizmalar hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır. Literatürde, sol hemisfer (1), sağ hemisfer (2) ya da her ikisinin (2) birbiriyle etkileşimi ile ilişkili işlev sapmalarına işaret eden çalışmalar mevcuttur. Ancak tutarlı ve yeterli açıklayıcılıkta veri elde edildiği söylenemez. Beynin sol ve sağ hemisferlerinin sırasıyla, çözümlenici (lokal) ve bütüncül (global) bilgi işleme süreçlerine katıldığı varsayılmaktadır (3). Lokal işleme için odaklanmış dikkat gerekli iken, global algılama için algısal gruplama önemlidir (4). Bu çalışmada, hiyerarşik işleme süreçlerinde hemisferlerin rolü üzerinden psikosomatik yakınmaların altında yatan bozulmuş mekanizmalara yanıt bulunabileceği hipotez edilmiş ve psikosomatik yakınmaların arkasında intrahemisferik ya da interhemisferik işleyişte bir sapma (sözel ile ilişki süreçleri üzerinden değerlendirilerek) olabilir mi sorusuna yanıt aranması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 20 ile 33 arasında (ortalama \pm standart sapma = 25.13 \pm 3.12), sağ eli, en az lise mezunu ve sağlıklı 22 denek (E= 8; K= 14) çalışmaya alınmıştır. Deneklere, lokal global işlemlemeye dönük hazırlanmış kompüterize test, Rey Sözel İşitsel Öğrenme Testi, Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R), Durumluluk ve Süreklilik Kaygı Envanteri, Toronto Aleksitimi Ölçeği, El Tercihi Belirleme Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Varyans analizi (ANOVA) sonuçları, hiyerarşik işlemlemenin farklı düzeylerinin farklı hemisferlerce yapılmasından çok, işlemlemenin her düzeyde, her iki hemisferin entegratif çalışmasıyla ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Yapılan korelasyon analizinin sonuçları, her iki hemisferin işlevsel entegrasyonundaki bir sapmanın, psikosomatik yakınmaların artmasına neden olabileceğini, lokal işlemleme performansı ile kognitif süreçler arasında pozitif bir ilişki olabileceğini ve sözel işlevler ile psikosomatik yakınmalar arasında doğrudan bir ilişki olmayabileceğini düşündürmektedir.

Yorum: Psikosomatik yakınmaların, iki hemisfer arasında yürütülen bilgi işlemlemenin entegrasyonunda bozulma ile ilişki olduğu gözükmemektedir ve bu ilişki bilişsel süreçlerle bağlantılıdır.

Anahtar Kelimeler: Psikosomatik yakınma, hiyerarşik işlemleme, hemisferik lateralizasyon.

ABSTRACT

Objective: Psychosomatic complaints are frequent conditions even in healthy subjects. Knowledge about mechanisms underlying psychosomatic complaints is limited. In the literature, there are studies pointing out a dysfunction in the left hemisphere (1), right hemisphere (2) or integration between hemispheres (2). However, results are inconsistent. It has been suggested that left and right hemispheres of the brain engaged in analytical (local) and holistic (global) information processing, respectively (3). Focused attention is required for local processing, whereas perceptual grouping is important for global processing (4). In this study, on the basis of hemispheric roles in hierarchical processing, it was hypothesized that it may have found clues about the disrupted mechanisms underlying psychosomatic complaints and it was aimed to clarify whether deviance in intrahemispheric or interhemispheric processing (via assessment of verbal and attentional processes) would underlie psychosomatic complaints.

Materials and Methods: Twenty-two subjects (8 male, 14 female) who were aged 20-33 (mean \pm standart deviation = 25.13 \pm 3.12), right handed, at least 11 years of education were enrolled in the study. A computerised test paradigm for local/global processing, Rey's Verbal-Auditory Learning Test, Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R), State and Trait Anxiety Inventory, Toronto Alexythymia Scale and Hand Preference Questionnaire were applied to the participants.

Results: In analysis of variance (ANOVA), results supported that integrated function of hemispheres for each level of hierarchical stimulus rather than operation of different hemispheres for different levels of hierarchical processing. The results of correlation analysis suggested that deviance in functional integration of two hemispheres could lead to rise in psychosomatic complaints, there could be a positive association between local processing and certain cognitive task performance and no direct relationship between verbal functions and psychosomatic complaints.

Conclusion: There is an association between psychosomatic complaints and interhemispheric integration of information. This association might be related to cognitive processes.

Key Words: Psychosomatic complaint, hierarchical processing, hemispheric lateralization.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Fallik ASM. The choice of symptom site. *Psychother Psychosom* 1971;19:310-8.
2. Garcia-Campayo J, Baringo T, Ceballos C. SPECT scan in somatization disorder patients: An exploratory study of eleven cases. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:359-63.
3. Bradshaw JL, Nettleton NC. The nature of hemispheric specialization in man. *The Behavioral and Brain Sciences* 1981;4:51-91.
4. Qina J, Hana S. The role of parietal cortex in global/local processing of hierarchical stimuli: A transcranial magnetic stimulation study. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology* 2007;18:1921-4.

Tavşan Retinasında İntravitreal Bevacizumab ve Pegaptanib Sodyum Enjeksiyonu Sonrası Fotoreseptör Hücrelerde Apoptotik Aktivasyonun Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirmesi

Comparative Evaluation of Apoptotic Activity in Photoreceptor Cells After Intravitreal Bevacizumab and Pegaptanib Sodium Injection in Retina of Rabbits

Berrin Avcı¹, Remzi Avcı², Ümit Ubeyt İnan², Berkant Kaderli²

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Neovasküler yaşa bağlı maküla hastalıklarının tüm tiplerinde kullanılan bevacizumab [VEGF'nin biyolojik olarak aktif tüm isoformlarına bağlanan anti-VEGF humanize edilmiş monoklonal antikor (1)] ve pegaptanib sodyumun [VEGF165 isoformuna spesifik anti-VEGF RNA aptameri (2)] tavşan gözlerine intravitreal enjeksiyonu sonrası gelişen apoptotik aktivasyonun kantitatif olarak değerlendirilmesi (3,4).

Gereç ve Yöntem: Kırk sekiz tavşana farklı dozlarda bevacizumab (0.25, 0.625, 1.25 ve 2.5 mg) ve pegaptanib sodyum (0.15, 0.3 ve 0.6 mg) intravitreal olarak enjekte edildi. Gözler erken (14. gün, tek enjeksiyon) ve geç dönem (90. gün, tek enjeksiyon veya 3 doz aylık enjeksiyonlar sonrası) enükle edildi. Tavşan retinasında intravitreal bevacizumab ve pegaptanib sodyum enjeksiyonu sonrası zamana ve doza bağlı cevap hematoksilen ve eozin boyaması (H&E), kaspaz-3 immünohistokimyasal boyaması ve TUNEL metodu kullanılarak parafin kesitlerde histolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bevacizumab ve pegaptanib sodyum uygulanan gözlerin histolojik kesitlerinde H&E boyaması ile retinal toksite bulgusu görülmedi. TUNEL metodu ile dış retinal tabakalarda görülen nükleer DNA fragmentasyonu yüksek doz gruplarında 14. günde (1.25 mg bevacizumab grubu %55.3, 2.5 mg bevacizumab grubu %64.5 ve 0.6 mg pegaptanib sodyum grubu %48.5) ve tedavi dozu gruplarında 90. günde (3 doz aylık enjeksiyon 0.625 mg bevacizumab %49.8 ve 0.15 mg pegaptanib sodyum %44.3) belirgindi. BSS ve kontrol gruplarında TUNEL pozitif hücrelerin yüzdesi yaklaşık olarak sırasıyla %32.3 ve %21 olarak bulundu.

Yorum: İntravitreal bevacizumab ve pegaptanib sodyum enjeksiyonu tavşan fotoreseptör hücrelerinde apoptotik aktivasyonda anlamlı düzeyde artışa neden oldu. Bununla birlikte, yüksek dozlarda bevacizumab apoptotik aktivasyonu artırırken, pegaptanib sodyum doza bağlı benzer yan etkiler görülmedi.

Bu çalışma TOD 42. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Retina, apoptoz, bevacizumab, pegaptanib sodyum.

ABSTRACT

Objective: To evaluate quantitatively apoptotic activation after intravitreal injections of bevacizumab, which is an anti-VEGF humanized monoclonal antibody that binds to all biological active isoform of VEGF (1), and pegaptanib sodium, which is an anti-VEGF RNA aptamer specific to the VEGF165 isoform (2), have been used for the treatment of all types of neovascular age related macular disease (3,4), in rabbit retina.

Materials and Methods: Different doses of bevacizumab (0.25, 0.625, 1.25 and 2.5 mg) and pegaptanib sodium (0.15, 0.3 and 0.6 mg) were injected intravitreally in forty-eight rabbits. The eyes were enucleated at different times for early (day 14) and late studies as three months after a single injection or three months after three monthly injections (day 90). The time course and dose-response of photoreceptor cells in the rabbit retina after intravitreal injection of bevacizumab or pegaptanib sodium were examined by histological analysis using hematoxylin&Eosin (H&E) staining, caspase-3 and caspase-9 immunostaining and in-situ terminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated biotin-deoxyuridine triphosphate nick-end labeling of DNA fragments (TUNEL) method on paraffin sections.

Results: No sign of retinal toxicity was seen in histological sections of eyes which had received bevacizumab or pegaptanib sodium with H&E staining. Nuclear DNA fragmentation seen in outer retinal layers with TUNEL method was evident in high dose groups (55.3% in 1.25 mg and 64.5% in 2.5 mg bevacizumab, and 48.5% in 0.6 mg pegaptanib sodium) at 14 days and also in clinical dose groups (49.8% in 0.625 mg bevacizumab 3-monthly injections and 44.3% in 0.15 mg pegaptanib sodium) at 90 days. The ratio of TUNEL-positive cells in BSS and control groups were 32.3% and 21%, respectively.

Conclusion: Intravitreal injection of bevacizumab and pegaptanib sodium caused a significant increase in apoptotic activity in rabbit photoreceptor cells. However, while bevacizumab caused increasing apoptotic activity at higher doses, similar dose-dependent adverse effects were not evident for pegaptanib sodium.

Key Words: Retina, apoptosis, bevacizumab, pegaptanib sodium.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ameri H, Chader GJ, Kim JG, et al. The effects of intravitreal bevacizumab on retinal neovascular membrane and capillaries in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5708-14.
2. Ng EWM, Shima DT, Calias P, et al. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:123-32.
3. Inan UU, Avci B, Tusbeci T, et al. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1773-81.
4. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-9.

S-21

CART 55-102 Peptidinin Genel Emosyonel Aktivite Üzerine Etkileri

The Effect of CART 55-102 Peptide on the General Emotional Activity

Petek Sağınç¹, Murat Mengi², Ertan Yurdakos²¹ DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizioloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: CART peptidinin merkezi sinir sistemindeki dağılımı, genel emosyonel aktivitenin düzenlenmesinde rol oynayan ventral tegmental alan, amigdala, hipotalamus ve hipokampus gibi bölgeler ile örtüşmektedir (1,2). İntraserebroventriküler CART uygulamasının davranış üzerine etkilerini araştırmak amacıyla bugüne kadar yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olmakla beraber, ortaya çıkan sonuçlar bu maddenin anksiyojenik etkiler oluşturduğunu işaret etmektedir (3-5). Biz de çalışmamızda intraserebroventriküler CART uygulamasının genel emosyonel aktivite üzerine etkilerini klasik anksiyete testleri ve emosyonel öğrenme ve bellek modeli deney düzeneğini kullanarak araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda Wistar soyu erkek sıçanlar üç deney grubuna ayrıldı. Bunlar Kontrol (n= 9), Sham (n= 9) ve intraserebroventriküler CART 55-102 (0.5 µg) (n= 9) gruplarıdır. Deney gruplarına 24 saat ara ile sırasıyla Açık Alan Testi, Yükseltilmiş Artı Testi ve Porsolt Zorunlu Yüzme Testi paradigmaları uygulandı.

Bulgular: CART peptidi, uyguladığımız anksiyete testlerinde anksiyojenik etkiler göstermiş, emosyonel öğrenme ve bellek modeli deney düzeneğinde de öğrenilmiş çaresizliği bozmuştur.

Yorum: Anksiyete testlerinden elde ettiğimiz sonuçlar, CART peptidinin anksiyojenik etkiler oluşturduğunu ileri süren var olan literatür ile örtüşmektedir. Emosyonel öğrenme ve bellek modelinde ise, bu etkilere bağlı olarak CART peptidinin öğrenilmiş çaresizliği bozduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: CART 55-102, intraserebroventriküler enjeksiyon, eksplorasyon, anksiyete, etyoloji.

ABSTRACT

Objective: In the central nervous system, the distribution of CART peptide is in line with the distribution of the regions playing a crucial role in the regulation of the general emotional activity such as ventral tegmentum, amygdala, hypothalamus and hippocampus (1,2). In literature, works that examine the effect of intracerebroventricular intracerebroventricular CART application on the general emotional activity are few. However, they suggested that CART peptide may elicit anxiety-like behaviors (3,4,5). To examine the effect of intracerebroventricular CART 55-102 peptide on the general emotional activity we used two anxiety tests in addition to emotional learning and memory paradigm.

Materials and Methods: Our study consisted of three groups: Control (n= 9), Sham (n= 9) and intracerebroventricular CART (0.5 µg) (n= 9) groups. All groups made up of male Wistar rats were exposed in consecutive days to Open Field, Elevated Plus Maze and Porsolt Forced Swim Tests, respectively.

Results: In the parameters of anxiety tests, anxiety-like behaviors were observed. In the emotional learning and memory paradigm it was found that learned helplessness was impaired.

Conclusion: The results we obtained in both anxiety tests are in line with the literature. The fact that learned helplessness was impaired in the emotional learning and memory paradigm can be ascribed to the anxiogenic effect of CART peptide.

Key Words: CART 55-102, intracerebroventricular injection, explorative behavior, anxiety, ethology.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kuhar MJ, Adams LD, Hunter RG, Vechia SD, Smith Y. CART peptides. *Regulatory Peptides* 2000;89:1-6.
2. Kuhar MJ, Adams S, Dominguez G, Jaworski J, Balkan B. CART peptides. *Neuropeptides* 2002;36:1-8.
3. Kask A, Schiöth HB, Mutulis F, Wikberg JES, Raego L. Anorexigenic cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide intensifies fear reactions in rats. *Brain Research* 2000;857:283-5.
4. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Nagata T, Kaga T, Ueno N, et al. Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice. *Horm Metab Res* 2001;33:554-8.
5. Chaki S, Kawashima N, Suzuki Y, Shimazaki T, Okuyama S. Cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide produces anxiety-like behavior in rodents. *Eur J of Pharmacol* 2003;464:49-54.

S-22

P Maddesinin Emosyonel Aktivite Üzerine Santral ve Periferik Etkileri, Bu Etkilerde WIN-51708'in Rolü

The Central and Peripheral Effects of Substance P on Emotional Activity and The Role of WIN-51708

Murat Mengi¹, Petek Sağınç², Ertan Yurdakoş¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: P maddesi (substance P, SP) esas olarak G proteini aracılı Nörokinin1 (NK1) reseptörlerine, daha düşük olarak da diğer nörokinin reseptörlerine bağlanır (1,2). İnsanlarda NK1 antagonistlerinin anksiyolitik/antidepresan etkileri olduğu ileri sürülmüştür (3). Ancak daha sonra yapılan klinik çalışmalar bunu desteklememiştir (4,5). SP'nin santral ve periferik etkilerini ve bu etkilerde NK1 reseptörlerinin rolünü sıçanlar için seçici NK1 antagonisti WIN-51708 kullanarak araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 54 adet wistar soyu erkek sıçan; 1- Kontrol grup (n= 9), 2- Sham intraserebroventriküler (İCV) grup (n= 9), 3- SP intraperitoneal (İP) grup (n= 9), 4- İCV SP 10 pmol grup (n= 9), 5- İCV SP 25 pmol grup (n= 9), 6- İCV SP 25 pmol + WIN-51708 İP grup (n= 9) olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Her gruba sırasıyla açık alan testi, yükseltilmiş artı testi ve Porsolt yüzme testi uygulandı.

Bulgular: Açık alan testinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yükseltilmiş artı testinde incelenen parametreler açısından SP İP grubu, Kontrol ve Sham İCV gruplarından farklı değildi. İCV olarak verilen 10 pmol ve 25 pmol SP, diğer gruplarla kıyaslandığında anksiyete benzeri etkiler gösterdi. WIN-51708 uygulaması ise bu etkilerin çoğunu antagonize etti. Porsolt yüzme testinde Kontrol, Sham İCV ve SP İP gruplarında öğrenilmiş çaresizlik gelişirken, İCV SP 10 pmol ve İCV SP 25 pmol gruplarında öğrenilmiş çaresizlik bozulmuştur. İCV 25 pmol SP grubuna İP 20 mg/kg WIN-51708 uygulaması öğrenilmiş çaresizliğin bozulmasını büyük ölçüde engellemiştir.

Yorum: İCV SP uygulamaları lokomotor aktiviteden bağımsız olarak anksiyojenik etkiler göstermiştir ve etkilerin oluşmasında NK1 reseptörleri önemli rol almaktadır. Ancak WIN-51708 anksiyete belirtilerini tümüyle antagonize edememiştir. Bu bulgular NK1 reseptörlerinin anksiyojenik etkilerden tek başlarına sorumlu olmadığını göstermektedir. Bu nedenle SP'nin anksiyojenik etkilerinde diğer nörokinin reseptörlerinin ve/veya diğer transmitter sistemlerinin de görev aldığını düşünmekteyiz.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 862.

Anahtar Kelimeler: P maddesi, WIN-51708, anksiyete, intraserebroventriküler enjeksiyon, intraperitoneal enjeksiyon.

ABSTRACT

Objective: Substance P (SP) binds mainly to G protein coupled Neurokinin 1 (NK1) receptors and with lower affinity to other neurokinin receptors (1,2). It was suggested that NK1 antagonists have anxiolytic/antidepressant effects (3). However, clinical investigations did not support that (4,5). The aim of this study is to examine the central and peripheral effects of SP, and the role of WIN-51708.

Materials and Methods: In our study 54 Wistar male rats were divided into 6 groups: 1- Control group (n= 9), 2- Sham intracerebroventricular (ICV) group (n= 9), 3-SP Intra-peritoneal (IP) group (n= 9), 4- ICV SP 10 pmol group (n= 9), 5- ICV SP 25 pmol group (n= 9), 6- ICV SP 25 pmol + WIN-51708 IP group (n= 9). All groups were tested in the open field test, Elevated plus maze and Porsolt swimming test, respectively.

Results: In the open field test there was no significant difference between the groups. In the Elevated plus maze test there was no significant difference in SP IP group compared to those in the Control group and Sham ICV group. In the ICV groups of 10 pmol and 25 pmol compared to those in other groups, anxiety-like behaviours were seen. These effects were attenuated by the administration of WIN-51708 intraperitoneally. In the Porsolt swimming test, while the learned helplessness developed in Control, Sham ICV and SP IP groups, it was corrupted in the ICV groups of 10 pmol and 25 pmol. The application of 20 mg/kg WIN-51708 was able to block almost the whole effect of SP on the learned helplessness in the ICV group of 25 pmol SP.

Conclusion: Central applications of SP independent from the locomotor activity have anxiogenic effect which appears as a result of NK1 receptors. However, WIN-51708 did not antagonize all the effect of SP. These results suggest that other neurokinin receptors or other neurotransmitter systems play a role in the formation of anxiogenic effect of SP.

This work was supported by Research Fund of the Istanbul University. Project Number: 862.

Key Words: Substance P, WIN-51708, anxiety, intracerebroventricular injection, intraperitoneal injection.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part I: Ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides* 1997;31:537-63.
2. Saria A. The tachykinin NK1 receptor in the brain: Pharmacology and putative functions. *Eur J Pharmacol* 1999;375:51-60.
3. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998;281:1640-5.
4. Rupniak NMJ, Kramer MS. Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of Substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:485-90.
5. Kramer, M.S. Update on Substance P (NK-1 receptor) antagonists in clinical trials for depression. *Neuropeptides* 2000;34: 255.

S-23

Dikkat Süreçlerindeki Bozulmanın Diğer Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin İncelenmesi: 6 Yıllık Boylamsal Çalışma

Examination of the Effect of Impairment in Attentional Processes on Other Cognitive Domains: 6 Years Follow-up Study

Pınar Kurt¹, Görsev Yener¹, Meral Oğuz²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulma, demans öncesi, günlük yaşam aktiviteleri korunur durumdayken, bellek dışında herhangi bir bilişsel alandaki iki testte ya da iki farklı bilişsel alanla ilişkili birer testteki bozulmayı tanımlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, Wechsler Bellek Ölçeği-Gözden Geçirilmiş (WMS-R)'in alt testi olan Sayı Menzili Testi (SMT)'ndeki bozulmanın, ilerleyen yıllarda çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulmaya uzanan bir bilişsel bozukluğun habercisi olup olmadığı belirlemektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya SMT skorları yaş ve eğitim norm verilerine göre en az 1 standart sapma altında olup diğer tüm bilişsel işlevleri normal olan 28 (9 erkek, 19 kadın; yaş ortalaması 59.7 ± 9.9; 10.0 ± 4.1 eğitim ortalaması) kişi ve tüm bilişsel işlevleri normal olan 16 (5 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması 57.6 ± 8.1; eğitim ortalaması 10.1 ± 4.3) kişi olmak üzere toplam 44 kişi dahil edilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirmede WMS-R'nin Sayı Menzili ve Görsel Üretim alt testleri, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Stroop Testi ve Sözel Kategorik Acıklık Testi kullanılmıştır. Her iki grup 6.6 ± 1.1 yıl aradan sonra aynı nöropsikolojik test bataryası ile tekrar değerlendirilmiştir.

Bulgular: İzlem değerlendirmesinde bozuk sayı menzili grubunun, normal sayı menzili grubuyla karşılaştırıldığında en yüksek öğrenme (p= 0.001), öğrenme puanı (p= 0.02) ve sözel kategorik acıklık (p= 0.011) test skorlarında belirgin düzeyde düşüş gösterdikleri gözlenmiştir.

Yorum: SMT skorlarındaki bozulma, ilerleyen yıllarda daha yaygın bir bilişsel bozulmanın habercisidir. Ayrıca SMT, öznel bellek yankınması olan bireylerin, çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulmaya dönüşümünde önemli bir ara basamak gibi gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulma, sayı menzili testi, nöropsikolojik değerlendirme, sözel bellek, sözel kategorik acıklık.

ABSTRACT

Objective: Mild cognitive impairment multiple cognitive domain type (MCI MCDT) is defined as impairment in at least 1 cognitive domain other than memory, or abnormal results in one test of at least 2 separate domains without sufficient severity or loss of activities of daily living (ADLs) to constitute dementia. The aim of this study is to assess whether impaired Digit Span (DS) subtest of Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), can be alerting for wider decline in other cognitive domains to constitute mild cognitive impairment multiple cognitive domain type in incoming years.

Patients and Methods: We evaluated twenty-eight subjects (9 men and 19 women; mean age 59.7 ± 9.9 with a range of 37 -77 years, mean education 10.0 ± 4.1 with a range of 5 -15 years) with impaired attention in which DS scores were one standard deviation below of age and education specific standards but preserved memory and executive functions and sixteen subjects (5 men, 11 women, mean age 57.6 ± 8.1 with a range of 44 -69 years, mean education 10.1 ± 4.3 with a range of 5 -15 years) with intact cognitive function in all domains. The neuropsychological evaluation included DS, visual reproduction and associate learning subscales of WMS-R, Verbal Memory Processes Test (SBST), Stroop Test and Category Fluency Test. Both groups were reassessed after 6.6 ± 1.1 years with the same neuropsychological test battery. Wilcoxon test was used to compare re-evaluation of neuropsychological measures in both groups.

Results: In longitudinal assessment, compared to normal DS group, impaired DS group showed significant decreased scores of the highest verbal learning ($p= 0.001$), verbal total learning ($p= 0.02$) and animal list of category verbal fluency ($p= 0.011$).

Conclusion: Impaired DS scores can predict wider cognitive decline in upcoming years. Also DS seems to be an important immediate step for persons with subjective memory complaint (SMC) converting to mild cognitive impairment multiple cognitive domain type.

Key Words: Mild cognitive impairment multiple cognitive domain type, digit span test, neuropsychological assessment, verbal memory, category verbal fluency.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, et al. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994;44:1427-32.
2. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg J, Sweet RA, Gach HM, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2007;64:416-20.
3. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, et al. The course of cognitive impairment in pre-clinical Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2000;57:839-44.
4. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.

S-24

Anesteziye Sedasyon Düzeyinin Elektroensefalogramın İlimti Boyutu ile Kestirimi

Estimation of the Sedation Level During Anaesthesia by Computing the Correlation Dimension of the Electroencephalogram

Bora Cebeci¹, Zübeyir Bayraktaroğlu², Ezgi Tuna², İtir Kaşıkçı³, Tamer Ölmez⁴, Tamer Demiralp¹

¹ İstanbul Kültür Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Elektronik Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Teknik Üniversitesi, Elektronik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Elektroensefalografi (EEG) kayıtlarından yararlanılarak anestezi derinliğinin güvenilir ve noninvaziv bir şekilde izlenebilmesini (1,2) sağlayacak bir kestirim yöntemi incelenmiştir. Anestezi derinliği kestirimi için seçilen bu yöntem, beyin sinyalleri gibi doğrusal olmayan sistemlerin karmaşıklık derecesini gösterebilen ilinti boyutu analizidir. Anestetiklerin beyin aktivitesinde yaptığı etki EEG ile kaydedilen beyin sinyallerinin karmaşıklık derecesinde değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişimi ilinti boyutu analizi ile gözleyerek anestezi derinliği değişimi hakkında bilgi edinmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: EEG kayıtları 15 elektrot üzerinden 500 Hz örnekleme hızında jinekolojik ameliyatlardan önceki dönemde ve ameliyatlardan sırasında alınmıştır. Anesteziye sedasyonu sağlamak için sürekli bir şekilde uygulanan propofol kullanılmıştır. İlimti boyutu analizi, spontan EEG kayıtları üzerinde 1-46 Hz frekans bandında uygulanmıştır. Ayrıca, sonuçları karşılaştırmak amacıyla anestezi derinliğini izleme alanında kullanılmakta olan BIS cihazı verileri de ameliyat boyunca kaydedilmiştir. Spontan EEG kayıtlarının ilinti boyutu analizi için Grassberger-Procaccia kestirimcisi kullanılmıştır (3).

Bulgular: İlini boyutu analizi sonucunda anestetik ilacın etkisiyle EEG karmaşıklık boyutunun azaldığı ve bu etkinin frontal kanallarda daha büyük bir dinamik aralıkta değiştiği gözlemlendi. İlini boyutu değerleri uyanık durumda 4.5-5 arasında iken, uyutulmuş durumda 3.5 dolaylarında idi. Aynı zamanda EEG ilinti boyutunun değişimi ile BIS indeks değişimi arasında ortalama 0.78'lik bir korelasyon katsayısı saptandı.

Yorum: EEG kayıtları üzerinde ilinti boyutu analizinin anestetik ilaç etkisi altında beyinde meydana gelen değişimi gösterebilecek bir indeks olduğu görülmüştür. İlini boyutu kestiriminin, anestezi derinliğini izlemede kullanılacak bir sınıflandırıcı veya monitör için öznelik vektörü olarak seçilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anestezi derinliği, ilinti boyutu, sedasyon düzeyi.

ABSTRACT

Objective: An estimation method that can reliably and noninvasively monitor the depth of anaesthesia by using electroencephalography (EEG) recordings is tested (1,2). The method chosen to estimate the depth of anaesthesia is correlation dimension that can indicate the complexity degree of nonlinear signals such as EEG. The anaesthetic drugs induce changes on the complexity level of the EEG signal. We tried to measure the level of the depth of anaesthesia by observing correlation dimension analysis of this complexity change.

Materials and Methods: EEG was recorded from 15 electrodes with a sampling rate of 500 Hz, during the pre-op period and throughout the gynaecologic operations. Continuous propofol injection was used for sedation. Correlation dimension analysis was performed on the 1-46 Hz frequency band of the EEG recordings. Additionally, BIS index values of a commercial device used to monitor the depth of anaesthesia were also recorded throughout the operations for comparison. The Grassberger-Procaccia estimator (3) was used for the correlation dimension analysis of the spontaneous EEG recordings.

Results: The results of the correlation dimension analysis showed that the complexity dimension of EEG decreased with the effect of the anaesthetics and that this change had a larger dynamic range in frontal channels. Correlation dimension values were changing between 4.5 and 5 in the awake state and were around 3.5 in the sedative state. A correlation coefficient of 0.78 was obtained between the correlation dimension values and the BIS indices.

Conclusion: The correlation dimension analysis of the EEG recordings may be used as an index of the alterations of the brain activity level under the effects of anaesthetic drugs. It was shown that the correlation dimension can be chosen as a feature vector for a classifier or a monitor to measure the depth of anaesthesia.

Key Words: Depth of anaesthesia, correlation dimension, sedation level.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jameson LC, Sloan TB. Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2006;20:445-72.
2. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MMRF. Depth of anaesthesia monitoring: What's available, what's validated and what's next?, *Br J Anaesth* 2006;97:85-94.
3. Grassberger P, Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D* 1983;9:189-208.

S-25

İki Absans Epilepsi Sıçan Modelinde Diken ve Dalga Deşarjlarının Karşılaştırmalı Analizi

A Comparative Analysis of Spike and Wave Discharges of Two Rat Models of Absence Epilepsy

Özlem Akman¹, Tamer Demiralp², Rezzan Aker³, Nurbay Ates¹, Filiz Onat³

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: WAG/Rij ve GAERS ırkı sıçanlar, EEG'de çift taraflı senkronize diken ve dalga (DDD) deşarjlarla karakterize, genetik absans epilepsi modelleridir (1,2). Her iki model birbirinden bağımsız türemiş olduğundan nöbetlerden sorumlu olan mekanizmaların farklılık göstermesi olası gözükmemektedir (3). Bu iki ırkın EEG özelliklerinin derinlemesine karşılaştırılması, özellikle de her iki ırk arasında moleküler farklılıklar tespit edildiğinde, DDD'lerin oluşumu ve modülasyonunda rol alan mekanizmaların anlaşılmasında önemli rol oynayacaktır. Bu nedenle, her iki modelde gözlenen DDD'lerin frekans ve dalga-formlarının tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: WAG/Rij ve GAERS sıçanlarda kortikal yüzeyden EEG kayıtları alınmıştır. Her denekten seçilen 30 adet DDD'den 2 saniyelik bölümler seçilerek güç spektrumu hesaplanmış ve DDD frekansı ve morfolojisi analiz edilmiştir.

Bulgular: DDD'lerin güç spektrumu, diken ve dalga paterninin yinelenme frekansı ve bunun katları olan harmonik tepelerini içermektedir. WAG/Rij grubunda tüm tepe frekansları GAERS grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına karşın, spektrumun toplam gücü düşük bulunmuştur. Ayrıca, GAERS grubunda harmoniklerin gücünün temel frekans gücüne oranı WAG/Rij'lara göre yüksek bulunmuştur. Spektral alandaki bu bulgu, GAERS DDD'lerinde daha keskin "diken"e ve daha geniş "geç pozitif dalga"ya karşılık gelmekteyken her iki grup arasında "dalga" komponenti açısından ciddi bir farklılık gözlenmemiştir.

Yorum: GAERS ve WAG/Rij grupları arasında DDD'lerin dalga-formu karakterleri ve dinamiği önemli derecede farklılık göstermektedir. Bu bulgu, her iki modelde gerçekleştirilecek olan moleküler ve farmakolojik bilgilerin ışığında tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: WAG/Rij, GAERS, diken ve dalga deşarj, spektral analiz, dalga formu.

ABSTRACT

Objective: The inbred WAG/Rij and GAERS rats are well-validated genetic animal models of the absence epilepsy, which is characterized by bilaterally synchronous spike-and-wave discharges (SWDs) in the EEG (1,2). Because both models were bred independently, slightly different molecular mechanisms seem to be responsible for the seizures (3). An in-depth comparison of the EEG patterns of both strains could help to understand the generation and/or modulation mechanisms of SWDs, whenever such molecular differences between both strains are revealed. Therefore, present study aims to characterize the waveforms and frequencies of SWDs of both strains.

Materials and Methods: EEGs were recorded at the cortical surface of GAERS and WAG/Rij rats. The SWD frequency and morphology were analyzed by computing the average power spectra of the 2 s segments from each of the 30 SWDs of each subject.

Results: The power spectra of the SWDs consisted of a peak at the repetition frequency (base frequency) of spike and wave pattern and further peaks at the harmonic frequencies. While the frequencies of all peaks were significantly higher for the WAG/Rij group, the total power of the spectrum was significantly lower compared with the GAERS rats. Additionally, the ratio of the power at the harmonics to that at the base frequency was significantly higher in GAERS compared with WAG/Rij rats. This finding in the spectral domain corresponded to a sharper spike and larger late positive transient in the SWDs of GAERS, while the wave component was similar in both groups.

Conclusion: The waveform characters and dynamics of the SWDs were significantly different in the GAERS and WAG/Rij rats. This finding will be discussed in the light of the pharmacological and molecular studies carried out on both rat strains.

Key Words: WAG/Rij, GAERS, spike and wave discharges, spectral analyzes, waveform.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *J Neural Trans* 1992;35(Suppl):37-69.
2. Coenen AM, van Luijtelaar EL. Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet* 2003;33:635-55.
3. Gauguier D, van Luijtelaar G, Bihoreau MT, Wilder SP, Godfrey RF, Vossen J, et al. Chromosomal mapping of genetic loci controlling absence epilepsy phenotypes in the WAG/Rij rat. *Epilepsia* 2004;45:908-15.

S-26

Olaya İlişkin Potansiyeller ve Salınımlarla Emin Olma Derecesinin Tespiti

Detection of Subjective Uncertainty Using Event-Related Potentials and Oscillations

Aslıhan Selimbeyoğlu¹, Özge Yılmaz¹, İtir Kaşıkçı¹, Tamer Demiralp²

¹ İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Karar verme ve eylem monitörizasyonu süreçlerine ilişkin elektrofizyolojik sinyaller elektroensefalografi (EEG) ile ölçülebilmektedir. Bu sinyaller, çoğunlukla kişinin hata yaptığı veya hata geribildirimi aldığı durumlarla doğru yanıt verdiği durumların karşılaştırılmasıyla elde edilir (1,2). Ödev yapılırken kişinin kararıyla ilgili öznel değerlendirmesini araştıran çalışmalara ise pek rastlanmamaktadır. Bu çalışmada bilişsel bir paradigmayla belirlenen kendinden emin olma derecesinin zaman ve zaman-frekans alanında yapılan ölçümler ile ayırt edilip edilemeyeceği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eriksen flanker ve oddball deneylerinden elde edilen veriler, kişinin yanıtıyla ilgili değerlendirmesine göre, doğru-emin (doğru yanıtlanmış ve doğruluğundan emin olunan denemeler), emin-değil (doğru ya da yanlışlığından emin olunmayan denemeler) ve yanlış-emin ("yanlış yaptım" değerlendirmesinin yapıldığı yanlış yanıtlanmış denemeler) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Her üç koşula ilişkin olaya ilişkin potansiyel (OİP) ve salınımlar (OİS) incelenmiştir. OİS'lerin analizi için dalgacık dönüşümü yöntemi (3) kullanılmıştır. Zaman alanındaki analizlerde uyararı izleyen P3 potansiyeli ve yanıtı izleyen hataya ilişkin negativite (HiN) ve hataya ilişkin pozitifitenin (Pe) yanı sıra yanıt sonrası 100-200 ms arasındaki ortalama genlik ölçülmüştür. Ayrıca, uyararı ve yanıtla ilişkili OİS'ler de uyarılmış (uyararı veya yanıtla faz kilitlemesi gösteren salınımlar) ve toplam aktivite (uyararı veya yanıtla faz kilitlemesi gösteren ve göstermeyen aktivitelerin toplamı) olmak üzere iki şekilde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Uyararı ve yanıtı takip eden dönemde kişinin emin olma seviyelerini birbirinden ayırabilen çeşitli OİP ve OİS parametreleri elde edilmiştir. Bunların arasından uyararı izleyen P3 genliği, uyararı izleyen toplam delta aktivitesi ve yanıtı izleyen toplam teta aktivitesi "emin-değil" koşulunda diğer iki koşuldan daha düşük genlikli olarak bulunmuştur.

Yorum: Kişinin kendinden olma seviyelerinin elektrofizyolojik sinyallerle ayırt edilebildiği gösterilmiştir. Özellikle emin olmama durumuna ilişkin bugüne kadar yeterince incelenmemiş bu OİP ve OİS bulguları, hem yanıtla dair farkındalığın azaldığı, hem de kişinin eyleme dair sağlıklı bir değerlendirme yapamadığı bir belirsizlik durumuna işaret etmektedir ve ileride insan-bilgisayar etkileşimini sağlamak üzere tasarlanacak arayüzlerde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Karar verme, eylem monitörizasyonu, olaya ilişkin potansiyel, olaya ilişkin salınım, hataya ilişkin negativite.

ABSTRACT

Objective: Measurement of electrophysiological signals related to decision making and action monitoring is possible via electroencephalography (EEG). These signals are mostly elicited by comparing the hit trials with false trials or trials in which the subject receives negative feedback (1,2). However, there are only few studies about the subjects' own evaluation related to the already taken decision. In this project, we investigated whether it is possible to discriminate the subjective confidence level during a cognitive paradigm by measurements on the time and time-frequency plane than by using peak amplitudes in the time domain.

Materials and Methods: The data acquired during Eriksen flanker task and oddball paradigm are divided into three groups as certain-hit (hit trials about which subject was sure about the accuracy of his/her response), uncertain (trials in which the subject was uncertain about the accuracy of the response) and certain-error (accurately reported false decisions) according to the assessment of the subject. Event-related potentials (ERP) and oscillations (ERO) are investigated for all three conditions. Wavelet transformation (WT) (3) is used for the analysis of EROs. In time domain analyses, stimulus-locked P3 potential and response-locked error-related negativity (ERN), error-related positivity (Pe) and mean amplitude of 100-200 ms time window are measured. In addition, stimulus and response related EROs are assessed as evoked (oscillations phase locked to stimulus or response) and total (sum of activities phase locked or non-phase locked to stimulus or response) activities.

Results: Several stimulus and response related ERP and ERO parameters are obtained that can discriminate the level of the confidence of the subject on the correctness of his/her response. Among these, stimulus-locked P3, total delta activity following the stimulus and total theta activity induced by the response had smaller amplitudes in "uncertain" condition than the other two conditions.

Conclusion: It has been shown that subjective uncertainty levels can be discriminated by electrophysiological signals. Especially the ERP and ERO results related to "uncertain" condition, which have not been investigated sufficiently in the literature, point to the uncertainty condition during which the subject's awareness of the response diminishes and the judgment about the action cannot be assessed reliably, hence may be used for the human-computer interfaces in the future.

Key Words: Decision making, action monitoring, event-related potential, event-related oscillation, error-related negativity.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters on the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics* 1974;16:143-9.
2. Cohen MX, Elger CE, Ranganath C. Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. *Neuroimage* 2007;35:968-78.
3. Samar VJ, Bopardikar A, Rao R, Swartz K. Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: A conceptual tutorial. *Brain Lang* 1999;66:7-60.

DeneySEL Organik Fosfor Zehirlenmesi Sonucu Gelişen Polinöropatideki Elektrofizyolojik ve Davranışsal Değişiklikler ile Antioksidan Tedavinin Koruyucu Etkisi: Ön Çalışma

Electrophysiological and Behavioral Changes Following Polyneuropathy Induced by Organophosphate Poisoning, and Protection by Antioxidant Therapy in the Rat: A Preliminary Study

İlkin Çankayalı¹, Özden Boyacılar¹, Oytun Erbaş², Gonca Mola²,
Y. Hakan Doğan², Özlem A. Yılmaz², Ali Reşat Moral¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Türkiye ve dünyada, tarım ve endüstride yaygın olarak kullanılan organik fosforlu (OF) bileşiklerden özellikle, **2,2-Diklorovinil Dimetil Fosfat (2,2-DDVP)**, asetilkolinesteraz enzimini ketleyerek, nörolojik sorunlara, hatta ölüme yol açmaktadır. Bu ön çalışmada, sıçanda, sublatal dozdaki 2,2-DDVP ile kronik zehirlenme ve geç nöropati oluşturmayı, bu sürece, antioksidan N-Asetil Sisteinin (N-AS) etkilerini, elektrofizyoloji (EMG) ve motor performans (MP) değerlendirmesi ile irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulunun onayı ile 4'er adet erişkin Wistar erkek sıçan, iki gruba ayrıldı. Beden ağırlıkları ve eğimli tabladaki (ET) MP'leri ölçüldükten sonra, ip Ketamine + Xylazine anestezisi altında, sağ siyatik sinir, traşlanmış deri üzerinden BIOPAC HSTM01 yüzeysel uyarı elektrotları ile (10 V, 0.1 ms, 1 Hz) uyarıldı, gastroknemiyüs-soleüs kaslarından bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP), BIOPAC MP 35 Sistemi ile yazdırıldı. Hepsine, 21 gün, 5 mg/kg/gün 2,2-DDVP, sc ve yalnızca ikinci gruptaki 4 sıçana, 150 mg/kg/gün N-AS, sc uygulandı. Yirmi üçüncü gündeki EMG kayıtları (BIOPAC BSL Proversion 3.6.7 programı ile saptanan latans) ve ET skorları, t-test kullanılarak başlangıç değerleri (BD) ile karşılaştırıldı.

Bulgular:

1. ET'deki MP: BD ($83.3^\circ \pm 2.88^\circ$) ile 2,2-DDVP uygulaması ($75^\circ \pm 5^\circ$) arasında anlamlı ($p=0.03$) fark saptandı. BD ile 2,2-DDVP + N-AS uygulaması ($78.75^\circ \pm 2.5^\circ$) arasında anlamlılık yoktu.

2. BKAP ilk bileşenindeki süre (latans): BD ($0.569\text{ms} \pm 0.057\text{ms}$) ile 2,2-DDVP uygulaması ($0.65\text{ms} \pm 0.01\text{ms}$) arasında ($p=0.01$) ve 2,2-DDVP uygulaması ile 2,2-DDVP + N-AS uygulaması ($0.57\text{ms} \pm 0.03\text{ms}$) arasında ($p=0.03$) anlamlılık saptandı. BD ile N-AS uygulaması arasında anlamlılık bulunamadı.

Yorum: Modelimiz işlemiş, 2,2-DDVP, MP ve KBAP latans süresine yansıyan kronik nöropati oluşturmuş ve N-AS güçlü biçimde koruyucu olmuştur. Çalışmamız, kontrol grubu eklenerek, her gruptaki "n" artırılarak, atrofi ölçülerek, elektrofizyolojik veriler daha ayrıntılı irdelenerek, parametreler uzun erimde de izlenerek, histopatolojik yordama ile ve ANOVA vd. istatistiksel değerlendirmelerle sürdürülecektir.

EÜ BAP 2005-ZAUM (Zehir Araştırma ve Uygulama Merkezi)-001

Anahtar Kelimeler: 2,2-DDVP, kronik organofosfat zehirlenmesi, polinöropati, N-asetil sistein, antioksidan, bileşik kas aksiyon potansiyelleri, latans, eğimli tabla.

ABSTRACT

Objective: Various organic phosphate (OP) compounds, especially, **2,2-Dichlorovinyl Dimethyl Phosphate (2,2-DDPV)** are used in agriculture and industry abundantly in Turkey and elsewhere in the world. 2,2-DDPV inhibits acetylcholinesterase, resulting in various neurological deficits and sometimes death. We aimed to simulate chronic intoxication and late onset polyneuropathy with 2,2-DDVP, and investigate the effect of N-Acetyl Systeine (N-AS) by electrophysiological (EMG) and motor performance (MP) assessments.

Materials and Methods: With Faculty of Medicine, University of Ege Animal Ethics Committee's approval, 8 adult male Wistar rats were assessed on inclined plane (IP). All were anaesthetized with Ketamin + Xylazine, their right sciatic nerve was stimulated (10 V, 0.1 ms, 1 Hz with BIOPAC HSTM01 surface electrodes), and their compound muscle action potentials (CMAP) were recorded (BIOPAC MP 35 System) from their ipsilateral gastrocnemius-soleus muscles. All were treated with 5 mg/kg/day 2,2-DDVP, sc, for 21 days. 4 randomly chosen rats were additionally treated with 150 mg/kg/day N-AS, sc, also. IP assessments and electrophysiology (BIOPAC BSL Proversion 3.6.7 Program) were performed on the 23rd day. All data were compared with their respective initial values (IV) using t-test.

Results:

1. MP on IP: Significant ($p= 0.03$) difference between the IV ($83.3^\circ \pm 2.88^\circ$) and the 23rd day ($75^\circ \pm 5^\circ$) scores of the 2,2-DDVP treated rats; no significant difference between the IV and the 23rd day ($78.75^\circ \pm 2.5^\circ$) scores of the 2,2-DDVP + N-AS treated rats.

2. The latency of the first component of the CMAPs: Significant ($p= 0.01$) difference between the IV ($0.569 \text{ ms} \pm 0.057 \text{ ms}$) and the 23rd day values ($0.65 \text{ ms} \pm 0.01 \text{ ms}$) of the 2,2-DDVP group; significant ($p= 0.03$) difference between the 23rd day recordings of the 2,2-DDVP and the 2,2-DDVP + N-AS ($0.57 \text{ ms} \pm 0.03 \text{ ms}$) rats; no significant difference between the IV and 23rd day recordings of the N-AS treated rats.

Conclusion: Our model has worked, 2,2-DDVP has induced neuropathy reflecting in MP and the latency duration of the CMAPs, and N-AS has been profoundly protective. We will proceed with adding a control group, increasing the "n"s, measuring atrophy, elaborations in electrophysiological evaluations, a longer time course follow up, including histopathology, and advanced statistical evaluations.

EU SRP 2005-CfPR (Center for Poison Research)-001.

Key Words: 2,2-DDVP, chronic organophosphate poisoning, polyneuropathy, N-acetyl sistein, antioxidant, compound muscle action potentials, latency, inclined plane.

S-28**Kronik Stresin Hipokampus CA3 Bölgesi Öz-İlişkili Bellek Üzerindeki Etkilerinin Modellenmesi**

A Computational Model of the Effects of Chronic Stress on Auto-Associative Memory in Hippocampus CA3 Region

Gökçen Yıldız¹, Taha Bilge², Melisa Akan²

¹ Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² Boğaziçi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, uzun süreli stresin, HPA eksenini disregülasyonu yoluyla, hipokampus CA3 bölgesinde öz-ilişkili bellek üzerindeki etkilerini inceleyen bir model geliştirildi.

Gereç ve Yöntem: Hayvan çalışmaları, uzun süreli stres sonucu yükselen glukokortikoid etkisinin sıçanların CA3 bölgesindeki nöronların apikal dendritlerinde geri dönüşsüz atrofiye ve uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) bozukluğuna yol açtığını göstermiştir (1,2). Stresin HPA eksenindeki diğer bir limbik yapı olan amigdala üzerindeki etkileri ise ters yöndedir; bulgular, depresye bireylerde taban amigdala aktivitesinin ve hacminin arttığı yönündedir (3,4). Bu bilgiler ışığında, hipokampus CA3 bölgesi modelimizde stresin etkileri:

1. Uyarıcı sinapslar arasındaki iletişimde gecikme zamanı,

2. Artan amigdala aktivitesinden kaynaklanan inhibisyon değeri olarak belirlendi. Öz-ilişkili CA3 ağı 16 x 16'lık matris şeklinde 256 adet yinelenen kollateral Hebb sinapsından ve amigdala yoluyla gelen bir adet inhibitör sinapstan oluşturuldu. Ağ, yüz şeklindeki örüntüleri tanıması için eğitildi. Öz yinelenmeli bellek, şekillerin sadece bir parçası girdi olarak verilerek örüntü tamamlama testine sokuldu.

Yorum: Amigdaladan geldiği varsayılan inhibisyon ve uyarıcı sinapslar arasındaki iletimin gecikme zamanı arttıkça ağın örüntüyü başarıyla tamamlama yüzdesinin düştüğü gözlemlendi. İnhibisyon kuvvetine bakılmaksızın, 15 ms'yi aşan gecikmelerde belleğin işlevini yitirdiği görüldü. İlerleyen çalışmalarda, bu model uzun süreli stresin hipokampal nörogenез üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurularak geliştirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hipokampus, öz-ilişkili bellek, stres, modelleme.

ABSTRACT

We have implemented a computational model of CA3 region of the hippocampus to simulate the auto-associative memory impairment caused by chronic stress through HPA axis dysregulation. Animal studies have shown that chronic stress or corticosterone injection produced irreversible atrophy of the apical dendrites of CA3 pyramidal neurons (1). Beside morphological modulations, chronic stress also disturbs molecular mechanisms of long-term potentiation (LTP) in hippocampus (reviewed in 2). In addition to hippocampus, the other limbic structure involved in HPA axis is the amygdala. The effect of stress on amygdala is just the opposite of the hippocampus; neuroimaging studies have found both increased baseline activity in the amygdala and a greater amygdala volume in dep-

ressed compared to nondepressed individuals (3,4). In our model, pathologies stated above that are caused by prolonged stress, that are, the dendritic atrophy and disturbed synaptic plasticity, will be represented by the increase in transmission delay between neurons of the CA3 region. The increased amygdala activity, in turn, is represented by increased inhibitory input to CA3 region. Our auto-associative CA3 network incorporates 256 excitatory recurrent Hebb's synapses in a 16 x 16 array plus one interneuron representing the inhibition by amygdala. The network has been trained to recognize face patterns. We tested the auto-associative memory function with incomplete patterns, and we expected our model to perform the pattern completion function. The pattern completion performance was negatively affected by the increase of the inhibition by amygdala. As the inhibition increased we observed an exponential decay in the completion performance. The increase in information delay due to dendrital atrophy had even more severe consequences on the memory performance. We observed a shutting off of the auto-associative memory for time delays longer than 15 ms. In further studies, our dynamic model will be improved to include the effects of stress on hippocampal neurogenesis.

Key Words: Hippocampus, auto-associative memory, stress, modeling.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. McEwen B. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biological Psychiatry* 2000;48:721-31.
2. Pittenger C, Duman R. Stress Depression, and neuroplasticity: A Convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88-109
3. Drevets W, Bogers W, Raichle M. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology* 2002;12:527-44.
4. Frodl T, et al. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological Psychiatry* 2003;53:338-44.

S-29

İnsanlarda İşitsel P3a Yanıt Genliğini Hedef-Yeni Uyarın İntervalleri Modüle Eder

Target-Novel Stimulus Intervals Modulate Auditory P3a Response Amplitude in Humans

Tolgay Ergenoğlu, Berrin Maraşlıgil, Hüseyin Beydağı

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İçel, Türkiye

ÖZET

Amaç: Yeni veya beklenmedik uyarınlar dikkati istem dışı olarak üzerlerine çekerek bir oryantasyon yanıtı oluşturur (1). Yenilik paradigması; klasik bir oddball paradigmasındaki sık gelen standart ve nadir gelen hedef uyarınlar arasında beklenmedik, sürekli değişen ve nadir gelen hedef olmayan yeni uyarınların eklenmesiyle oluşturulmuş bir deneysel tasarımdır (2). Yenilik paradigması sırasında elde edilen tipik olaya ilişkin potansiyel (OİP) bileşeni hedef olmayan yeni uyarınlar karşı ortaya çıkan bir N2-P3a kompleksidir (3). P3a yanıtı, P3b'ye göre daha frontal yayılımlıdır ve frontal lobun işlevini yansıttığı düşünülür (4). Frontal lobun aktivitesinin yanı sıra, yeniliği yansıtan OİP süreçleriyle ilişkili olan hipokampus ve anterior singulat bölge de P3a'yı oluşturan nöronal yapılar arasında yer almaktadır (5). Bu çalışmada, hedef-yeni uyarın interval değişikliklerinin işitsel P3a yanıtı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 14 sağlıklı gönüllü (yaşları 19 ile 24 arasında değişen) katıldı. OİP'ler; işitsel yenilik paradigması kullanılarak, 30 elektrot bölgesinden (10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre) kaydedildi. Kullanılan işitsel yenilik paradigmasındaki hedef ile yeni uyarınlar arasındaki intervaller rastlantısal bir sırayla 4, 6, 10, 14 s olarak değişiyordu. Her bir interval grubunda, yeni uyarınlar yanıt olarak elde edilen EEG dilimlerinin ayrı ayrı ortalamaları alındı. N2 ve P3a yanıtlarının genlik ve latansları ölçüldü ve ardından tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi.

Bulgular: İstatistiksel analizler, tepeden-tepeye P3a genliklerinin, hedef-yeni uyarın intervalleri daha kısa olan ERP dilimlerinde anlamlı olarak daha büyük olduğunu gösterdi ($p < 0.001$). Hedef-yeni uyarın intervalleri ile tepeden-tepeye P3a genliklerinin önden-arkaya topografik dağılımı arasındaki etkileşim de anlamlıydı ($p < 0.001$).

Yorum: Sonuçlarımız işitsel P3a genliğini hedef-yeni uyarın intervallerinin modüle ettiğini göstermektedir. Bu bağlamda; yenilik P3a analizlerinin hedef-yeni uyarın intervalleri göz önüne alınarak yapılması, OİP bulgularına daha fazla özgüllük kazandırabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Olaya ilişkin potansiyeller, yenilik, N2, P3a.

ABSTRACT

Objective: Novel or unexpected stimuli induce the involuntary capture of attention and evoke an orienting response (1). The novelty paradigm is a modification of classical oddball task in which unexpected, ever-changing and, infrequent novel non-target stimu-

li are inserted into the sequence of infrequent target and frequent standard stimuli (2). The typical event related potential (ERP) component is a N2-P3a complex occurring in response to novel non-targets during the novelty paradigm (3). The P3a response is more frontally distributed compared to P3b; it is thought to reflect frontal lobe function (4). Frontal lobe activity is not the only neural source for generation of P3a; hippocampal formation as well as anterior cingulate is associated with ERP processing of novelty (5). The aim of this study is to investigate the effects of target-novel interval changes on the auditory P3a response.

Materials and Methods: Fourteen healthy volunteers (ages between 19 and 24 years) participated in the study. ERPs were recorded with 30 electrodes (10/20 system) using an auditory novelty paradigm. Between target and novel stimuli intervals were randomly changed at 4, 6, 10, and 14 s. Obtained EEG trials from the responses to novel stimuli were separately averaged in each interval group. The amplitude and latency of N2 and P3a responses were measured and then analyzed by repeated measures analyses of variance (ANOVA).

Results: Statistical analyses indicate that the peak-to-peak amplitudes of P3a were significantly bigger in the ERP trials with shorter target-novel intervals ($p < 0.001$). Also, interaction of the target-novel intervals and antero-posterior distribution of the peak-to-peak P3a amplitudes was significant ($p < 0.001$).

Conclusion: Our results suggest that the target-novel intervals modulate auditory P3a amplitude. Therefore, the analysis of novelty P3a in conjunction with target-novel intervals can introduce further specificity to the ERP findings.

Key Words: Event related potentials, novelty, N2, P3a.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: An event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav R* 2001;25:355-73.
2. Polich J. Theoretical overview of P3a and P3b. In: Polich J (ed). *Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI Findings*. New York: Kluwer Academic Publishers, 2003:83-98.
3. Ergenoğlu T, Uslu A, Ergen M, Reşitoğlu B, Beydağı H, Demiralp T. Olaya ilişkin potansiyellerin N2 dalgası uyarıların yeniliğini yansıtmaktadır. *Erciyes Tıp Dergisi* 2006;28:49-56.
4. Knight RT, Grabowecy M, Scabini D. Role of human prefrontal cortex in attention control. *Adv Neurol* 1995;66:21-34.
5. Knight R. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 1996;383:256-9.

S-30

Sağlık Epileptik Hastaların EEG Sinyallerinin Doğrusalsızlık Analizlerinin Lateralizasyon ile İlişkisi

Relationship Between Nonlinear Analyses of the Epileptic EEG Signals Recorded From Right-Handed Patients and Cerebral Lateralization

Necip Kutlu¹, Tamer Zeren², Hikmet Yılmaz³, Mahmut Akıllı⁴, G. Çiğdem Yalçın⁴, Ayberk Yılmaz⁵, K. Gediz Akdeniz⁵

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵ İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Sağlıklı-solaklık serebral lateralizasyonu gösterdiğinden beynimiz fizyolojik ve anatomik olarak asimettir. Bu nedenle güncel araştırmalarda fizyolojik ve fizyopatolojik işlevler beyin asimetrisi ile ilişkilendirilmiştir (1). Fizyolojik sistemlerin doğrusalsızlık analizlerinin bu sistemlerin normal ve patolojik durumları hakkında bilgi verebileceği anlaşılmıştır (2). Epileptik EEG sinyalleri üzerinde yapılan analiz ve karşılaştırmalar sonucunda, hem normal hem de epileptik EEG eğrilerinin kaotik özellikler gösterebildikleri saptanmış, ancak sağlıklı bireylere ait EEG eğrilerinin, epileptik hastalara göre daha kaotik olduğu görülmüştür (3). Bu sonuç epilepsi sürecinde beynin elektriksel aktivite varyasyonlarında bir azalma olabileceğini ortaya koymuş ve bu durumun da tanıyı destekleyen bir ölçüt olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Hastalar ve Yöntem: Bu sunumda epileptik nöbet geçiren ve geçirmeyen sağlık hastalara ait sol frontopoler-sol alt frontal (FP1-F7) ve sağ frontopoler-sağ alt frontal (FP2-F8) kanallarından alınan EEG sinyallerinin Lyapunov üsteline bağlı doğrusalsızlık dereceleri incelenmiştir.

Bulgular: Her kanal için epileptik nöbet geçirmeyen hastanın EEG sinyallerinin belli aralıklarda hesaplanan en büyük pozitif Lyapunov (L1) üstelinin, nöbet geçiren hastaninkine göre daha büyük olduğu görülmüştür.

Yorum: Her ikisi de sağlıklı olan bu iki hastanın FP1-F7 EEG sinyallerindeki kaotik farklılığının, bu hastaların FP2-F8 kanallarından alınan EEG sinyallerinin kaotik farklılığından daha büyük olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Serebral lateralizasyon, epilepsi, doğrusalsızlık analizi, el tercihi.

ABSTRACT

Objective: Since the hand preference represents cerebral lateralization, the brain is physiologically and anatomically asymmetric. The current research on physiological and pathophysiological functions is associated with brain asymmetry (1). The nonlinear analysis can also provide the normal and pathological structure of the physiological systems (2). Recently it has been shown that the both normal and epileptic EEG signals had chaotic dynamics. Properly, the normal EEG signals are strongly chaotic than epileptic EEG signals (3). This result is considered as there is a variability loss in the brain's electrical activity with the epilepsy and may support the diagnosis of disease.

Patients and Methods: In this presentation, the Lyapunov exponents of the left frontopolar-the left inferior frontal (FP1-F7) and right frontal-right inferior frontopolar (FP2-F8) channels of the EEG signals recorded from both right-handed patients with the epileptic seizure and seizure-free interval were investigated.

Results: It has been seen that the first positive Lyapunov exponents (L1) of patient with seizure-free interval were greater than patient with epileptic seizure for the all channels.

Conclusion: Both of the two-handed patients in the chaotic diversity of FP1-F7 of the EEG signal, of these patients received FP2-F8-channel EEG signals were observed to be larger than the chaotic diversity.

Key Words: Cerebral lateralization, epilepsy, nonlinear analyses, hand preference.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Annett M. Predicting combinations of left and right asymmetries. *Cortex* 2000;36:485-505.
2. Otero-Siliceo E, Arriada-Mendicoa N. Is it healthy to be chaotic? *Med Hypotheses* 2003;60:233-6.
3. Sakkalis V, Tsiaras V, Michalopoulos K, Zervakis M. Assessment of neural dynamic coupling and causal interactions between independent EEG components from cognitive tasks using linear and nonlinear methods. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008:3767-70.

S-31

Absans Epilepside Sitokinlerin Rolü

Role of Cytokines in Absence Epilepsy

**Demet Akın¹, Teresa Ravizza², Rezzan Aker³, Medine Gülcebi³, Sema Ketenci³,
Annamaria Vezzani², Filiz Onat³**

¹ İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Mario Negri Pharmacology Institute

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: IL-1 β , TNF- α gibi sitokinler ve diğer inflamatuvar mediyatörler nöbet sırasında beyinde hızla artar. Ayrıca intraserebral IL-1 β uygulaması prokonvülzan etki oluştururken, endojen IL-1 reseptör antagonisinin (IL-1Ra) çeşitli nöbet modellerinde antikonvülzan etkisi gösterilmiştir. Strazburg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlar (GAERS) spontan ve tekrarlayan diken-dalgı deşarjlarının (DDD) görüldüğü en iyi genetik absans modellerinden biridir. Bu sıçanlarda DDD'ler 30.- 40. günlerde başlar ve 13. haftada bütün GAERS'lerde DDD görülmeye başlar. Bu çalışmada mikroglia, astrositlerde aktivasyon ve IL-1 β oluşmasındaki yaşa bağlı değişiklikler kontrol Wistar ve GAERS sıçanlarda incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada erkek Wistar sıçanlar [postnatal (PN) 21 günlük, n= 4; 3 aylık, n= 4] ve GAERS (PN21, n= 4; 3 aylık, n= 4) kullanıldı. İmmünohistokimya deneyleri için sıçanlar perfüze edildikten sonra beyinler çıkarıldı ve beyin kesitleri (40 mm) hazırlandı. Kesitler % 0.4 triton-X-100 ile permeabilize edildi ve %4 keçi serumu ile 1 saat bloke edildi. Daha sonra kesitler primer antikorlar ile (astrositler için GFAP, mikroglialar için OX42 ve IL-1 β) inkübe edildi. Yıkanan kesitlere sekonder antikor eklendi. Peroksidaz aktivitesi %0.03 3-3-diami-nobenzidin ve %0.003 hidrojen peroksit ile görünür hale getirildi.

Bulgular: Yetişkin GAERS'lerin Wistar kontrol sıçanlarla karşılaştırıldığında korteks bölgelerinde IL-1 β immün boyanmasının belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Aynı bölgelerde GFAP ile boyanan astrositlerin daha büyük olduğu ve boyanan hücre gövdelerinin dan-

sitesinde göreceli bir artış gözlenmiştir. Bu hipertrofik astrositler Wistar kontrol sıçanların korteks bölgelerinde saptanmamıştır. OX-42 ile boyanan mikroglyal hücrelerin GAERS'lerde daha güçlü bir şekilde boyandığı gözlenmiştir. Yapılan ön deneylerde IL-1 β immün boyamalarında genç ve erişkin GAERS'ler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.

Yorum: Bu sonuçlar IL-1 β 'nin yetişkin GAERS'lerin korteksinde, astrosit ve mikroglyal hücrelerinde oluştuğunu göstermektedir. IL-1 β 'nin absans epilepsi patogenezinde rol oynayabileceğini düşündüren bu sonuçlar anti-IL-1 β etkisine sahip farmakolojik ajanların epileptojenik mekanizmaların aydınlatılmasında kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Absans, epilepsi, sitokinler.

ABSTRACT

Objective: Cytokines such as IL-1 β , TNF- α and related inflammatory mediators are rapidly synthesized in the brain during seizures. Furthermore intracerebral administration of IL-1 β has proconvulsant effects, whereas endogenous IL-1 β receptor antagonist (IL-1Ra) mediates potent anticonvulsant actions in various models of seizures. Genetic absence epileptic rats from Strasburg (GAERS) are one of the best characterized models which display spontaneous and reproducible spike and wave discharges (SWDs). In these animals SWDs start at 30-40 days and all animals show SWD by 13 weeks. In this study we investigated age related activation of microglia, astrocytes and induction of IL-1 β in non-epileptic Wistar rats and GAERS.

Materials and Methods: Male Wistar rats [postnatal (PN) 21 day old, n= 4; 3-months old, n= 4) and GAERS (PN21, n= 4; 3 months old, n= 4) were used in the experiments. For immunostaining the brains were removed after perfusion and brain slices (40 mm) were prepared. The sections were permeabilized with 0.4% Triton-X-100 and blocked in 4% goat serum for 1 hour. Sections were then incubated overnight with primer antibodies against GFAP for astroglia, OX42 for microglia and IL-1 β . Next they were washed in PBS and incubated in goat antimouse. Peroxidase activity was visualized by incubation with 0.03% 3-3-diami-nobenzidine and 0.003% hydrogen peroxide in PBS.

Results: There was an increase in IL-1 β staining in the cortex of adult GAERS compared with adult Wistar animals. GFAP immunostained astrocytes were bigger and exhibited a relative increased density of stained cell bodies in adult GAERS. These hypertrophic astrocytes were not seen in the cortex from Wistars. Also OX-42 immunostaining was strongly enhanced in GAERS. There was not significant difference in IL-1 β immunostaining between young and adult GAERS.

Conclusion: These studies showed that this IL-1 β produced both by microglia and astrocytes in adult GAERS. These results indicate that IL-1 β may play a role in developing absence epileptic seizures age-depended manner and anti-IL-1 β pharmacological strategies can be envisaged to interfere with epileptogenic mechanisms.

Key Words: Absence, epilepsy, cytokines.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Vezzani A, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11534-9.
2. Vezzani A, et al. Brain inflammation i epilepsy: Experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46:1724-43.
3. Vezzani A, et al. New roles fr interleukin-1 beta in the mechanism of epilepsy. *Epilepsy Curr* 2007;7:45-50.

S-32

Vazoaktif İntestinal Peptidin Sıçan Deneysel Parkinson Modelinde Koruyucu Etkisinin Talamus GABA Düzeyleri ve Beyin Mast Hücre Mediyatörleri ile İlişkisi

The Relationship Between the Protective Effect of Vasoactive Intestinal Peptide on Thalamic GABA Levels and the Mediators of Brain Mast Cells of Parkinsonian Rats

Orhan Tansel Korkmaz¹, Neşe Tunçel¹, Muzaffer Tunçel², Elif Mine Öncü³, Varol Şahintürk⁴

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

² Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³ Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığı bugün henüz etkin bir tedavinin bulunmadığı, substantia nigra ve takibinde striatumda yoğun dopaminergik nöron kaybına bağlı nörodejeneratif bir hastalıktır. Uygulanan tedavilerde sıklıkla önemli yan etkiler ortaya çıkmakta, nöron hasarının altında yatan olayları durdurma ve yavaşlatmada ise yarar sınırlı kalmaktadır.

Yirmi sekiz aminoasitli endojen bir peptid olan vazoaktif intestinal peptidin PH'ın tedavisi için umut verici bir molekül olduğu deneysel modeller üzerinde gösterilmiştir. vazoaktif intestinal peptid deneysel Parkinson modellerinde striatal dopamin düzeylerini artırmadan motor fonksiyon bozukluklarını geri çevirmiş, nöron ölümünü engellemiştir. Vazoaktif intestinal peptid koruyucu etkisini, çok çeşitli yollar üzerinden gösterebilmektedir. Etki mekanizmasındaki bir yolun da beyin mast hücreleri üzerinden olabileceği ileri sürülmektedir. Vazoaktif intestinal peptidin motor fonksiyonlardaki geri döndürücü etkisi bağlamında, bazal gangliyonların kortekse ana çıkış noktası olan ventral anterior talamusta (VATH) gamma-aminobütirik asit (GABA) düzeylerine etkisi hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, sıçanlar üzerinde 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturulan deneysel Parkinson modelinde, vazoaktif intestinal peptidin VATH nükleusundaki GABA düzeylerine, dopaminin metabolizmasına etkisi için, striatumdaki dopamin/DOPAC düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca, beyin mast hücreleri içerikleri: NGF, RMCPII, serotonin ve heparin molekülleri için immünohistokimyasal işaretleme ile incelenmiştir.

Deneyler her iki seks grubundan 48 adet, 2-3 aylık sıçanlar kullanılarak 6 grup üzerinde yapılmıştır. Gruplar: G1 Kontrol 1 (dopamin ve DOPAC), G2. Kontrol 2 (GABA), G3. 6-OHDA-1 (dopamin ve DOPAC), G4. 6-OHDA-2 (GABA), G5. Vazoaktif intestinal peptid ile tedavi edilen (dopamin ve DOPAC) G6; vazoaktif intestinal peptid ile tedavi edilen (GABA). Vazoaktif intestinal peptid (Sigma, USA) intrastriatal 6-OHDA mikroenjeksiyonundan 1 saat sonra 15 gün boyunca iki günde bir IP uygulandı (25 ng/kg).

GABA, dopamin ve DOPAC düzeyleri stereotaksik sistem altında beyinde mikrodializ ile elde edilen örneklerde HPLC yöntemi ile ölçülmüştür. Sıçanların motor fonksiyonları rotametre ile kayıtlanmıştır. İşaretlenmiş mast hücreleri floresans mikroskop altında sayılmıştır.

Bulgular ve Yorum: Vazoaktif intestinal peptidin dopamin metabolizmasını artırmadığı, VATH GABA düzeylerinde (6-OHDA) uygulaması sonucu gözlenen anlamlı azaltmayı geri döndürdüğü, NGF ile işaretlenen mast hücre oranını yükselttiği gözlenmiştir. Bazal gangliyon devrelerinde bugün bilinenlerin dışında aydınlatılmayı bekleyen farklı kompleks bağlantıların olabileceği düşünülebilir. Vazoaktif intestinal peptidin motor fonksiyonlar üzerinde gözlenen iyileştirici etkisinin, VATH GABA düzeyleri üzerinden, nöronları koruyucu etkisinin mast hücresi kaynaklı NGF üzerinden olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, mikrodializ, vazoaktif intestinal peptid, mast hücresi, NGF, GABA, dopamin, DOPAC.

ABSTRACT

Objective: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder with no effective treatment, characterized by massive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the subsequent loss of their projecting nerve fibers in the striatum. Current available treatments, frequently inducing major side effects, have a limited beneficial effect in halting and slowing down the progression of the underlying neurodegenerative process.

Vasoactive intestinal peptide (VIP), a 28-amino acid endogenous peptide, has been showed on animal models of PD as a promising candidate for treatment of PD. VIP reduced neuronal death and reversed motor deficits without altering decreased dopamine levels in striatum. The mechanisms of protective effect of VIP may be miscellaneous. One of the suggested mechanisms has been that neurotrophic mediators of brain mast cells might be involved. In addition, there is no report regarding whether VIP changes gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in ventral anterior thalamus (VATH) while restoring motor function deficits.

Materials and Methods: In the present study, in order to clarify the role of VIP on dopamine metabolism, effects of VIP on GABA levels of VATH, and dopamine/DOPAC levels in the striatum, were examined in experimental rat PD model induced by 6-hydroxydopamine (6-OHDA). The granular contents of brain mast cell such as NGF, RMCPII, serotonin and heparine were examined by using immunohistochemical staining techniques.

48 Young adult Sprague-Dawley rats were used. Animals were divided into six groups: Group I, sham operated (for dopamine and DOPAC); Group II, sham operated (for GABA); Group III, 6-OHDA lesioned (for dopamine and DOPAC); Group IV, 6-OHDA lesioned (for GABA); Group V, VIP treated (for dopamine and DOPAC); Group VI, VIP treated (for GABA). VIP (Sigma, USA)-injected (25 ng/kg) every 2 days throughout 15 days. The first i.p. injection of VIP was made 1 h after the intrastriatal 6-OHDA microinjection.

Modified HPLC methods were used for the measurement of Dopamine, DOPAC and GABA levels in microdialysates that collected from related regions of rat brain in-vivo. Motor responses were recorded by PC based rotationmeter, and immunohistochemically stained mast cells were counted on a fluorescence microscope.

Results and Conclusion: The present results show that VIP significantly increases in VATH GABA levels reduced by 6-OHDA application, and increase in the rate NGF immunostaining mast cells, and does not alter dopamine metabolism. It could be suggested that there are some complex circuits other than the known ones in basal ganglia waiting to be revealed. It is also concluded that the protective effect of VIP on motor functions are possibly related with increased VATH GABA levels, and its neuroprotective actions may be via NGF released from brain mast cells.

Key Words: Parkinson, microdialysis, vasoactive intestinal peptide, mast cell, NGF, GABA, dopamine, DOPAC.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Tuncel N, Sener E, Cerit C, Karasu U, Gurer F, Sahinturk V, et al. Brain mast cells and therapeutic potential of vasoactive intestinal peptide in a Parkinson's disease model in rats: Brain microdialysis, behavior, and microscopy. *Peptides* 2005;26:827-36.
2. Bianchi L, Galefiti F, Bolam JP, Della Corte L. The effect of 6-OHDA lesions on the release of amino acids in the direct and indirect pathways of basal ganglia: A microdialysis probe analysis. *Eur J Neurosci* 18:856-868.
3. Marshal JS, Stead RH, McSharry C, Nielsem L, Bienenstock J. The role of mast cell degranulation products in mast cell hyperplasia. *J Immunol* 1990;144:1886-92.

S-33

İleriye Doğru Bozucu Etkiden Kurtulma ve Bunun Yönetici Fonksiyonlarla Olan İlişkileri: Türk Çocuklarında Gelişimsel Bir Çalışma

Release From Proactive Interference and its Relations to Executive Functions: A Developmental Study on Turkish School Children

Gülten Ünal

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Enformatik Enstitüsü, Bilişsel Bilimler Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; ileriye doğru bozucu etkiden kurtulmanın gelişimini ve bunun diğer yönetici işler bellek fonksiyonlarla olan ilişkilerini incelemektir (1).

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 101 ilkokul öğrencisi (6-12 yaş aralığında) ve 20 genç yetişkin (22-30 yaş aralığında) katılmıştır. Araştırmada kullanılan Kategorisel Serbest Hatırlama Testi 3 farklı kategoriden (hayvanlar, meyveler, giysiler) 12 adet kelime içermektedir. Bu testin amacı çocukluk dönemi boyunca hem ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma örüntüsünün hem de kategorize edebilme yeteneğinin gelişimini incelemektir.

Bulgular: Sonuçlarımız kategorize edebilme yeteneğinin ve ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma örüntüsünün 1. sınıflarda bile bulunduğunu göstermiştir. Genel olarak hafıza aralığı yaşla beraber artarken, ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma faktöründe ve kategorizasyonda önemli bir gelişme olmamıştır (2). Yine de, kategoriye bağlı ve genel olarak listeye bağlı hafızalar arasında yaşa bağlı değişken bütünleştirme örüntüleri gözlemlenmiştir. Erkek ve kız öğrenciler serbest ve sıralı hatırlamada farklı gelişimsel eğilimler göstermişlerdir. Ek olarak yapılan testlerin (fonolojik işler bellek kapasitesini ölçmek için Kelime Aralığı Testi, hem kategorize edebilme yeteneğini hem de yönetici işler bellek fonksiyonlarını ölçmek için Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, yönetici ve karmaşık işler bellek fonksiyonlarını incelemek için Dinleme Aralığı Testi) sonuçları çocukların yaşa bağlı olarak geliştiğini göstermektedir. Kategorisel Serbest Hatırlama Testinde ölçüldüğü öngörülen genel hafıza kapasitesini en fazla Kelime Aralığı Testinden alınan puanların kestirdiği gözlemlenmiştir; fakat listedeki sıraya uygun olarak hatırlama kapasitesini en iyi Dinleme Aralığı Testinin tahmin ettiği görülmüştür.

Yorum: Bu bulgular Kelime Aralığı Testinin fonolojik işler bellek aralığını, Dinleme Aralığı Testinin de karmaşık işler bellek ve yönetici fonksiyonları ölçtüğü görüşü ile uyumludur (3). Yetişkinler, ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma örüntüsü dışında çocuklara göre her deneyde daha başarılı olmuşlardır. Yetişkinlerde, ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma örüntüsünün gözlenmemesi durumu uyarcı listesinin kısa olmasından kaynaklanabilir.

Anahtar Kelimeler: İleriye doğru bozucu etkiden kurtulma, kategorisel serbest hatırlama testi, kategorizasyon, bilişsel gelişim, yönetici fonksiyonlar.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the development of release from proactive interference (RPI) and its relations with executive working memory functions (1).

Patients and Methods: 101 Turkish primary school children (aged 6-12 years) and 20 young Turkish adults (aged 22-30 years) participated in the study. The main task, the Categorical Free Recall Test, comprised 12 items from 3 different categories (animals, fruits, clothes). The purpose of the main task was to examine both the development of the RPI pattern and the categorization ability during childhood.

Results: As our results showed, the categorization ability and the RPI pattern were already present in the 1st graders. Although overall memory span increased with age, there was no significant development for the categorization and the RPI effect (2). However, varying patterns of integration between category-based and overall list-based memory was observed across age. Male and fe-

male students showed different developmental trends for free vs. serial recall. The results of additional tasks, namely the Word Span Test (WST, to measure the phonological WM capacity), the Wisconsin Card Sorting Test (WCST, to measure the categorization ability and executive WM functions), and the Listening Span Test (LST, to examine executive and complex WM functions), indicated that the performance of the children improved with age. Overall memory capacity in the main task was best predicted by the WST; however, memory of serial position was best predicted by the LST.

Conclusion: These findings are in accordance with the view that the WST measures the phonological working memory span, whereas the LST measures complex working memory and executive functions (3). The adults were better on all tasks than the children except for the RPI pattern. The lack of a consistent RPI pattern for the adults may be due to the relatively short stimulus list.

Key Words: Release from proactive interference, categorical free recall test (CFR-Test), categorization, cognitive development, executive functions.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Cermak LS, Sagotsky G, Moshier C. Development of the ability to encode within evaluative dimensions. *J Exp Child Psychol* 1972;13:210-9.
2. Gathercole SE. Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends Cogn Sci* 1999;3:410-9.
3. Alloway TP, Gathercole SE, Pickering SJ. Verbal and visuospatial short-term and working memory in children: Are they separable? *Child Dev* 2006;77:1698-716.

S-34

DeneySEL Epilepsi ve Kaos Teorisi: Penisilin Modeli Örneği

Experimental Epilepsy and Chaos Theory: Example of the Penicillin Model

Sinan Canan¹, Derya Yılmaz²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye

ÖZET

Kaos kuramı son yıllarda birçok farklı bilim dalında uygulama alanı bulan bir konudur. Özellikle rastgele (stokastik) görünen sinyaller üzerinde yapılan incelemelerde, bu tip sinyallerin aslında birçok faktörün kontrolü altında bulunan karmaşık bir dinamik sergiledikleri görülmektedir. Bu çalışmada, yaygın kullanılan bir deneysel epilepsi modeli olan penisilin kaynaklı deneysel epilepside kaotik davranışı tespit etmekte kullanılan popüler bazı hesaplamaların etkinliği ve deneysel epilepside muhtemel kullanım alanları değerlendirildi.

Çalışmamızda ürethan anestezisi altında intrakortikal (n= 3) ve intraperitoneal (n= 5) yoldan penisilin uygulaması yapılmış hayvanlarla, uyanık kontrol hayvanlarından (n= 5) alınan elektrokortikogram (ECoG) kayıtları kullanılmıştır. Penisilin uygulaması yapılmış hayvanlara ait kayıtlar; bazal aktivite, penisilin enjeksiyonu sonrası dönem ve büyük genlikli dikenlerle kendini gösteren epileptik dönem olarak üçe ayrılmıştır. Her bir döneme ait işaretler ve kontrol verileri üzerinde, kaotik analiz uygulanarak, zaman gecikmesi (time delay), ilinti boyutu (correlation dimension) ve en büyük Lyapunov üsteli (the largest Lyapunov exponent) gibi parametreler hesaplanmış olup, sayısal olarak ve grafikler aracılığıyla görsel bakımdan karşılaştırılmıştır.

Yapılan değerlendirmelerde, incelenen tüm dönemlerin değişik derecelerde kaotik özellikler göstermekte oldukları görülmektedir. Penisilin uygulaması yapılmış hayvanların bazal aktivite döneminde, anestezi uygulanmamış kontrol grubuna göre; Lyapunov üsteli değerlerinde bir artış yani sistemin öngörülebilirliğinde bir azalış gözlenmektedir, ilinti boyutunda görülen azalma da sistemi yöneten değişkenlerin sayısında bir azalış işaret etmektedir. Penisilin enjeksiyonundan sonra, penisilin öncesi duruma göre, sistemin davranışında etkili olan parametrelerin sayısında azalış ve sistemin öngörülebilirliğinde artış görülmektedir (ilinti boyutu ve Lyapunov üstelinde azalma). Epilepsi döneminde ise sistemi yöneten parametrelerin sayısı daha da azalmakta (ilinti boyutu azalmaya devam etmiştir), aynı zamanda sistemin öngörülebilirliğinde de azalışlar görülmektedir (Lyapunov üsteli artmıştır). Epileptik dönemdeki Lyapunov üsteli değerleri, penisilin öncesi döneme ait (bazal aktivite) değerlerden de oldukça büyüktür. Yani epilepsi döneminde, penisilin öncesi duruma göre, sistemin öngörülebilirliği ve sistemi idare eden değişken sayısı azalmaktadır.

Beyindeki patofizyolojik süreçlerde kaos düzeylerinin sayısal olarak gösterilebilir bir oranda değişebildiği ve genel olarak patolojik süreçlerin, sistemin öngörülebilirliği ve sistemi yöneten parametrelerin sayısında değişime sebep olduğu bilinmektedir. Bu çalış-

madaki bulgular da, diğer bir çok çalışmada olduğu gibi, kaos kuramı matematik modellerinin beyin dalgalarının ileri düzey analizlerinde yeni parametreler olarak kullanılabileceklerini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Penisilin epilepsisi, kaos kuramı, doğrusal olmayan zaman serisi analizleri.

ABSTRACT

Chaos theory is a multidisciplinary research area concerning very different fields of science. Investigations made on some seemingly stochastic (random) signals or processes revealed that such behavior mostly display complex dynamics driven by a wide range of factors. In this study we attempted to investigate the efficiency and applicability of some widely used mathematical tools for the determination of chaotic behavior in penicillin-induced experimental epilepsy.

Electrocorticogram (EcoG) recordings were used in this study was obtained from awake animals (n=5) and intraperitoneally (n=5) and intracortically (n= 3) penicillin-injected anesthetized animals. Recordings obtained from penicillin groups were divided into three different zones as: basal activity, latent period following penicillin injection and the epileptiform activity period, in which the spike activity reached to its peak. Some popular chaotic time series analysis methods including time-delay, correlation dimension and the largest Lyapunov exponent were estimated and compared between groups numerically and graphically.

Results suggest that different periods of brain activity display different levels of chaotic properties. The basal activity of anesthetized penicillin groups display an decreased predictability (higher largest Lyapunov exponents) and decreased number of driving factors involved (decreased correlation dimension values) when compared to awake control animals. Penicillin injection leads to a decrease in the number of parameters driving the system (decreased correlation dimension) and an increase in the predictability of the system (a decrease in the Lyapunov exponent), compared to pre-penicillin, basal activity regions. In epileptiform activity period, however, driving factors decreased even more while the predictability of the system decreased (an increase in the Lyapunov exponent) compared to the previous episodes. The largest Lyapunov exponents obtained from epileptic activity were found higher than basal activity too. In conclusion, the predictability and the number of factors affecting the dynamics of EEG generators appears to be decreased in epileptiform activity period, compared to basal brain activity.

It has been known that the chaotic parameters of electrophysiological signals change in a detectable fashion during the pathophysiological processes and such processes accompanied by some changes in the levels of predictability and complexity in certain physiological signals. Results of our study also suggest that mathematical methods of chaos theory might be used as complementary tools for advanced analysis of electrophysiological signals of the brain, as suggested by the previous literature.

Key Words: Penicillin-induced epilepsy, chaos theory, nonlinear time series analysis.

P-01

Türk Toplumunda Baş-Boyun Tümörü Hastalarında Alkol Dehidrogenaz 1C Genotip ve Alel Sıklıklarının İncelenmesi

Study of Alcohol Dehydrogenase 1C Genotype and Allele Frequencies in Head and Neck Tumors Patients in Turkish Population

Selim Kortunay¹, Aylin Kösele², Cüneyt Orhan Kara³, Bülent Topuz³, Erol Ömer Atalay²

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

³ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZET

Alkol dehidrogenaz (ADH) ve aldehid dehidrogenaz (ALDH) enzimleri etanol metabolizmasında rol oynayan başlıca enzimlerdir. Etanolden ADH oksidasyonu ile oluşan asetaldehid, toksik ve reaktif bir metabolittir. Alkolik karaciğer hastalığının ve alkolle ilişkili tümörlerin patogeneğinde asetaldehidin rolü olduğu bildirilmiştir (1). ADH1C (eski adıyla ADH3) genetik polimorfizm gösteren bir enzimdir. Toplumumuzda sağlıklı gönüllülerde ADH1C alel sıklıkları daha önceki bir çalışma ile saptanmıştır (2).

Amaç: Alkolle ilişkili baş-boyun tümörü (epidermoid kanser) olgularında ADH1C genotip ve alel frekanslarını saptamak idi. İleri çalışmalarda bu polimorfizmin baş boyun tümörü (epidermoid kanser) patogenezindeki olası rolünün aydınlatılması planlanmaktadır.

Hastalar ve Yöntem: Baş boyun tümörü (Epidermoid Ca) olgularından kan örnekleri toplandı (n= 50). Lökositlerden DNA izolasyonu yapıldı. Yabani (ADH1C *1) ve mutant (ADH1C *2) alellerin sıklıklarını saptamak amacıyla PCR sonrasında endonükleaz (Sspl) restriksiyonu yöntemi kullanıldı (3).

Bulgular: Genotip sıklıkları ADH1C *1/*1, ADH1C *1/*2 ve ADH1C *2/*2 için sırasıyla %58 (Güven aralığı (GA)= 50-65), % 38 (GA= 32-44) ve %4 (GA= 2-6) idi. ADH1C *1 ve ADH1C *2 alel frekansları sırasıyla % 77 (GA= 0.71-0.83) ve % 23 (GA= 0.17-0.29) olarak saptandı.

Yorum: ADH1C alel frekanslarının baş-boyun tümörü (Epidermoid Ca) olgularında saptanmasının ardından halen hasta grubu ile benzer epidemiyolojik özelliklere sahip kontrol grubu bulmaya çalışılmaktadır. Kontrol grubunda benzer şekilde genotipleme işlemi yapılacak, daha sonra bulgular hasta grubuna ait bulgular ile karşılaştırılacaktır.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Birimi Başkanlığı'nca (2007TPF001) desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ADH1C genetik polimorfizmi, alkolle ilişkili tümörler, Türk toplumu.

ABSTRACT

Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) are primary enzymes which play role in ethanol metabolism. Acetaldehyde produced from ethanol by ADH oxidation, is a toxic and reactive metabolite. The role of acetaldehyde in the pathogenesis of alcoholic liver disease and alcohol-related tumors had been reported (1). In our population ADH1C (formerly called ADH3) allele frequencies in healthy volunteers had been detected with previous study (2).

Objective: To detect ADH1C genotype and allele frequencies in cases of alcohol-related head and neck tumors (Epidermoid cancer). In further studies we planned the clarification of the possible role of this polymorphism in the pathogenesis of head and neck tumors (Epidermoid Ca).

Patients and Methods: Blood samples were obtained from patients (n= 50) with alcohol-related head and neck tumors (Epidermoid cancer). The genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes. For the detection of ADH1C *1 (wild type) and ADH1C *2 (mutant) alleles, the restriction endonuclease (Sspl) method was used (3).

Results: Genotype frequencies of ADH1C *1/*1, ADH1C *1/*2 and ADH1C *2/*2 were 58 % (Confidence interval (CI) = 50-65), 38% (CI = 32-44) and 4 % (CI = 2-6), respectively. ADH1C *1 and ADH1C *2 allele frequencies were 0.77 (CI = 0.71-0.83) and 0.23 (CI = 0.17-0.29), respectively.

Conclusion: After the detection of ADH1C allele frequencies, now we try to find the control subjects with similar epidemiological properties. The genetic linkage with the clinical data will be analyzed with large number of patient samples in the future research plan, and then results will be compared with patients groups.

This research was supported by the grant from Pamukkale University, Faculty of Medicine Research fund (2007TPF001).

Key Words: ADH1C genetic polymorphism, alcohol-related tumors, Turkish population.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Tamara L, et al. *Nicotine and Tobacco Res* 2007;9(Suppl 3): 459-74.
2. Kortunay, et al. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006;28: 229-31.
3. Groppi A, et al. *Clin Chem* 1990;36/10:1765-8.

P-02

Baskınlık, Elde Asimetri ve Dijital Formüller

Dominance, Hand Asymmetry and Digital Formulae

Rengin Kosif, Yasin Arifoğlu, Murat Dıramalı, Seda Sertel

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Beyin hemisferlerinden biri baskın olarak kullanılmaktadır (1). Hemisferler arasında anatomik ve fizyolojik asimetri mevcuttur. Acaba bu asimetri morfolojik olarak ele nasıl yansımaktadır? Bu soruya cevap aramak ve solak ile sağlak kişilerdeki el asimetrisini ortaya çıkarmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 164 üniversite öğrencisi üzerinde morfolojik ölçümler yapılmıştır. Üniversitemiz klinik etik kurulundan onay alınmış olup çalışmaya tam solak ve tam sağlak olan öğrenciler dahil edilmiştir. Seksen yedi (55 sağlak, 32 solak) kız ve 77 (56 sağlak, 21 solak) erkek öğrencinin, morfolojik olarak elin palmar uzunluğu, palmar genişliği, 1-5. parmak uzunlukları ve parmak boğumları (distal, orta ve proksimal) yüzeysel anatomik yapılar gözetilerek, 0.01/0.0005 mm okuma hassasiyetli dijital "caliper" ile ölçüldü (2,3). Ayrıca el ve ayak dijital formüllerini kaydedildi. Ölçümler SPSS programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Solak kızların sağlaklara göre sol el palmar genişliği anlamlı olarak büyük, sol el 2. parmak distal boğum anlamlı olarak uzun, sol el 5. parmak boyu anlamlı olarak uzun tespit edildi (p<0.05). El dijital formülünde 3, 4, 2, 5, 1 şekline en az sağlak kızlarda %54.54, en fazla sağlak erkeklerde ve %78.57 oranında rastlandı. El dijital formülünde 3, 2, 4, 5, 1 şekline en fazla sağlak kızlarda %45.46, en az sağlak erkeklerde ve %21.43 oranında rastlanmıştır. Solak erkeklerde ayak dijital formülünde ikinci parmağın diğerlerinden uzun olmasına daha sık rastlandı. Ayak dijital formülünde 2, 1, 3, 4, 5 şekline en fazla solak erkeklerde %47.70, en az solak kızlarda %34.40 oranında rastlanmıştır. Solak kızların iki tanesinde 1, 3, 2, 4, 5 şeklinde diğerlerinde rastlanmayan ayak dijital formülü görülmüştür.

Yorum: Çalışmamız solak kızlarda elde morfolojik asimetri görüldüğünü ortaya koymuştur. Ayak dijital formülünde de solak kızlarda, diğerlerinde rastlanmayan bir formül tespit edilmiştir. El cerrahisi yönünden morfolojik ölçümler değer taşıdığından, gerek cerrahi gerekse protezlerin hazırlanması açısından solak kızlardaki asimetri göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Baskınlık, el, asimetri, dijital formül.

ABSTRACT

Objective: One of the brain hemispheres is dominantly used. There is anatomic and physiological asymmetry between the hemispheres. How is this asymmetry morphologically reflected in the hand? The present study was planned to find an answer to this question and to reveal the hand asymmetry in right- and left-handed individuals.

Materials and Methods: In our study, morphological measurements were performed on 164 university students. After having the ethical consent from the Ethical Committee of our university, completely left-handed and completely right-handed students were included in the study. In 87 female (55 right-handed, 32 left-handed) and 77 male (56 right-handed, 21 left-handed) students, palmar length and palmar width of the hand, as well as 1st to 5th finger lengths and finger digits (distal, medial and proximal) were measured morphologically using a digital caliper with a reading sensitivity of 0.01/0.0005 mm by taking into consideration superficial anatomic structures. Moreover, digital formula for hands and feet were recorded. The data were fed into the SPSS program, which was used as the statistical method for the study and p value of < 0.05 is used for significance.

Results: Left hand palmar width was significantly greater, left hand 2nd finger distal digit was significantly longer, and left hand 5th finger length was significantly longer among left-handed females when compared to the right-handed (p<0.05). The hand digital formula of 3, 4, 2, 5, 1 was least frequently observed among right-handed females (54.54%) and most frequently observed among right-handed males with a rate of 78.57%. The hand digital formula of 3, 2, 4, 5, 1 was most frequently observed among right-handed females (45.46), and least frequently observed among right-handed males with a rate of 21.43%. The foot digital formula in which the second finger is longer than the others was more frequent among left-handed males. The foot digital formula of 2, 1, 3, 4, 5 was most common among left-handed males (47.70%) and least common among left-handed females (34.40%). In two of the left-handed females, an uncommon foot digital formula of 1, 3, 2, 4, 5 was found.

Conclusion: Our study revealed that morphological hand asymmetry was observed among left-handed females. As for the foot digital formula, an uncommon formula was also detected among left-handed females. Since morphological measurements are critically essential for hand surgery, the asymmetry in left-handed females should be taken into consideration both for surgical and for prosthesis preparation purposes.

Key Words: Dominance, hand, asymmetry, digital formula.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Geschwind N, Levitsky W. Human Brain: Left-Right Asymmetries in Temporal Speech Region. *Science* 1968;12:186-7.
2. Sharifi-Mollayousefi A, Yazdchi-Marandi M, Ayramlou H, Heidari P, Salavati A, Zarrintan S. Assessment of body mass index and hand anthropometric measurements as independent risk factors for carpal tunnel syndrome. *Folia Morphol* 2008;67:36-42.
3. Yin CS, Park HJ, Seo JC, Lim S, Koh HG. Evaluation of the cun measurements system of acupuncture point location. *Am J Chin Med* 2005;33:729-35.

P-03

Fetal Etanolün Davranış Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesinde Test Edilen Hayvanların Cinsiyet ve Yaşının Kritik Rolü

Animal's Gender and Age at Testing are Critical Factors in Evaluation of Fetal Ethanol Effects on Behavior

İlknur Dursun¹, Birsal Elibol¹, Tayfun Uzbay², Ewa Jakubowska-Doğru¹

¹ Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Medikal Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Fetal etanolün bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile alakalı deneysel sonuçlar verilen alkol dozu, süresi, verilme yolu, uygulanan davranış testinin tipi ve zorluğu, hayvanın soyu, yaşı ve cinsiyeti gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (1-3). Mevcut çalışmaların amacı aynı soydan gelen, anne karnında aynı etanol rejimine maruz kalan ve aynı davranışsal teste tabi tutulan hayvanların, fetal etanolün etkilerine karşı cinsiyete bağlı hassasiyetinin ve davranış üzerindeki fetal alkolün etkilerinin gelişim ve büyüme sırasında nasıl değiştiğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hamile Wistar dişi sıçanlara gebeliklerinin 7. ve 21. günleri arasında intragastrik gavajla 6 g/kg vücut ağırlığı/gün dozunda etil alkol (deney grubu) veya isokalorik sıvı (kontrol grubu) verildi. Yavru sıçanlara doğumlarından sonra 32. ve 82. günlerinden başlayarak Morris su tankında 4 günlük yer öğrenme ve ardından 5. günde test denemesi (probe trial) yapıldı.

Bulgular: Cinsiyete ve yapılan muameleye bağlı olmaksızın genç yavrular daha kötü performans sergilediler. Genç fetal etanola maruz kalmış dişi yavrular yaşça aynı olan kontrol ve fetal etanola maruz kalmış erkekler göre daha yavaş öğrenme ve daha zayıf bellek belirtileri gösterdiler. Erişkin sıçanlar arasında fetal etanola maruz kalmış erkekler aynı yaşta olan kontrol erkekleri ile karşılaştırıldığında daha yavaş öğrenme sergilediler. Ancak, kontrol erkek sıçanlar tüm diğer gruplardan çok daha iyi performansa sahiptiler.

Yorum:

1. Mekansal öğrenme ve bellek kapasitesi, genç-erişkin sıçanlarla karşılaştırıldığında, yavru sıçanlarda genellikle daha düşüktür. Bu nedenle davranış üzerindeki ilaç etkilerini belirlemede deneklerin yaşı gözönünde bulundurulması gereken bir faktördür.

2. Erişkin kontrol grubundaki erkeklerin dişilerden daha üstün olmaları, mekansal öğrenmede cinsiyetin bir diğer önemli faktör olduğunu göstermektedir.

3. Yaş grupları karşılaştırıldığında, fetal etanole maruz kalmış yavru dişiler ve genç-erişkin erkekler en çok etkilenmiş gruplardır. Dişilerin gençken fetal etanolden daha fazla etkilenmeleri her iki cinsiyetin etanolün olumsuz etkilerine karşı farklı hassasiyetlerinden kaynaklanabileceğini fakat olgunlaşma sürecinde dişilerin etanola bağlı eksiklikleri daha etkili telafi edebilmelerini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Öğrenme, bellek, sıçan, fetal etanol, yaş, cinsiyet.

ABSTRACT

Objective: Experimental results concerning effects of fetal ethanol (FE) on cognitive functions may be confounded by several factors such as dose, timing and way of ethanol administration, type and requirements of applied behavioral task, animal strain, age,

and gender (1-3). The present study revisits the issue of gender differences in susceptibility to FE and the issue of endurance of FE effects in experiments done on animals coming from the same genetic line, subjected in utero to the same ethanol regime, and tested in the same behavioral task.

Materials and Methods: Pregnant Wistar dams were intragastrically administered ethanol throughout GD 7-20, at the dose of 6g/kg body weight /day. An isocaloric intubation control groups were included. Pups were tested for place learning in the water maze beginning on either PD 32 or P82; a probe trial was given on the fifth day.

Results: Age effect was yielded highly significant disregard of gender and treatment with poorer performance in juveniles. Juvenile FE females showed slower learning and poorer memory retention compared to age-matched controls and FE males. Conversely, adult FE males showed slower learning compared to the age-matched controls with the latter significantly better than control and FA females.

Conclusion:

1. Learning and memory capacity are generally lower in juvenile rats compared to young-adults therefore age is a confounding factor in studies on age-dependent drug effects.

2. Another confounding factor is the sex-related difference in spatial learning between control adults with males superior to females.

3. Within the age groups, FE showed more profound effect in juvenile females and in young-adult males. The age- and gender-related differences in FE effects on mnemonic functions in rats might be due to differential susceptibility of two genders to damaging effects of FE, with females more affected as juveniles but showing more efficient compensation for ethanol-induced deficits during maturation.

Key Words: Learning, memory, rat, fetal ethanol, age, gender.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bond NW, Di Giusto EL. *Psychopharmacol (Berl)* 1977;52: 311-2.
2. Dudek BC, Abbott ME. *Behavior Genetics* 1984;14:1-19.
3. Zimmerberg B, Sukel HL, Stekler JD. *Behav Brain Res* 1991;42: 49-56.

P-04

Dönme Yönü Tercih, Yalancı İhmal ve Psikotik Düşünceye Eğilim Arasındaki İlişkiler

Relations Among Turning Preference, Pseudoneglect and Tendency to Psychotic Thinking

Emel Güneş Nalçacı¹, Erhan Nalçacı¹, Mutlu Erdoğan²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Bilkent Üniversitesi Malzeme Bilimi ve Nanoteknoloji Enstitüsü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bireylerin kendi eksenleri etrafında dönerlerken sağa veya sola olmak üzere bir yönü tercih ettikleri bilinmektedir. Bu tercih, beyin yarı küreleri arasındaki dopaminerjik aktivasyonla açıklanmaya çalışılmıştır. Ayrıca dikkatin uzaysal dağılımındaki asimetrisinin yol açtığı yalancı ihmali de dönme yönü eğiliminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı, dopaminerjik aktivasyon ve yalancı ihmali dönme yönü tercihi üzerindeki etkisini sınamak ve bu eğilimin farklı duysal modaliteler ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırmada nörolojik bir hastalık tanısı almamış, 18-31 yaşları arasında, sağ eli 36 (18 erkek, 18 kadın) katılımcı yer aldı. Dönme yönü tercihinin saptanmasında Rotometre kullanıldı. Rotometre kişinin gündelik hayatta kendi eksen etrafında dönüş sayılarını saptayan bir ölçüm ve kayıt cihazıdır. Kemer üzerinde taşınabilen cihaz, bir elektronik pusula yardımıyla deney katılımcısının sağa ve sola yaptığı 90°, 180° ve 360°'lik kesintisiz dönüşleri kaydetmektedir.

Dönme yönü tercihinin yalancı ihmalle ilişkisinin değerlendirilmesi için Çizgi Bölme Testinin Landmark formu kullanıldı. Serebral asimetri ile ilişkili olduğu bilinen bir diğer test olan Büyüsel Düşünce Ölçeği de aynı katılımcılara verildi. Dönme yönü eğiliminin farklı duysal modalitelerden etkilenmesinin araştırılması amacıyla da Çizgidin Sapma Testi (Veering) uygulandı. Bu testte göz bandı ve kulak tıkaçları yardımıyla görme ve işitme duyusundan bağımsız bir şekilde düz bir çizgide yürürken sağa ve sola yapılan sapmalar değerlendirilmektedir.

Bulgular: Katılımcıların 360°'lik dönüşlerde anlamlı olarak sola dönme eğiliminde olduğu saptandı ($p < 0.05$). Çizgiden sapma testinde ise sapmalar arasında anlamlı bir yön farkı bulunmadı. Bu testte önemli bir parametre sayılan ilk sapmalardan sağa doğru olanlar sola olanlardan anlamlıya yakın olarak daha fazla bulundu ($p = 0.06$). Çizgi Bölme Testinde evrensel olan ve testimizde çizgilerin sol yarısının daha uzun olarak değerlendirilmesi şeklinde kendini gösteren yalancı ihmal saptandı. Katılımcıların Büyüsel düşünce puanı ortalaması 10.5 ± 6.0 olarak hesaplandı. Rotometre ile Çizgiden Sapma Testi sonuçları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Çizgi Bölme Testi sonuçları ile dönme tercihini değerlendiren testlerin sonuçları arasında da anlamlı korelasyon yoktu. Tek anlamlı korelasyon çizgi bölme testi ve büyüsel düşünce puanları arasındaydı.

Yorum: Araştırma bulgularına göre; insanlarda dönme yönü tercihinde sola eğilim, sağ putamenin daha fazla dopaminerjik aktivasyonu ile açıklanabilir. Ancak bu eğilim sabit değil, göreve ve kullanılan duysal modaliteye göre değişebilir. Büyüsel düşüncenin biyolojik yanı sağ ve sol hemisferlerin işlem kapasitesi ve aralarındaki iletişim ve denge ile ilişkili olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Dönme yönü, rotometre, dopaminerjik asimetri, yalancı ihmal, çizgi bölme testi.

ABSTRACT

Objective: It is well known that individuals tend to turn to the left or right side, and this preference has been explained by asymmetric dopaminergic activation of the cerebral hemispheres. On the other hand, the other explanation of this fact is that asymmetric feature of general attention mechanism could result in the direction of turning preference. This study aims to investigate the causes of turning preference, dopaminergic asymmetry or attentional asymmetry.

Materials and Methods: Thirty three right handed, between 18-31 years old individuals (18 women, 18 men) were voluntarily taken as subjects, and no subject had any neurological symptoms. Turning preference was determined by belt mounted rotometer, which measures continuing turn in 90°, 180° and 360°.

In order to determine the relation between turning preference and pseudoneglect, the line bisection task (Landmark test) was used. The subjects were asked to fill in the Magical Ideation scale, which is an indicator for tendency psychotic thinking among "normal" subjects. In order to see the effect of different modality for turning preference, the Veering test was applied. In this task, subject is asked to walk on a line, as blind folded and ear plugged, and the side of first veer and number of veers for both sides are recorded.

Results: The subjects significantly tended to turn to the left in turning 360° obtained by rotometer. We did not find a significant side preference in Veering task. The number of the first veer to the right side was more than that to the left side and the difference was to be found marginally significant ($p = 0.06$). In the line bisection task subjects showed left-side underestimation on the lines. The responses were consistent with so called "pseudoneglect" phenomenon. The mean of scores of subjects for magical ideation was found to be 10.5 ± 6.0 . There were no significant correlations between the turning preferences obtained by the rotometer and by the Veering test. Also, a significant correlation between the results of line bisection task and turning preference was not found. The only significant correlation was found between the scores of magical ideation and line bisection task.

Conclusion: Our results suggest that turning preference in human subjects is related to asymmetrical dopaminergic activity in putamen, but not seem to be related to attentional asymmetry. On the other hand, asymmetrical dopaminergic asymmetry has a dynamic character and it was affected by sensorial modality that is used in a task. The scores of magical ideation may be affected by general asymmetric organization of cerebral network.

Key Words: Turning preference, rotometer, dopaminergic asymmetry, pseudoneglect, line bisection task.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bracha HS. Asymmetric rotational (circling) behavior, a dopamine-related asymmetry: preliminary findings in unmedicated and never-medicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1987;22:995-1003.
2. Mohr C, Brugger P, Bracha HS, Landis T, Viaud-Delmon I. Human side preferences in three different whole-body movement tasks. *Behav Brain Res* 2004;151:321-6.
3. Milner AD, Brechmann M, Pagliarini L. To halve and to halve not: An analysis of line bisection judgements in normal subjects. *Neuropsychologia* 1992;30:515-26.
4. Atbaşoğlu EC, Kalaycıoğlu C, Nalçacı E. Büyüsel düşünce ölçeğinin Türkçe formunun üniversite öğrencilerindeki geçerlik ve güvenilirliği (Reliability and validity of Turkish version of magical ideation scale in university students). *Türk Psikiyatri Derg* 2003;14:31-41.

Konvulsif Nöbetlerin ve Uzun Süreli Karbamazepin Terapisinin Miks Form Epileptik Sıçan Kemik Dokuları Üzerindeki Yan Etkileri

The Side-Effects of Convulsive Seizures and Long-Term Carbamazepine Treatment on the Bone Tissues of Mixed Form Epileptic Rats

Şebnem Garip¹, Deniz Şahin², Adele Boskey³, Feride Severcan¹

¹ Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara, Türkiye

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri B. Fizyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³ Hospital for Special Surgery, Mineralized Tissue Laboratory, New York, USA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada konvulsif nöbetlerin ve anti-epileptik ilaç karbamazepin terapisinin, miks form epileptik sıçan kemiği üzerindeki olası yan etkilerinin, moleküler düzeyde Fourier Kızılötesi Dönüşüm (FTIR) spektroskopisi ve ortamı bozmayan bir görüntüleme yöntemi olan FTIR mikroskobu ile incelenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Genetik olarak absans epilepsili WAG/Rij ırkı 6 aylık erkek sıçanlar; Grup 1: Kontrol grubu absans epilepsili sıçanlar (n= 7); Grup 2: Miks form epileptik sıçanlar (Absans epilepsi + odyojenik konvulsif nöbet) (n= 7); Grup 3: Miks form epileptik sıçanlar + Karbamazepin (50 mg/kg/gün) (n= 7) olarak gruplandırıldı. Antiepileptik ilaç, serum fizyolojik içerisinde 5 hafta boyunca günde 1 kez intraperitoneal olarak enjekte edildi. Sıçan femur, tibia ve bel omuru örnekleri Fourier Kızılötesi Dönüşüm Mikrospektroskopisi ile incelendi. Detaylı analizler için kemik dokusunun mineral, matriks, kolajen, kristalinite, karbonat ve protein bantlarının şiddetlerinin/alanlarının oranlarındaki değişimler kullanılarak, kemikteki biyomoleküller hakkında bilgiler elde edildi.

Bulgular: Fosfat ve protein bantlarının alanlarını oranlayarak elde edilen mineral/matriks oranı, konvulsif nöbet ve karbamazepin ilaç gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı bir düşme göstermiştir (1). Aynı zamanda karbonat bant alanının fosfat bant alanına oranlanmasıyla elde edilen bağıl karbonat içeriği de kontrol grubuna kıyasla, konvulsif nöbet ve ilaç gruplarında daha düşüktür (2). Amid I protein bantının altında yer alan 1660 cm⁻¹ ve 1690 cm⁻¹ bandlarının şiddetlerinin oranı, bize dokudaki kollajen çapraz bağları hakkında bilgi vermektedir (2,3). Bu parametre konvulsif nöbet ve ilaç gruplarında kontrol grubundan daha düşüktür. Bununla birlikte, fosfat bantının altında yer alan 1020 cm⁻¹ ve 1030 cm⁻¹ deki bandların şiddetlerinin oranlanması ile ölçülen kristalinite parametresinin nöbet ve ilaç gruplarında kontrole göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (3). Yüksek kristalinite değeri kemikte osteoporoz riskinin belirtisidir. İlaç grubunda kristalinite değeri, konvulsif nöbet grubundan daha yüksektir.

Yorum: Bu çalışma sonucunda hem konvulsif nöbetlerin, hem de karbamazepin ilaç terapisinin kemik dokularını zayıflattığı, karbamazepin ilaç terapisi görmüş sıçan kemik dokularındaki osteoporoz riskinin, konvulsif nöbet grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Absans epilepsi, konvulsif nöbet, miks form epilepsi, kemik, karbamazepin, fourier kızılötesi dönüşüm mikrospektroskopisi.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the possible side-effects of convulsive seizures and anti-epileptic drug carbamazepine treatment on mixed form epileptic rat bone, using Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy and a non-invasive imaging technique, namely FTIR Microscopy on molecular level.

Materials and Methods: Genetically absence epileptic 6-months male WAG/Rij rats were grouped as; Group 1: Control absence epileptic rats (n= 7); Group 2: Mixed form epileptic rats (Absence epilepsy + audiogenic seizures) (n= 7); Group 3: Mixed form epileptic rats + carbamazepine (50 mg/kg/day) (n= 7). The anti-epileptic drug was injected intraperitoneally once a day during 5 weeks. The rat femur, tibia and lumbar spine samples were investigated with Fourier Transform Infrared Microspectroscopy. For detailed analysis, the changes in the ratio of the band intensity/area of mineral, matrix, collagen, crystallinity, carbonate and protein bands of the bone tissues were used. Thus, the information about these biomolecules of bone was obtained.

Results: The mineral/matrix ratio which is obtained from the ratio of the band areas of phosphate and protein bands, was significantly lower for convulsive seizure and carbamazepine treated groups than the control group in the cortical and trabecular part of the bone (1). Also relative carbonate content that is calculated from the ratio of the band areas of carbonate and phosphate bands, was lower for convulsive seizure and drug treated groups as compared to the control group (2). The ratio of the band inten-

sity of subbands at 1660 cm⁻¹ ve 1690 cm⁻¹ under the Amide I protein band gives us the information about the collagen crosslinks in the bone tissue (2,3). This ratio is lower for convulsive seizure and carbamazepine treated groups than the control group. However, the crystallinity value which is calculated by the ratio of the band intensity of the subbands at 1020 cm⁻¹ ve 1030 cm⁻¹ under the phosphate stretching band, was higher for convulsive seizure and drug treated groups as compared to the control group (3). Higher crystallinity value is an indication of an osteoporosis risk in the bone. Crystallinity value for the carbamazepine treated group was also higher than the convulsive seizure group.

Conclusion: In this study, It was determined that both convulsive seizures and carbamazepine drug treatment impair the bone tissues of epileptic rats. However, the osteoporosis risk in carbamazepine treated bone tissues was higher than the bone tissues of the convulsive seizure group.

Key Words: Absence epilepsy, convulsive seizure, mixed form epilepsy, bone, carbamazepine, fourier transform infrared microspectroscopy.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Boyar H, Zorlu F, Mut M, Severcan F. The effects of chronic hypoperfusion on rat cranial bone mineral and organic matrix. A Fourier transform infrared spectroscopy study. *Anal Bioanal Chem* 2004;379:433-8.
2. Boskey A, Camacho NP. FTIR imaging of native and tissue engineered bone and cartilage. *Biomaterials* 2007;28:2465-78.
3. Pleshko N, Boskey A, Mendelsohn R. Novel infrared spectroscopic method for the determination of crystallinity of hydroxyapatite minerals. *Biochips J* 1991;60:786-93.

P-06

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastaların Bilişsel Etkilenmelerinin Olaya İlişkin Potansiyellerle Değerlendirilmesi

The Evaluation of Cognitive Deficits in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients Through Event Related Potentials

Aylin Akçalı¹, Eylem Şahin¹, **Tolgay Ergenoğlu²**, Münife Neyal¹

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İçel, Türkiye

ÖZET

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklıkları nedeniyle kan oksijen saturasyonunda azalma ve uyku bölünmesi ile karakterize bir hastalıktır (1). Bu hastalarda birçok sistemik problem gözlenmekle birlikte özellikle uyanıklık ve dikkat bozuklukları ile kendini gösteren bilişsel işlev bozukluğu mevcuttur (2). OUAS ile ilişkili bilişsel bozukluklar hem hipoksemi hem de dikkatteki azalmanın birlikte yol açtığı bir sonuçtur (3). Olaya ilişkin potansiyeller, spesifik beyin bölgelerinde uyarınların işleme süreçlerini yansıtan pek çok bilişsel işlem sonucu üretilen ve saçlı deriden kaydedilen voltaj dalgalanmalarıdır (4). Bu çalışmada, obstrüktif uyku apneli hastalardaki bilişsel işlev bozukluğunun olaya ilişkin potansiyeller ile araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamıza 34 OUAS hastası (yaşları 28 ile 67 arasında, 11 erkek, 23 kadın) ve 36 sağlıklı kontrol deneği (yaşları 23 ile 60 arasında, 12 erkek, 24 kadın) katıldı. Olaya ilişkin potansiyeller işitsel oddball paradigması kullanılarak, 10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre Fz, Cz ve Pz bölgelerine yerleştirilen Ag-AgCl disk elektrotlar aracılığıyla kaydedildi. Hedef uyarınların oranı %20 idi. Hedef uyarınlar 2000 Hz, standart uyarınlar 1000 Hz frekansında saf seslerden oluşuyordu. 70 dB SPL şiddetindeki sesler bir kulaklık aracılığı ile uygulandı. Sesler rastlantısal bir sırayla sunuldu ve uyarınlar arası süre 2000 ms idi. Kaydedilen olaya ilişkin potansiyeller yanıtlarının ortalamaları alındı; ardından olaya ilişkin potansiyeller yanıtlarının genlik ve latans değerleri ölçüldü. N100, P200 ve P300 dalgalarının genlik ve latansları tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi.

Bulgular: İstatistiksel analiz sonucunda, OUAS hasta grubunda P300 genliklerinin anlamlı olarak daha düşük ($p < 0.003$), P300 latanslarının ise anlamlı olarak daha uzun ($p < 0.04$) olduğu saptandı. Bu farklılıklar tüm kanallarda gözlemlendi. Bu iki grup arasında N100 ve P200 yanıtlarının genlik ve latans değerleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Yorum: Sonuçlarımız OUAS hastalarının bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde olaya ilişkin potansiyellerin kullanışlı bir yöntem olduğunu göstermektedir. OUAS'ın bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri olaya ilişkin potansiyel yanıtları ile gözlemlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, bilişsel fonksiyonlar, olaya ilişkin potansiyeller, P300.

ABSTRACT

Objective: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is characterized by desaturation in blood oxygen level and sleep fragmentation because of repeated upper airway obstruction (1). Beside many systemic problems, especially cognitive dysfunction with arousal and attention defects are observed (2). OSAS related neurocognitive deficits are the results of a combination of both hypoxemia and decreased vigilance (3). Event related potentials (ERPs) are scalp recorded voltage fluctuations, which reflect several cognitive processes generated within specific brain regions during stimulus processing (4). In this study, we aimed to investigate cognitive dysfunctions in OSAS patients with ERP.

Patients and Methods: 34 OSAS patients (ages between 28 and 67 years, 11 males, 23 females) and 36 healthy control subjects (ages between 23 and 60 years, 12 males, 24 females) participated in the study. ERPs were recorded from Ag-AgCl disc electrodes placed on Fz, Cz, and Pz locations (10/20 system) using an auditory oddball paradigm. The target ratio was 20%. Target tones (2000 Hz) and standard tones (1000 Hz) were binaurally presented by headphones at 70 dB SPL. The tones were presented in a random series with interstimulus intervals of 2000 ms. Recorded ERP responses were averaged and amplitude and latency values of ERP waves were measured. Amplitude and latency values of N100, P200, and P300 components were evaluated by repeated measures analyses of variance (ANOVA).

Results: Statistical analyses indicate that the P300 amplitudes were significantly lower ($p < 0.003$), and P300 latencies were significantly longer ($p < 0.04$) in OSAS patients group. These differences have been observed at all leads. There were no significant differences in latency and amplitude values of N100 and P200 responses between the two groups.

Conclusion: Our results suggest that event related potentials are useful methods for evaluating cognitive functions of OSAS patients. Negative effects of OSAS on cognitive functions could be observed with event related brain responses.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome, cognitive functions, event related potentials, P300.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. American Sleep Disorders Association (ASDA)-Diagnostic Classification Steering Committee. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual*. 2nd ed. Lawrence, KS: Allen Pres Inc, 1997.
2. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological consequences of sleep apnea: A critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:772-85.
3. Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exper Neuropsychol* 1991;13:950-64.
4. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R, et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiol* 2000;37:27-152.

P-07

Kokain ve Amfetaminle Regüle Edilen Transkript (CART) Yetersizliğine Sahip Karboksipeptidaz E Nakavt Farelerde Kemik Yoğunluğunun Azalmasının Artan Kemik Dönüşümüyle İlişkilendirilmesi

Low Bone Density Associated with Elevated Bone Turnover in Carboxypeptidase E Knockout Mice with Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript (CART) Deficiency

Tülin Yanık¹, Niamh Cawley², Alicja Woronowicz², Joan C. Marini³, Peng Y. Loh²

¹ Ortadoğu Teknik Üniversitesi Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara, Türkiye

² Section on Cellular Neurobiology, Program on Developmental Neuroscience Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

³ Bone and Extracellular Matrix Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

ÖZET

Amaç: Karboksipeptidaz E (CPE) prohormon/pronöropeptitlerin işlenmesini sağlayan bir enzimdir. CPE geninin etkisizleştirildiği (nakavt) farelerde CPE yetersizliği, prohormonların işlenmesinin azalmasına yol açmaktadır; örneğin, insülin ve kemik oluşumunu des-

tekleyen bir nöropeptit olduğu ileri sürülen kokain ve amfetaminle regüle edilen transkript (CART) peptit hormonları. Bu çalışmamızda, aşırı obez CPE-nakavt farelerin azalmış kemik mineral derişimine (KMD) sahip olduğunu göstermekteyiz. Bu farelerdeki düşük KMD'nin aktif biyo-CART eksikliğinden dolayı oluştuğunu ileri sürmekteyiz.

Gereç ve Yöntem: CPE-nakavt farelerin kemikleri sol uyluk kemiklerinin KMD'si çift enerji X-ray absorptiometriyle (DEXA) belirlenmiştir. Biyokimyasal metodlarla hem yabanıl hemde nakavt farelerin serumlarında kalsiyum, karboksi-terminal kollagen kroslinks (CTX-1) ve osteokalsin miktarları tesbit edilmiştir. ProteinChip teknolojisi kullanılarak hipotalamik ve serum CART formları belirlenmiştir. Ayrıca, Western blot yöntemiyle POMC (proopimelanocortin) proteinin ürünleri ve radyoimmünssay yöntemiyle hipofizin nörointermediate lobundaki a-MSH miktarı tesbit edilmiştir.

Bulgular ve Yorum: CPE-nakavt hem dişi hemde erkek farelerin sol uyluk kemiklerinin KMD'si yabanıl farelerle karşılaştırıldığında daha azdır (n= 16, 8 dişi ve 8 erkek). Yabanıl türlerde KMD 0.096 ± 0.004 SEM g/cm² ve CPE-nakavt farelerde 0.085 ± 0.002 SEM g/cm² olarak belirlenmiştir (p<0.01). Nakavt farelerin serumlarında kemik erimesinin ve yapımının belirteçleri olan kalsiyum, CTX-1 ve osteokalsinin yüksek miktarda bulunması nakavt hayvanlarda yüksek oranda kemik erimesi ve aynı zamanda kemik dokusunun miktarlarının arttığını göstermektedir. Düşük KMD, nakavt farelerde, kemik döngüsünün kemik erimesinden daha az olduğunu göstermektedir. Bu durum farelerde hem hipotalamik hemde serum CART seviyelerinin az olmasıyla desteklenir. Yabanıl farelerle karşılaştırıldıklarında nakavt farelerin serum PTH seviyeleri normaldir; ancak, bu farelerde pro-popiomelanokortin, ACTH veya α -MSH'ye yetersiz düzeyde işlenmiştir. Ayrıca, melanokortin 4 reseptör ligandı olan α -MSH seviyeleri hipofizin nörointermediate lobunda yaklaşık %80 oranında azalmıştır [444.1 ng/mL yabanıl fare, n= 7; 85.3 ng/mL nakavt fare, n= 8, p<0.001]. Bu önemli azalma, CART ekspresyonu artan kemik külesine sahip MC4R-/- fareler ile CPE-nakavt farelerin neuroendokrinolojik olarak analog olduklarını gösterir; ancak, MC4R-/- farelerde görülen bu özelliğin, yetersiz pro-CART işlenmesi görülen CPE-nakavt farelerde bulunmaması CART'ın kemik oluşumundaki önemli rolünü destekler. Son olarak, pankreastan insülin salınımını arttırdığı bilinen ve osteoblastlardan salgılanan osteokalsin; ayrıca, insülin duyarlılığını artıran adipositlerden salgılanan adiponektin seviyelerinin artışı CPE-nakavt farelerin diyabetik statüleriyle ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karboksipeptidaz E (CPE) nakavt fare, kokain ve amfetaminle regüle edilen transkript (CART), alpha-MSH, kemik.

ABSTRACT

Objective: Carboxypeptidase E (CPE) is a prohormone/proneuropeptide processing enzyme. Deficiency of CPE in knockout (KO) mice leads to poor prohormone processing and deficiencies in peptide hormones/neuropeptides e.g. insulin and cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART), a neuropeptide implicated in promoting bone formation. We showed that obese CPE-KO mice have low bone mineral density (BMD) that is related to deficiency of bioactive CART levels in hypothalamus.

Materials and Methods: BMD was determined by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Serum levels of calcium, carboxy-terminal collagen crosslinks (CTX-1) and osteocalcin was measured with biochemical methods. ProteinChip technology was used to determine hypothalamic levels of CART. Western blot techniques were utilized to detect POMC (proopimelanocortin) products and radioimmunoassay was used to measure levels of neurointermediate lobe of pituitary a-MSH.

Results: We report that CPE-KO mice which are extremely obese have low BMD. BMD in the left femur of both females and males was less in the CPE-KO animals compared to WT littermates (n= 16, 8 females and 8 males). WT BMD was 0.096 ± 0.004 SEM g/cm² versus CPE-KO mice have 0.085 ± 0.002 SEM g/cm² (p<0.01). The KO animals have elevated plasma calcium, and CTX-1 and osteocalcin, indicators of bone resorption and formation, respectively, indicating elevated bone turnover in the KO animals. The low BMD indicates that bone formation lags bone resorption in CPE-KO mice, which corroborates with their lack of hypothalamic and circulating CART. Serum PTH was normal compared to wild-type littermates; however, POMC was inefficiently processed to ACTH or α -MSH in these mice. The levels of α -MSH, the melanocortin 4 receptor ligand, in the neurointermediate lobe of the pituitary were reduced by ~ 80% [444.1 ng.mL WT, n= 7 vs. 85.3 ng/mL KO, n= 8 p<0.001]. This significant reduction renders it neuroendocrinologically analogous to the MC4R-/- mouse that showed increased bone mass through enhanced CART expression, however, this did not occur in the CPE-KO mouse with defective pro-CART processing, further supporting a critical role of CART in bone formation. Finally, the increased levels of osteocalcin from osteoblasts, a peptide known to promote insulin release from the pancreas and adiponektin from adipocytes to enhance insulin sensitivity, may be a response to the diabetic state of the animal.

Key Words: Carboxypeptidase E (CPE) knockout mouse, cocaine and amphetamine regulated transcript (CART), alpha-MSH, bone.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, et al. 2005 Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 434:514-20.
2. Cawley NX, Zhou J, Hill JM, Abebe D, Romboz S, Yanik T, et al. 2004 The carboxypeptidase E knockout mouse exhibits endocrinological and behavioral deficits. *Endocrinology* 145:5807-19.
3. Zhong Q, Sridhar S, Ruan L, Ding KH, Xie D, Insogna K, et al. 2005 Multiple melanocortin receptors are expressed in bone cells. *Bone* 36:820-31.

Akut ve Kronik Amitriptilin ve Fluoksetin Uygulamalarının Kaygı Düzeyine Etkilerinin Farelerde Yenilik Uyarısına Bağlı Süslenme Davranışı ile Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects of Acute and Chronic Treatments of Amitriptyline and Fluoxetine on anxiety in Novelty-Induced Grooming Behavior in Mice

Oruc Allahverdiyev, İclal Hatipoğlu, Nurhan Enginar

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Akut amitriptilin ve fluoksetinin, deney hayvanlarında kaygı düzeyi üzerine etkileri ile ilgili bulgular çelişkilidir (1-3). Fare ve sıçanların yenilik uyarısına bağlı süslenme (tınar) davranışlarında, mikro yapının değerlendirilmesi ile kaygı-giderici ve kaygı-benzeri etkilerin etkin biçimde ölçülebildiği öne sürülmüştür (4). Antidepresanların kaygı üzerine etkileri yinelenen uygulamalarında ve kaygı düzeyini yükselten koşullar altında daha belirgin olabilir. Akut ve kronik amitriptilin ve fluoksetinin kaygı düzeyine etkinlikleri, kaygı oluşturan pentilentetrazol verilen farelerde süslenme ve motor aktivite ölçümleri ile değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Beş gruba ayrılan erkek farelere, 14 gün serum fizyolojik, amitriptilin (5, 10 mg/kg) ve fluoksetin (5, 10 mg/kg) uygulandı (i.p.). Birinci gün serum fizyolojik, amitriptilin veya fluoksetin ve 15. gün serum fizyolojik injeksiyonundan 10 dakika sonra serum fizyolojik veya pentilentetrazol (10 mg/kg) verildi (i.p.). On beş dakika sonra, bir algoritma ile 5 dakika yenilik uyarısına bağlı süslenme ve 10 dakika şahlanma ve motor aktivite ölçümleri yapıldı. Veriler Kruskall Wallis varyans analizi ve Dunn testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Akut uygulamada, 10 mg/kg amitriptilin ($p < 0.01$) ve pentilentetrazol ile birlikte 5 mg/kg amitriptilin ($p < 0.01$) veya 10 mg/kg fluoksetin ($p < 0.01$) ve kronik uygulamada, 10 mg/kg amitriptilin ($p < 0.05$) süslenme süresini azalttı. Kronik uygulamada, 10 mg/kg fluoksetin genital bölge süslenmesini artırdı ($p < 0.05$). Akut uygulamada, 5 ($p < 0.05$) ve 10 ($p < 0.01$) mg/kg amitriptilin ve pentilentetrazol ile birlikte 5 ($p < 0.05$) veya 10 ($p < 0.01$) mg/kg fluoksetin şahlanmayı ve pentilentetrazol ile birlikte 10 mg/kg amitriptilin ($p < 0.05$) toplam motor aktiviteyi azalttı.

Yorum: Amitriptilin, akut ve kronik uygulamada, süsleme süresine etkisi ile kaygı giderici etkinlik gösterdi. Benzer etkinlik, akut uygulamada pentilentetrazol ile birlikte amitriptilin veya fluoksetin uygulamalarında da ortaya çıktı. Ancak, süslenme süresinde ve mikro yapıda kaygı-oluşturucu veya kaygı-giderici etkinliği yansıtan değişiklikler ortaya çıkmadı ve şahlanma üzerine etki kaygı oluşturuca etkinliği yansıttı. Sonuç olarak, fluoksetinin genital süslenmeyi artırması eski bulguları desteklemekte, amitriptilin ve fluoksetinin kaygı üzerine etkileri ile ilgili bulgular tutarlılık göstermemektedir (5).

Anahtar Kelimeler: Amitriptilin, fluoksetin, pentilentetrazol, süslenme, kaygı.

ABSTRACT

Objective: Findings for the effects of acute amitriptyline and fluoxetine on anxiety levels in animals are contradictory (1-3). It has been suggested that the anxiolytic and anxiety-like effects can be measured effectively by evaluating the microstructure of novelty-induced grooming behavior in mice and rats (4). The efficacy of antidepressants on anxiety may be more evident in repeated treatments and anxiety-inducing situations. Effects of acute and chronic treatments of amitriptyline and fluoxetine on anxiety were evaluated by grooming and motor activity measurements in mice given anxiogenic pentylenetetrazole.

Materials and Methods: Male mice were divided into 5 groups and injected (i.p) with saline (control), amitriptyline (5, 10 mg/kg) or fluoxetine (5, 10 mg/kg) for 14 days. Ten minutes following saline, amitriptyline and fluoxetine injections on day 1, and saline injections on day 15, saline or pentylenetetrazole were given (i.p.) to animals in each group. Fifteen minutes later, animals were observed for 5 minutes for the novelty-induced grooming activity using an algorithm and for 10 minutes for rearing and motor activity measurements. Data were analyzed by Kruskal-Wallis and Dunn test.

Results: In acute treatment, 10 mg/kg amitriptyline ($p < 0.01$) and pentylenetetrazole with 5 mg/kg amitriptyline ($p < 0.01$) or 10 mg/kg fluoxetine ($p < 0.01$) and in chronic treatment, 10 mg/kg amitriptyline ($p < 0.05$) reduced grooming time. In chronic treatment, 10 mg/kg fluoxetine increased genital grooming ($p < 0.05$). In acute treatment, 5 ($p < 0.05$) and 10 ($p < 0.01$) amitriptyline and pentylenetetrazole with 5 ($p < 0.05$) or 10 ($p < 0.01$) mg/kg fluoxetine reduced rearing and pentylenetetrazole with 10 mg/kg amitriptyline ($p < 0.05$) decreased motor activity.

Conclusion: Amitriptyline showed anxiolytic activity with its effect on grooming time in acute and chronic treatments. Similar activity was observed in acute treatments of pentylentetrazole with amitriptyline and fluoxetine. However, there were no differences in time and microstructure of grooming in terms of anxiogenic and anxiolytic activity and the effect on rearing reflected anxiogenic efficacy. In conclusion, though increase in genital grooming produced by fluoxetine supports previous findings, present results seem inconsistent for the effects of amitriptyline and fluoxetine on anxiety (5).

Key Words: Amitriptyline, fluoxetine, pentylentetrazole, grooming, anxiety.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Borsini F, Podhorna J, Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? *Psychopharmacology* 2002;163:121.
2. Parra A, Everss E, Monleon S, Vinader-Caerols C, Arenas MC. Effects of acute amitriptyline administration on memory, anxiety and activity in male and female mice. *Neurosci Res Commun* 2002;31:135.
3. Griebel G, Cohen C, Perrault G, Sanger DJ. Behavioural effects of acute and chronic fluoxetine in Wistar-Kyoto rats. *Physiol Behav* 1999;67:315.
4. Kalueff AV, Tuohimaa P. Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain Res Prot* 2004;13:151.
5. Enginar N, Hatipoğlu İ, Firtına M. Evaluation of the acute effects of amitriptyline and fluoxetine on anxiety using grooming analysis algorithm in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 89:450.

P-09

Siyatik Sinir (N. İscihadicus) Zedelenmesinde Metilprednisolon ve Rapamisinin İyileştirici Etkileri

The Recovering Effects of Methylprednisolone and Rapamycin on Sciatic Nerve Injury

Tülin Fırat¹, Nilüfer Ulaş¹, Aysel Kükner¹, Kaan Gideroğlu², Hakan Terzi¹

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Periferik sinirlerin fiziksel veya kimyasal hasara maruz kalması, duyu ve motor nöron fonksiyonlarını kaybederek hayat kalitesini düşürebilecek ciddi bozukluklara neden olabilir. Son 10 yılda, nörotrofin uygulanması gibi, sinir iyileşmesini uyarıcı etkilerini gösteren terapötik çalışmalar yapılmıştır (1). Rapamisin nörotropik ve nöroprotektif etkileri saptanmış bir immünsüpresif ajandır (2). Metilprednizolon'un (MP) ise, travma ve iskeminin etkisiyle oluşan ödem ve inflamasyonun zararlı etkilerini azaltıp, rejenerasyonu sağlayabileceği düşünülmektedir (3). Bu yüzden, oluşturulan siyatik sinir zedelenmesine Rapamisin ve MP'nin iyileştirici etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada toplam 35 (250-350 g) adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Kontrol, Sham-kontrol, Hasar, MP, Rapamisin olmak üzere 5 grup oluşturuldu. Tüm hayvanların sol siyatik sinirine 5 dakika mikrovasküler klemple ile bası uygulandı. Takip eden 7 gün süresince MP ve rapamisin gruplarına hergün tedavi uygulandı. Deney sonunda siyatik sinir lezyon bölgesi (core area) çıkarılıp %10 formaldehidle tespit edildi. Hazırlanan kesitler, Hematoksilin Eosin, Toluidin blue ve apoptozis için TUNEL yöntemiyle boyanarak ışık mikroskopta incelendi. Gruplardaki mast hücre sayıları ve TUNEL (+) hücreler sayılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular ve Yorum: Hasar grubunda miyelinli akson çapları genişlemişti. Bazı aksonların miyelin kılıflarının kaybolduğu, akson yapısının düzenli görünümünü kaybettiği gözlemlendi. Perinöryum içindeki sinir lifleri etrafında makrofaj ve lenfositlere rastlandı. Kan damarlarının genişlediği ve bol miktarda eritrositle dolu olduğu görüldü. Schwann hücrelerinde irileşme dikkat çekti. Apoptotik hücre sayıları artmıştı.

Tedavi gruplarının her ikisinde de minimal iyileşme, miyelinli sinir liflerinin yapı ve çaplarının normal yapıya daha benzer olduğu görüldü.

Dikkat çekici olarak Rapamisin grubunda mast hücre sayılarının arttığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Siyatik sinir zedelenmesi, rapamisin, metilprednizolon, mast, apoptozis.

ABSTRACT

Objective: Expose of the peripheral nerves to physical and chemical injury can cause a severe functional impairment and to a decrease in the quality of life because of sensory and motor loss of function. In the last decade, several therapeutic approaches such as the administration of neurotrophins have been developed to stimulate the regeneration of the nerve (1). Rapamycin is an immunosuppressant agent which has neuroprotective and neurotrophic effects (2). It's thought that methylprednisolone (MP) can be bene-

ficial for providing regeneration and decreasing the harmful effects of edema and inflammation resulting from ischemia and trauma (3). This study investigates whether rapamycin and MP has a recovering effects on sciatic nerve injury.

Materials and Methods: In this experiment, 35 adult male rats (250-350 g) in total were used. There were 5 groups classified as, control, Sham-control, injury, MP, and Rapamycin. The injury was produced on left sciatic nerves of all rats by crushing with microvascular clasp about 5 minutes. During the following 7 days, treatment was administered to MP and rapamycin groups. At the end of the experiment, core area of sciatic nerve was removed and exposed to 10% formaldehyde for fixation. Prepared sections were observed under light microscope by staining with Hematoksilen Eosin, Toluidin blue and TUNEL method for apoptosis. The TUNEL (+) cells and mast cells in groups were counted for statistical analysis.

Results: In injury group, the diameter of myelinated axons enlarged. It was observed that myelin sheath of axons disappeared and the regular structure of axons was degenerated. Macrophage and lymphocytes were found around of the nerve fibers in the perineurium. In addition, there was dilatation of blood vessels including lots of erythrocytes. Schwann cells were enlarged.

The number of apoptotic cells was increased. All two treatment groups, there were minimal improvement and the structure and diameter of myelinated nerve fibers were observed more similar to normal structure.

Interestingly, the number of mast cells was increased in Rapamycin group.

Key Words: Sciatic nerve injury, rapamycin, methylprednisolone, mast, apoptosis.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gordon T, Sulaiman O, Boyd JG. Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *J Peri Nerv Syst* 2003;8:236-50.
2. Ruan B, Pong K, Jow F, et al. Binding of rapamycin analogs to calcium channels and FKBP52 contributes to their neuroprotective activities. *PNAS* 2008;105:33-8.
3. Lankhorst AJ, Laak MP, Hamers FPT, Gispens WH. Combined treatment with aMSH and methylprednisolone fails to improve functional recovery after spinal injury in the rat. *Brain Research* 2000;859:334-40.

P-10

Elk-1 ve RSK2 Proteinleri Arasındaki Etkileşim

Interaction Between Elk-1 and RSK2

Gaye Sağınc, Özlem Demir, Işıl Aksan Kurnaz

Yeditepe Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: RSK2, özellikle H3 histon proteinini fosforlamakla görevli bir histon kinazdır (1). RSK2 genindeki mutasyonlar sonucunda, zeka geriliği, anormal yüz ve iskelet özelliklerine yol açan Coffin-Lowry sendromu ortaya çıkmaktadır (2). RSK2, ERK 1/2 tarafından fosforlandıktan sonra aktif hale geçer ve c-fos promotörüne getirilir (1,3,4). Bu çalışmanın amacı, RSK2'yi c-fos promotörüne taşıyan Elk-1 transkripsiyon faktörü ile etkileşmesi olup olmadığını araştırmaktır. Elk-1'in transkripsiyonel aktivasyonunun, RSK2 üretmeye hücrelerde düşmesi, bu hipotezi desteklemektedir (4).

Gereç ve Yöntem: Bu projede, immünoçöktürme ve Western blot teknikleri ile RSK2 ve Elk-1 arasındaki olası bir etkileşimin varlığı, RSK2 delesyon mutantlarının moleküler klonlama yöntemiyle yaratılması yoluyla da RSK2 proteinine ait bölgelerden hangisinin bu etkileşim için önemli olduğu araştırılmıştır. Bunun yanı sıra, RSK2 delesyon mutantlarının, Elk-1'in hücre içindeki lokalizasyonuna olan etkisi, konfokal mikroskopisi ile analiz edilmiştir.

Bulgular ve Yorum: Western blot ve dizileme metodları ile RSK2 delesyonlarının, sırasıyla, büyüklükleri ve dizileri doğrulanmıştır. Diğer çalışmalarımızın sonucunda, RSK2'nin Elk-1 ile etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Bu etkileşimin c-fos promotörünün epigenetik regülasyonu üzerindeki rolü ve RSK2 üzerindeki bölgeler hala incelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: RSK2, Elk-1, ERK1/2, kinaz, c-fos.

ABSTRACT

Objective: RSK2 is a 90 kDa histone kinase that phosphorylates mainly histone H3 (1). Mutations in RSK2 gene were shown to cause the Coffin-Lowry Syndrome, which has symptoms including mental retardation, as well as facial and skeletal abnormalities (2).

RSK2 is activated upon phosphorylation by ERK 1/2 and recruited to the c-fos promoter (1,3,4). Our study aims to investigate whether this recruitment of RSK2 is via interaction with a known regulator of the c-fos proto-oncogene, namely Elk-1. To support this hypothesis, it was demonstrated that the transcriptional activation of Elk1 was decreased in cells that could not produce RSK2 (4).

Materials and Methods: In this project, this possible interaction of RSK2 and Elk-1 are investigated with immunoprecipitation and Western blot methods, and the domain of RSK2 which is important for this interaction is being mapped through RSK2 deletion constructs created upon molecular cloning technique. We have also attempted to analyze whether these RSK2 deletions have affected nuclear localization of Elk-1 using confocal microscopy.

Results and Conclusion: We used Western blot and sequence PCR to confirm sizes and sequences of deletion mutants respectively. We have shown that RSK2 indeed does interact with Elk-1. The role of this interaction on the epigenetic regulation of c-fos promoter is currently under investigation as well as RSK2 domains analysis.

Key Words: RSK2, Elk-1, ERK1/2, kinase, c-fos.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Rana Anjum, John Blenis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, October 2008.
2. S. Castellvi-Bel, M. Mila. *Genes Responsible for Nonspecific Mental Retardation, Molecular Genetics and Metabolism*, 2001.
3. Jeffrey A. Smith, Celeste E. Poteet-Smith, Kevin Malarkey, and Thomas W. Sturgill. *Identification of an Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) Docking Site in Ribosomal S6 Kinase, a Sequence Critical for Activation by ERK in vivo*, *The Journal of Biological Chemistry*, 1998.
4. Jens C Brüning, Jennifer A. Gillette, Yi Zhao, Christian Bjorbaeck, Jörg Kotzka, Birgit Knebel, et al. *Ribosomal Subunit Kinase-2 is Required for Growth Factor- Stimulated Transcription of the C-Fos gene*, *PNAS*, 2000.

P-11

Pediyatrik Nöroblastomlara Karşı Olası İlaç Adaylarının Taranması

Screening of Potential Drug Candidates Against Paediatric Neuroblastoma

Aslı Dedeğaç¹, Kristen Smith², Mayumi Fujitani², Berrak Çağlayan¹, Çağlayan Ünsal⁴, Berna Sarıyar⁵, David R. Kaplan^{2,3}, Işıl Aksan Kurnaz¹

¹ Yeditepe Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye,

² Sick Children Hastanesi, Hücre Biyolojisi Programı, Toronto, Ontario, Canada

³ Toronto Üniversitesi, Moleküler ve Tıbbi Genetik Bölümü, Ontario, Canada

⁴ İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵ Marmara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Nöroblastoma çocuklukta en çok görülen ekstrakraniyal (kafatasının dışında) katı tümördür. On beş yaş altındaki çocuklarda görülen kötü huylu tümörlerin %7'si ve pediyatrik onkoloji ölümlerin %15'inden sorumludur (1). Bu kanser periferik sinir sisteminin sempatik sinir düğümlerindeki nöral taç kök hücrelerinden doğar. Kemoterapi sonrası nüksetmeye ve kemik iliğine metastaz olmuş hastalarda yüksek ölüm oranına (%70) neden olması karakteristik özelliklerindedir. Bir önermeye göre nöroblastomanın nüksetmesinin sebebi kanser ilaçlarına dayanıklı kanser kök hücrelerine sahip olması olabilir. Yakın zamanda laboratuvarımız kemik iliğinden heterojen, kültürde kendi kendini yenilemek ve bağışıklık sistemi baskılanmış farelere 10 hücreye kadar hücre enjekte edildiğinde tümör oluşturmak gibi kanser kök hücreleri özellikleri taşıyan hücreler izole etmiştir (2). Yeni, toksik olmayan ve nöroblastoma kök hücrelerini hedefleyen (neuroblastoma stem cells - NSC) ilaçları belirleyebilmek için; acaba onların hızlı ölümünü sağlayacak ve deri veya sünnet derisinden izole edilmiş normal pediyatrik nöral taç kök hücrelerine zarar vermeyecek ilaçlar bulabilir miyiz? sorusunu sorduk (3).

Gereç ve Yöntem: Papaver çiçeğinden kansere karşı özellikleri olan alkaloidler içeren ekstraktları kullandık (4,5). *Papaver dubium* subsp. *lecoqii* türünün toprak üstü kısımlarının sırasıyla petrol eteri ve dietileter ile tüketilmesiyle elde edilen iki ekstrakt (PE ve DEE) ile *P. polychaetum* türüne ait alkaloid ekstraktı (A) olmak üzere üç çeşit ekstrakt elde edildi. Bu ekstraktlar Sick Children hastanesindeki hastaların metastaz yapmış kemik iliklerinden izole edilen nöral kök hücrelerine eklendi.

Bulgular ve Yorum: Bu ekstraktlerden, *P. polychaetum* alkaloid ekstraktı NSC'lerin ölümünü tetiklemiş ve normal nöral taç kök hücrelerine zarar vermemiştir. Laboratuvarımız bu ekstraktın aktive maddesini belirleyecek ve ilaç taraması bu maddeyle tekrarlayacaktır. Bu aşamadan sonra hücre ölüm mekanizması biyokimyasal ve moleküler yöntemlerle belirlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Nöroblastoma, kanser kök hücreleri, ilaç taraması, kanser terapisi.

ABSTRACT

Objective: Neuroblastoma is most common extracranial solid tumor, responsible for 7% of malignant tumors seen in patients under 15 years and 15% paediatric oncology deaths (1). This cancer arises in the sympathetic ganglia of the peripheral nervous system from neural crest stem cells, and is characterized by frequent relapse following chemotherapy and a high fatality rate in patients who have metastasis to the bone marrow (over 70%). One hypothesis as to why neuroblastoma relapses is that it may contain cancer stem cells that are resistant to commonly used cancer drugs. Our laboratory recently isolated cells from bone marrow metastases with the properties of cancer stem cells; they are heterogenous, self-renew in culture, and form tumors in immunocompromised mice with as few as 10 cells (2).

Materials and Methods: To identify novel non-toxic agents that may target the neuroblastoma stem cells (NSC), we asked whether we could identify drugs that would induce their rapid death and not affect the survival of normal pediatric neural crest stem cells isolated from the skin and foreskins (3). We used extracts from the Papaver flower, which contains alkaloids though to have anti-cancer properties (4,5). Two extracts obtained by the consumption of the parts over soil of the Papaver dubium subsp. Lecoqii kind, respectively by petrol ether and diethyl ether (PE and DEE) and the alkoid extract of *P. polychaetum* kind were obtained. These extracts were added to NSCs isolated from bone marrow metastases from patients from the Hospital for Sick Children.

Results and Conclusion: From this extracts, papaver polychaetum alkaloid extract induced the death of the NSCs and not the normal neural crest stem cells. Our lab will identify the active substances in this extract. Drug screening will be repeated with this substances. We will then identify the mechanism of cell death by biochemical and molecular methods.

Key Words: Neuroblastoma, cancer stem cells, drug screening, cancer therapeutics.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. John M Maris, Michael D Hogarty, Rochelle Bagatell, Susan L Cohn. Neuroblastoma. Vol 369. June 23,2007 Available from: URL: <http://www.thelancet.com>
2. Loen M. Hansford, Amy E. McKee, Libo Zhang, Rani E. George, J. Ted Gerstle, et al. Neuroblastoma cells isolated from bone marrow metastases contain a naturally enriched tumor-initiating cell. Cancer Research 2007;67:23. Available from: URL: <http://www.aacrjournals.org>
3. Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, Barnabé-Heider F, Sadikot A, Kaplan DR, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. Nat Cell Biol. 2001; 3:778-84.
4. Anticarcinogenic effects of some Indian plant products. Aruna K, Sivaramkrishnan VM. Food Chem Toxicol. 1992;30:953-6
5. Iwasa K, Moriyasu M, Yamori T, Turuo T, Lee DU, Wiegreb W. In vitro cytotoxicity of the protoberberine-type alkaloids. J Nat Prod 2001;64:896-8.

P-12

Korku Şartlanmasına İlişkin Bir Hesaplamalı Model

A Computational Model for Fear Conditioning

Serkan Çapkan, Neslihan Serap Şengör

Istanbul Teknik Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hesaplamalı sinirbilimdeki basitleştirilmiş modeller, beyindeki elektriksel ve kimyasal olayların bilişsel süreçleri nasıl oluşturduğunu anlamak üzere, anatomik verilerden hareketle, bu süreçlerin bilgisayar benzetimlerini ortaya koymaktadırlar. Bu alanda yapılan çalışmalardan duygusal süreçlere ilişkin olanlar oldukça az olmakla beraber, Joseph LeDoux ve arkadaşları korku şartlanmasına ilişkin bir bağlantısal model önermişlerdir. Bu çalışmada, önerilen modelin ses işareti ile sunulan bir rahatsız edici işaret ile korku şartlanmasını modelleyebildiği gösterilmiştir (1).

Bu modelde, ses girişleri, sinir sisteminde motor ve duyumsal iletiler için geçiş merkezi olarak kabul edilen talamusta ilgili bölgeleri uyardığı aşamadan itibaren gözönüne alınmıştır ve talamusun iki farklı bölgesi, korteksin sese ilişkin bölgesi ile amigdalaya yer verilmiştir. Amigdala çıkışları buradan davranışsal çıkışları verecek yapıya iletildiği için davranışsal çıkışlar olarak ele alınmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu model, ele alınıp (2)'de yeniden gerçekleştirilmiş ve (1)'de verilen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada ise, (1)'deki modeldeki bazı bağlantı ve yapılarda kimi değişiklikler yapılarak korku şartlanmasına ilişkin nöral yapılar ve bu yapılar arasındaki hasarın etkileri ve modelde ele alınmayan ikincil uyarana şartlanma ve şartlanmanın etkisinin silinmesi kısaca incelenecektir.

Yorum: Hasarın etkileri için korteksin sese ilişkin bölgesinden amigdalya ve talamusun MGv/PIN kısmından amigdalya giden kırsımlar ele alınacak ve elde edilen sonuçlar incelenecektir.

Ayrıca (3)'de sözü edilen çevresel etkenlere karşıda şartlanmanın gerçekleşmesini modellenmek üzere modele bazı eklemelerde bulunulacaktır. İkincil uyarın görsel uyarın olarak kabul edilecek ve bunu modelde ifade edebilmek için talamus'un görsel bölgesi Centromedian Nucleus (4) ve korteksin görsel uyarınlara ilişkin kısmı modele eklenecek ve şartlanma süreçlerinin ardından çevre uyarını ifade eden görsel uyarınları uygulanarak bunlara da karşı şartlanmanın olup olmadığı incelenecektir.

Bu çalışmada gerçekleştirilecek son bir geliştirme de, önerilen bu modelin, şartlanma sonrasında şartlanılan uyarınların rahatsız edici uyarın olmadan birçok kereler daha uygulanmaya devam etmesi durumunda şartlanmanın unutulmasının incelenmesi olacaktır. Bunu gerçekleştirmek üzere, model kullanılarak şartlanma süreçleri normal biçimde gerçekleştirilecek, bunun ardından uygulanan sesler tekrar tekrar uygulanarak modelin şartlanmayı unutup unutmadığı incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Hesaplamalı model, korku şartlanması, ikincil uyarana şartlanma, şartlanmanın silinmesi.

ABSTRACT

Objective: The reduced models of computational modeling which are proposed to understand the impact of electrical and chemical processes that take part in brain on the cognitive processes give rise to simulation results. Even though the work on this area is very limited for the emotional processes, J. LeDoux and colleagues had proposed a connectionist model for fear conditioning. In their work, they have shown that the model can realize fear conditioning due to a nociceptive input given with a tone (1).

In their model, the auditory input has been considered from thalamus onward as it is considered to be the structure that relay motor and sensory signals. So, two different substructures of thalamus, auditory cortex and amygdala with their feed-forward connections are considered. As the output of amygdala stimulates the structures that cause behaviors, it is considered as behavioral output.

Materials and Methods: This model of LeDoux et.al. has been verified in (2) and the results of the realized computational model were in harmony with those of (1). In this work, some connections and the structures of the model in (1) will be modified to investigate the deficiencies in fear conditioning and also the effect of secondary stimulus and extinction of fear conditioning will be considered by enhancing the model given in (1).

Results: In order to accrete the effect of deficiencies, the connections between auditory cortex, MGv/PIN and amygdala will be considered and the results obtained will be investigated.

Also, the effect of secondary stimulus on fear conditioning will be implemented in the model by enhancing the model with addition of the centromedian nucleus and the visual cortex as the secondary stimulus considered is a visual one.

The last enhancement to be considered is to model the extinction of fear conditioning, which will be realized by applying the primary stimulus for a number of times to the model without the nociceptive input once the fear conditioning is set up.

Key Words: Computational model, fear conditioning, conditioning to secondary stimulus, vanishing of condition.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Armony JL, Servan-Schreiber D, Cohen JD, LeDoux JE. "An Anatomically Constrained Neural Network Model of Fear Conditioning", *Behavioral Neuroscience* 1995;109:246-57.
2. Çapkan S. "Duygusal Süreçlerimize İlişkin Nöral Bir Modelin Gerçekleştirilmesi", İTÜ Elektrik-Elektronik Fakültesi Bitirme Projesi, 2007.
3. LeDoux JE. "Emotional Brain", New York, 1996:167-9.
4. Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM. "Loss of Thalamic Intralaminar Nuclei in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease: Clinical and Therapeutic Implications", *Brain* 2000;123:1410-21.

P-13

Spinocerebellar Ataksi Tip 1; Bir Aile

Spinocerebellar Ataxia Type 1; A Family

Filiz Koç¹, Ali İrfan Güzel², Pınar Bengi Boz¹, Sabriye Kocatürk Sel²¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye**ÖZET**

Giriş: Spinocerebellar ataksiler (SCA), serebellar tutulumuna eşlik eden diğer nöroanatomik yapıların etkilenip etkilenmemesine ve genetik özelliklerine göre sınıflandırılır. Spinocerebellar ataksi tip 1 (SCA-1) gövde ataksisinin ön planda olduğu gövde ve ekstremiteler ataksisi ile başlayan, dizartri, yavaşlamış veya kaybolmuş sakkadik hareketlere, periferik sinir tutulumu yanı sıra piramidal bulguların eşlik ettiği bir SCA tipidir. Klinik bulgulara kognitif etkilenme ve hastalığın geç döneminde ekstrapiramidal bulgular eşlik edebilir. Klinik bulgular ortalama 4. dekada (4-74 yaş) başlar. SCA-1, 6. kromozoma lokalize edilmiş, ataksin-1 genini kodlayan bir trinükleotid tekrar hastalığıdır. Hastalık sıklık sırasına göre Güney Afrika, Japonya, Hindistan, İtalya, Avustralya, Portekiz ve Brezilya toplumunda görülmekte, Türkiye'deki insidansı bilinmemektedir. Bu çalışmada 4 kuşak boyunca etkilenimin olduğu bir aile sunulacaktır.

Olgu: Elli yaşındaki indeks olgu konuşma bozukluğu, dengesizlik ve yürüme güçlüğü yakınması ile kliniğe kabul edildi. Nörolojik muayenede; sakkadik hareketlerde yavaşlama, serebellar ve piramidal bulgular, vibrasyon duygusu dört yönlü azalmış idi. EMG'de aksiyon polinöropati saptandı. Serebral nörogörüntüleme belirgin derecede serebellar vermiyan atrofi ve orta serebellar pediküllerde inceleme ve hafif derecede atrofik değişiklikler saptanmıştır.

Bulgular ve Yorum: Klinik, radyolojik elektrofizyolojik ve aile öyküsü nedeniyle otozomal dominant spinocerebellar ataksisi olduğu düşünülen hastada moleküler çalışmalarla da Ataxin-1 geninde heterozigot CAG üçlü nükleotid artışı (23/48 adet) saptanmıştır. Spinocerebellar ataksiler, serebellar bulgulara eşlik eden semptomla göre sınıflandırılan heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle, hastaların klinik bulgularının iyi tanımlanması lokusun saptanması için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Spinocerebellar ataksi, tip 1, otozomal dominant, klinik bulgular.

ABSTRACT

Introduction: Spinocerebellar ataxias are classified according to the accompanying involvement of other neuroanatomical regions in addition to the cerebellar involvement, and to the genetic characteristics. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA-1) is one of the SCA type at which trunk and limb ataxia, dysarthria, slowed down saccadic movements, peripheral nerve and pyramidal involvement are observed. Cognitive effect and extrapyramidal findings at later period of the illness can be accompanied to the clinical findings. Primary findings of SCA-1 begin approximately at the fourth decade (4-74 age). SCA-1 is a kind of disease caused by trinucleotide repeat expansion in Ataxin-1 gene localized on chromosome 6. SCA-1 is seen South Africa, Japan, India, Australia, Portugal and Brazil respectively. The incidence in Turkey is not known. In this study, a family affected during the four generations was reported.

Case: A 50-year-old index case was admitted to our department with speech disorder, imbalance and gait disturbance. Neurological examination showed slow saccades, cerebellar dysfunction, severely reduced vibration sense in the limbs. There was cerebellar vermiyan atrophy, thinning in inner cerebellar peduncles in cerebral magnetic resonance imaging. Peripheral axonal neuropathy was determined in electromyoneurography.

Results and Conclusion: A heterozygous CAG trinucleotide expansion (23/48 times) has been determined on the Ataxin-1 gene of the patient who was supposed as autosomal dominant spinocerebellar ataxia by virtue of the clinical, radiological electrophysiological and molecular studies. Spinocerebellar ataxias are a group of disorders classified according to the cerebellar findings associated with other clinical symptoms. Therefore, it is important to establish an accurate clinical diagnosis of the patients for the determination of the locus.

Key Words: Spinocerebellar ataxia, type 1, autosomal dominant, clinical findings.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Vuillaume I, Schraen S, Rousseaux J, Sablonniere B. Simple Nonisotopic Assays for Detection of (CAG) n Repeats Expansions Associated With Seven Neurodegenerative Disorders. *Diagnostic Molecular Pathology* 1998;7:174-9.
2. Maschke M, Oehlert G, Xie T-D, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, et al. Clinical Feature Profile of Spinocerebellar Ataxia Type 1-8 Predicts Genetically Defined Subtypes. *Movement Disorders*. 2005;20:1405-12.

3. Dorschner M O, Barden D, Stephens K. *Diagnosis of Five Spinocerebellar Ataxia Disorders by Multiplex Amplification and Capillary Electrophoresis. Journal of Molecular Diagnostics* 2002;4:108-13.
4. Silveira I, Miranda C, Guimaraes L, Moreira M, Alonso I, Mendonca P. *Trinucleotide Repeats in 202 Families with Ataxia: A Small Expanded (CAG) n Allele at the SCA17 Locus. Arch Neurol* 2002;59:623-9.

P-14

Spinocerebellar Ataksi Tip 8, Friedreich Ataksisi ve Hemoglobin S Taşıyıcılığı Gösteren Bir Aile

Spinocerebellar Ataxia Type 8, Friedreich Ataxia and Hemoglobine S Within One Family

Filiz Koç¹, Nazlı Başak²¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye² Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye**ÖZET**

Giriş: Spinocerebellar ataksiler (SCA) heredodejeneratif hastalıklar olup klinik bulgular, etkilenen nöroanatomik bölgeler ve genetik özelliklerine göre sınıflandırılır. Spinocerebellar ataksi tip 8 (SCA 8), yürüme ve ekstremiteler ataksisi, dizartri, nistagmus, piramidal bulgular ve derin duyu bozukluğu ile karakterizedir. SCA 8, 13. kromozoma lokalize bir trinükleotid (CTG) tekrar hastalığıdır. Friedreich ataksisi (FRDA) ise erken başlangıçlı SCA'ların en sık formu olup kromozom 9q13-q21.1'deki FRDA geninin birinci intronundaki GAA trinükleotid artışına bağlı otozomal resesif nörodegeneratif bir hastalıktır. Bu çalışmada, SCA 8, FRDA ve HbS birlikteliği olan bir aileyi rapor ettik.

Olgu: On altı yaşındaki bayan hasta yürüme güçlüğü, denge kaybı yakınması ile kliniğe kabul edilmiştir. Nörolojik muayenede dizartri, hızlı fazı bakış yönünde nistagmus, alt ekstremitelerde distal kas gruplarında güçsüzlük, dismetri ve disdiadochokinezi, vibrasyon duyası alt ekstremitelerde belirgin olmak üzere 4 yönlü azalmış olup derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde hipoaktif, alt ekstremitelerde ise abolik idi.

Bulgular: Hastada serebral manyetik rezonans görüntüleme ile serebellar atrofi saptanmıştır. Moleküler çalışmalar sonucunda SCA 8 lokusu ve FRDA geni üzerinde mutasyon gözlemlenmiştir. Proband FRDA için homozigot (675/775), anne (normal/775) ve baba (normal/675) heterozigot olup ayrıca aile içindeki bazı bireylerin HbS taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir.

Yorum: Olgu öykü, nörolojik muayene, laboratuvar verileri ve moleküler çalışma verileriyle SCA Tip 8, FRDA hastası ve HbS taşıyıcısı olarak tanımlanmıştır. Literatür bilgilerimize göre şu ana kadar yukarıda tanımlanan özelliklere sahip herhangi bir olgu veya aile tanımlanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Friedreich ataksisi, spinocerebellar ataksi, tip 8, hemoglobin S.

ABSTRACT

Introduction: Spinocerebellar ataxias (SCA) are a group of hereditary degenerative diseases classified according to the clinical signs, affected neuroanatomical regions and genetic features. Spinocerebellar ataxia type 8 (SCA 8) is characterized by gait and limb ataxia, dysarthria, nystagmus, pyramidal findings and decreased deep sensation. SCA 8 is caused by an expanded (CTG) trinucleotide repeat on the chromosome 13. Friedreich's ataxia (FRDA), the most common subtype of early onset hereditary SCA, is an autosomal recessive neurodegenerative disorder caused by unstable GAA trinucleotide expansions in the first intron of FRDA gene located at 9q13-q21.1 position. Here we reported a family who was affected by SCA 8, FRDA and Hemoglobine S.

Case: A 16-year-old female was admitted to our department with gait disturbances and imbalance. Neurological examination showed nystagmus with rapid phase in the direction of the gaze. In addition, there were dysarthric speech, bilateral dysmetria and dysdiadochokinesis in the upper and lower limbs, an ataxic gait, moderately and severely reduced vibration sense in the upper and lower limbs, respectively. Deep tendon reflexes (DTRs) were hypoactive in upper extremities and absent in lower extremities.

Results: There was cerebellar atrophy in cerebral magnetic resonance imaging. Molecular genetic studies disclosed a mutation on the SCA 8 locus and FRDA. Index case was homozygote for FRDA (675/775), his mother (normal/775) and father were heterozygote, (normal/675). Additionally we determined HbS trait in some members of the family.

Conclusion: The case was diagnosed as SCA Type 8, FRDA patient and HbS carrier on the virtue of neurological examination and laboratory and genetics studies. To the best of our knowledge, this unusual finding has not been reported previously in the literature.

Key Words: Friedreich's ataxia, spinocerebellar ataxia, type 8, hemoglobine S.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Torrens L, Burns E, Stone J, Graham C, Wright H, Summers D, et al. Spinocerebellar ataxia type 8 in Scotland: frequency, neurological, neuropsychological and neuropsychiatric findings. *Acta Neurol Scand* 2008;117:41-8.
2. Yilmaz MB, Koç AF, Kasap H, Güzel AI, Sarica Y, Süleymanova D. GAA repeat polymorphism in Turkish Friedreich's ataxia patients. *Int J Neurosci* 2006;116:565-74.
3. Zeman A, Stone J, Porteous M, Burns E, Barron L, Warner J. Spinocerebellar ataxia type 8 in Scotland: Genetic and clinical features in seven unrelated cases and a review of published reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:459-65.

P-15

Spinocerebellar Ataksi Tip 6 ve Friedreich Ataksi Birlikteliği Olan Bir Aile

A Family with Spinocerebellar Ataxia Type 6 and Friedreich Ataxia

Filiz Koç¹, Ali İrfan Güzel², Pınar Bengi Boz¹, Sabriye Kocatürk Sel²¹ 1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZET

Giriş: Friedreich ataksisi (FRDA) erken başlangıçlı spinocerebellar ataksi (SCA)'lerin en sık formu olup kromozom 9q13-q21.1 üzerindeki FRDA geninin birinci intronundaki GAA trinükleotid artışına bağlı otozomal resesif kalıtılan nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik bulguları nörolojik bulgular ve arka kök ganglion, arka kordon ve spinocerebellar traktus semptomları ile ilişkilidir. SCA tip 6 (SCA-6) 19. kromozom üzerinde lokalize olan CACNA1A geninde CAG trinükleotid ekspansiyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. SCA 6'da klinik bulgular genellikle yavaş progresif seyirli dizartri ve üst ekstremitelerde inkoordinasyon, intansiyonel tremor ve ataksik yürüme ve çift görme, horizontal bakış yönünde nistagmus, vertikal nistagmus ve fiksasyon güçlüğü gibi oftalmolojik bulgularla prezant olur. Hastalığın geç döneminde ekstrapiramidal ve disfaji gibi beyin sapı tutulum bulguları görülebilir.

Olgu: Bu çalışmada, 1. dekatta başlayan giderek artan dengesizlik yakınması olan 17 (hasta I) ve 21 (hasta II) yaşlarında 2 kardeş bildirdik. Nörolojik muayenede, 21 yaşındaki kadın hastada, serebellar ve piramidal bulgular, horizontal bakış sırasında nistagmus, distoni, serebellar ve piramidal bulgular, bilateral horizontal bakış sırasında nistagmus, torticollis, derin duyu bozukluğu ve pes kavus, kifoskolyoz gibi iskelet deformiteleri saptanırken, 17 yaşındaki erkek hastada serebellar bulgular, optik atrofi, parapleji, derin duyu bozukluğu ve iskelet deformiteleri mevcuttu.

Bulgular ve Yorum: Serebral manyetik rezonans görüntülemeye serebellar atrofi saptandı. Klinik bulgular, nörolojik muayene, radyolojik ve moleküler genetik çalışmalar sonunda kardeşlerden biri SCA 6 diğeri ise FRDA olarak tanıandı. Ataksiler heterojen bir hastalıklar grubu olup aile bireyleri veya hastalık öyküsü olan olgularda hem FA hem de SCA'nın değişik formları araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Friedreich ataksisi, spinocerebellar ataksi, tip 6, otozomal dominant, resesif.

ABSTRACT

Introduction: Friedreich's ataxia (FRDA), the most common subtype of early onset hereditary spinocerebellar ataxia (SCA), is an autosomal recessive neurodegenerative disorder caused by unstable GAA tri-nucleotide expansions in the first intron of FRDA gene located at 9q13-q21.1 position. Clinical findings are characterized by neurological signals and symptoms of the dorsal root ganglia, the posterior columns, and pyramidal and spinocerebellar tracts. SCA type 6 (SCA-6) is a kind of neurological disease caused by the CAG trinucleotide repeats expansion in CACNA1A gene localized on chromosome 19. In SCA 6; Clinical findings usually present with slowly progressive dysarthria and subsequently with gait ataxia, upper limb incoordination and intention tremor and ophthalmic findings including diplopia, horizontal gaze-evoked nystagmus, vertical nystagmus and fixation difficulties. Extrapyramidal system and brainstem (such as dysphagia) signs are observed at late clinical stages.

Case: In this study, we reported two siblings (patient I and II at the ages of 17 and 21 respectively) with progressive imbalance. Clinical findings were started in the first decade in both. In neurological examination; Cerebellar and pyramidal findings, bilateral horizontal gaze-evoked nystagmus in both directions, torticollis, and decreased deep sensation and skeletal deformities such as pes cavus, kyphoscoliosis were determined in patient II. Cerebellar findings, optic atrophy, paraplegia, decreased deep sensation and skeletal deformities were observed in patient I.

Results and Conclusion: Evident cerebellar atrophy has determined in cerebral magnetic resonance imaging. As a result of evaluation of clinical findings, neurological examination, radiological and molecular genetic studies, two siblings were diagnosed as SCA

while the other one was diagnosed as FA. In conclusion, ataxias are a heterogeneous group of neurological diseases, so in the families with this kind of diseases, family members should also be studied for both FA and SCA types.

Key Words: Friedreich's ataxia, spinocerebellar ataxia, Type 6, autosomal dominant, recessive.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campenella G, et al. The Relationship Between Trinucleotide (GAA) Repeat Length and Clinical Features in Friedreich Ataxia. *Am J Hum Genetics* 1996;59:554-60.
2. Montermini L, Andermann E, Labuda M, Richter A, Pandolfo M, Cavalcanti F, et al. The Friedreich ataxia GAA triplet repeat: permutation and normal alleles. *Hum Mol Genet* 1997;6:1261-6.
3. Vuillaume I, Schraen S, Rousseaux J and Sablonniere B. Simple Nonisotopic Assays for Detection of (CAG)_n Repeats Expansions Associated With Seven Neurodegenerative Disorders. *Diagnostic Molecular Pathology* 1998;7:174-9.
4. Maschke M, Oehlert G, Xie T-D, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, et al. Clinical Feature Profile of Spinocerebellar Ataxia Type 1-8 Predicts Genetically Defined Subtypes. *Movement Disorders*. 2005;20:1405-12.
5. Silveira I, Miranda C, Guimaraes L, Moreira M, Alonso I, Mendonca P. Trinucleotide Repeats in 202 Families with Ataxia: A Small Expanded (CAG)_n Allele at the SCA17 Locus. *Arch Neurol*. 2002;59:623-9.

P-16

Vigabatrinin Epileptik Beyin Hücre Membranı Üzerindeki Tedavi Edici Rolünün FTIR Spektroskopisi ile Araştırılması

The Investigation of Therapeutic Role of Vigabatrin on Epileptic Brain Cell Membrane by FTIR Spectroscopy

Sevgi Türker Görgülü¹, Deniz Şahin², Feride Severcan¹

¹ Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara, Türkiye

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri B. Fizyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ÖZET

Amaç: Epilepsi; sinir hücrelerinin ani, anormal ve hipersenkron deşarjı sonucu ortaya çıkan, tekrarlayıcı nöbetlerin görüldüğü nörolojik bir durumdur. Epilepsinin tedavisinde metabolik transformasyon gibi özellikleri ile öneme sahip vigabatrin (VGB) GABA'nın bir etil analogudur. Bu çalışmada, pentilentetrazol (PTZ) ile epileptik hale getirilmiş sıçanların beyin hücre membranlarında VGB'in tedavi edici rolü Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ile araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: FTIR spektroskopisi örneğin yapısındaki moleküllerin titreşim gruplarını görüntüleyip moleküler yapı hakkında bilgi verir. FTIR spektrumlarındaki değişkenler bant alanı, bant frekans değeri ve bant genişliğidir. Bant alanı konsantrasyon, C-H gerilme bant konumu lipid düzeni, bant genişliği lipid dinamiği, karbonil ve fosfat band frekans değişimi ise hidrojen bağlanması, hakkında bilgi verir. Bu çalışmada kontrol (n= 7) grubu, PTZ (n= 7) ve PTZ-VGB grubu olmak üzere 3 grup belirlendi. PTZ grubuna 60 mg/kg PTZ verilirken, PTZ-VGB grubuna ise 4 saat arayla önce 100 mg/kg VGB ve 60 mg/kg PTZ enjekte edildi. Enjeksiyon gruplarında epileptik nöbetlerin gözlemlenmesinden sonra beyinler dekapite edildi. Beyin hücre membranları izole edilip FTIR spektroskopisinin 4000-1000 cm⁻¹ frekans aralığında 2 cm⁻¹ çözünürlükte sıvı ortamda incelendi.

Bulgular: Epileptik dokulara VGB uygulaması ile CH₂ asimetric ve simetric bantlarının genişlikleri, C=O ester bandının frekans değeri ve olefinik bant alanı kontrol değerine yaklaşmıştır. Diğer taraftan ise VGB grubunda C=O ester, PO₂ asimetric ve simetric bantlarının alanları, lipid/protein oranı (CH₂ simetric ve Amid I band alanlarının oranı) ve membran protein ikincil yapıları değişiklikleri kontrole anlamlı bir şekilde farklılık göstermiştir.

Yorum: VGB'nin epilepsinin neden olduğu membran dinamiğindeki azalmayı, membran organizasyonundaki farklılaşmayı ve lipid peroksidasyonunu engellediği ortaya çıkarılmıştır. Buna karşın VGB'nin lipid/protein oranındaki azalma, fosfolipit yıkımı ve membran proteinleri ikincil yapılarındaki değişimler gibi patolojiler üzerinde olumlu bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, VGB, PTZ, FTIR spektroskopisi, sıçan beyin hücre membranı.

ABSTRACT

Objective: Epilepsy is a neurological disorder resulted from abnormal and hypersynchron discharge of nerve cells and is characterized by repetitive seizures.

Vigabatrin (VGB), which has important role due its metabolic tranformation, is an ethyl analog of GABA. In the current study, the therapeutic role of VGB on PTZ-induced epileptic rat brain cell membrane was investigated by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR).

Materials and Methods: Animals were divided as control (n= 7), PTZ (n= 7) and PTZ-VGB (n= 7). PTZ group was administrated by 60 mg/kg pentylenetetrazole, PTZ-VGB group received first 100 mg/kg VGB and 4 hours later 60 mg/kg pentylenetetrazole. In the injection groups, brains were decapitated following observation of seizures. The isolated rat brain plasma membranes were studied in FTIR spectroscopy in 4000-1000 cm^{-1} frequency range with 2 cm^{-1} resolution.

FTIR spectroscopy gives molecular information of the system by monitoring the vibration groups of molecules present in the sample.

FTIR spectra parameters are band area, band frequency and bandwidth. Band area informs concentration of the macromolecules. The band frequency and bandwidth of the C-H stretching refers to lipid order and dynamics, respectively. The frequency shifting of carbonyl and phosphate bands reveals the hydrogen bonding.

Results: VGB lead to approach to the control group values of the bandwidth of the CH_2 asymmetric and symmetric, the C=O ester band frequency and the olefinic band area. However, in VGB group, the C=O ester, PO_2 asymmetric and symmetric band areas, lipid to protein ratio (the band area ratio of CH_2 symmetric to Amid I) and the secondary structure of membrane proteins were significantly different from control group.

Conclusion: The results revealed that VGB recovers epilepsy-induced alterations such as decrease in membrane fluidity, membrane disorganization and lipid peroxidation. However, VGB had no positive effects to prevent reduction of the lipid to protein ratio, phospholipid degradation and changes in the secondary structure of membrane proteins.

Key Words: Epilepsy, VGB, PTZ, FTIR spectroscopy, rat brain cell membrane.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Avanzani G, Franceschetti S. *Cellular biology of epileptogenesis. Lancet Neurology* 2003;2:33–42.
2. Errante LD, Williamson A, Spencer DD, Petroff AC. *Gabapentin and vigabatrin increase GABA in the human neocortical slice, Epilepsy Research* 2002;49:203-10.
3. Akkas SB, Severcan M, Yilmaz O, Severcan F. *Effects of lipoic acid supplementation on rat brain tissue: An FTIR spectroscopic and neural network study. Food Chemistry* 2007;105:1281-8.

P-17

GSM Modülasyonlu Radyo Frekans Radyasyonun Kan Beyin Bariyerine Etkisi

Effects of GSM Modulated Radio Frequency Radiation on Blood Brain Barrier

Bahriye Sırav, Nesrin Seyhan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Cep telefonlarının ve baz istasyonlarının sayılarının hızla artması ile son yıllarda giderek artan oranda radyo frekans radyasyona (RFR) maruz kalmaktayız. Bilim dünyası 30 yıldan uzun bir süredir RFR'nin değişik biyolojik etkileri ile ilgili araştırmalar yapmaktadır ve RFR'nin Kan Beyin Bariyeri geçirgenliğine etkisi üzerine çalışmalar önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır (1). Çalışmamızda ülkemizde cep telefonlarında ve baz istasyonu sistemlerinde kullanılan 900 MHz ve 1800 MHz frekanslarının GSM modülasyonlu uygulamalarının dişi ve erkek sıçanlarda kan beyin bariyeri geçirgenliğini nasıl etkilediği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Maruziyet periyodu olarak bir kişinin günde ortalama konuşma süresi olarak tahmin edilen 20 dakika seçilmiştir ve bu süre RFR uygulama süresi ya da kontrol sıçanlarına sham alan uygulama süresi olarak tanımlanmıştır. RFR gruplarına ortalama 4.84 V/m radyo frekans (RF) alanlar uygulanmıştır. Sıçanlar anestezisi altında, horn antenin 10 cm önünde 20 dakika sham ve RF alan maruziyetine bırakılmışlardır. Her grupta 9 adet sıçan olacak şekilde deneyler planlanmıştır. Kan beyin bariyeri geçirgenliği anestezisi altına alınmış sıçanlara kuyruk veninden intravenöz enjeksiyonla verilen ve serum albüminine bağlandığı bilinen Evans Blue-EB boyası ile incelenmiştir. EB enjeksiyonundan hemen sonra sıçanlar 20 dakika RF alana maruz bırakılmış ve maruziyet sonunda kardiyak perfüzyon ile dekapite edilerek beyin dokuları çıkarılmıştır. Dokularda EB miktarı 620 nm^2 'de spektrofotometrik olarak saptanmıştır (2).

Bulgular: Tüm erkek RF maruziyet sıçanlarında kan beyin bariyeri geçirgenliği sağ beyin, serebellum ve toplam beyinde istatistiksel anlamlı artmıştır, sol beyinde etki istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Dişi sıçanlarda ise 900 MHz GSM modülasyon RF maruziyetinin sağ beyin, sol beyin, serebellum ve toplam beyin kan beyin bariyeri geçirgenliğini istatistiksel anlamlı artırdığı saptanmıştır.

Yorum: 900 MHz GSM modülasyonu ve 1800 MHz GSM modülasyonu etkisi cinsiyete göre farklılık göstermiştir. RF alanlardan erkek sıçanların dişilerden daha çok etkilendiği saptanmıştır. Tüm dokular gibi beyin dokusunun da iletkenlik gibi elektriksel özelliklerinin frekansa bağlı olarak değişimi ve dişi ve erkek beyninin yapısal ve fonksiyonel farklılıkları sonuçlarımızda etkili olmuş olabilir (3). Dişi ve erkek sıçan beyinleri frekanslara ve modülasyonlara farklı tepkiler vermişlerdir. Özellikle RF alanlarla kan beyin bariyeri yıkılım mekanizmaları ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Radyo frekans radyasyon, kan beyin bariyeri, evans blue.

ABSTRACT

Objective: Increasing use of mobile phones and associated base stations are becoming a widespread source of Radio Frequency Radiation (RFR) which is the part of non-ionizing radiation. Scientific world has focused on the biological effects of RFR for more than 30 years and one of the most important biological effects of RFR is the increase in the permeability of blood brain barrier (BBB) (1). We have aimed to investigate the effects of 900 MHz and 1800 MHz GSM modulated RFR on the permeability of BBB of female and male rats.

Materials and Methods: Exposure period was 20 minutes. Nine animals were used in each group. In RF exposed groups, animals are exposed to about 4.84 V/m E field simulating non-thermal exposure levels. Rats were exposed to sham or RF fields in near field condition. The permeability of BBB was determined by Evans Blue (EB) dye. It was given by i.v. injection via tail vein under anesthesia. EB had been used as a tracer for serum albumin. EB solution was given to all groups prior to the RFR or sham exposure periods. After the exposure, cardiac perfusion was performed and then brains were taken out. Samples were analyzed for EB extravasations by spectrophotometry in 620 nm (2).

Results: RFR increased the permeability of BBB of right brain, cerebellum and total brain in all male rats. No statistically significant increase was found in the left brain. For female rats; increase in the BBB permeability in right brain, left brain, cerebellum and total brain was found significant under 900 MHz GSM modulated RFR exposure.

Conclusion: The effects of 900 MHz and 1800 MHz GSM modulated RFR were different in male and female rats. Males have been affected from RFR much more than females. Maybe these differences due to gender differences; there are functional and structural differences of male and females (3) and electrical properties of brain is dependent on the frequency of radiation. New studies are needed to demonstrate the effects of RFR on the permeability of BBB which explains possible mechanisms of breakdown.

Key Words: Radio frequency radiation, blood brain barrier, evans blue.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Eberhardt JL, Persson BRR, Malmgren LOG, Brun AE, Salford LG. Blood-brain barrier permeability and nerve cell damage in rat brain 14 and 28 days after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2008;27:215-29.
2. Kaya M, Cimen V, Kalayci R, Kucuk M, Gurses C, Arican N, Elmas I. Catalase and -Tocopherol Attenuate blood-brain barrier breakdown in Pentylentetrazole-Induced Epileptic Seizures in Acute Hyperglycaemic Rats. *Pharmacological Research*, 2002;45:129-33.
3. Öztaş B. Sex and Blood-Brain Barrier. *Pharmacological Research* 1998b;37:165-7.

P-18

Sürekli Dalga Olarak Değişik Şiddetlerde Uygulanan Radyo Frekans Alanların Erkek ve Dişi Sıçan Kan Beyin Bariyeri Geçirgenliğine Etkisi

Blood Brain Barrier Permeability in Male and Female Rat Brain After Exposure to Continuous Wave Radio Frequency Radiation in Different Intensities

Bahriye Sırav, Nesrin Seyhan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Non-iyonizan (iyonlaştırıcı olmayan) elektromanyetik radyasyon kaynakları, günümüzde cep telefonu ve baz istasyonlarının da devreye girmesiyle gittikçe artarak yaşamımızda yer almaktadır. Bu hızlı değişimin insan sağlığına ne gibi etkileri olacağı bilim çevrelerinde ve toplumda önemli bir kaygı ve merak konusudur (1). Çalışmamızda cep telefonlarında ve baz istasyonu sistemlerinde kullanılan 900 MHz ve 1800 MHz frekanslarının Sürekli Dalga-CW olarak iki farklı elektrik alan seviyesinde uygulamalarının dişi ve erkek sıçanlarda kan beyin bariyeri geçirgenliğini nasıl etkilediği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Maruziyet periyodu 20 dakikadır, bu süre RFR uygulama süresi ya da kontrol sıçanlarına sham alan uygulama süresi olarak tanımlanmıştır. Her grupta 9 denek kullanılmıştır. Düşük doz RFR gruplarına ortalama 4.84 V/m RF alanlar uygulanırken, yüksek doz RFR gruplarına ortalama 13.20 V/m RF alanlar uygulanmıştır. Sıçanlar anestezi altında, horn antenin 10 cm önünde 20 dakika sham ve RF alan maruziyetine bırakılmışlardır. KBB geçirgenliği anestezi altına alınmış sıçanlara kuyruk veninden intravenöz (IV) enjeksiyonla verilen Evans Blue-EB boyası ile incelenmiştir. EB enjeksiyonundan hemen sonra sıçanlar 20 dakika RF alana maruz bırakılmış ve maruziyet sonunda kardiyak perfüzyon ile dekapite edilerek beyin dokuları çıkarılmıştır. Dokularda EB miktarı 620 nm'de spektrofotometrik olarak saptanmıştır (2).

Bulgular: Düşük doz RFR gruplarında tüm erkek gruplarında kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artış istatistiksel anlamda farklı bulunurken, dişi RF gruplarında fark gözlenmemiştir. Yüksek doz RFR gruplarında yine etki erkek RF gruplarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, dişilerde fark bulunamamıştır. Alan düzeyleri karşılaştırıldığında ise her iki alan şiddeti etki açısından farklı bulunmamıştır.

Yorum: Tüm dokular gibi beyin dokusunun da iletkenlik gibi elektriksel özelliklerinin frekansa bağlı olarak değişimi ve dişi ve erkek beyninin yapısal ve fonksiyonel farklılıklarının sonuçlarda etkili olduğu düşünülebilir (3). Dişi ve erkek sıçan beyinleri frekanslara ve modülasyonlara farklı tepkiler vermişlerdir.

Anahtar Kelimeler: Radyo frekans radyasyon, kan beyin bariyeri, evans blue.

ABSTRACT

Objective: The number of mobile phones and base stations are rapidly increasing and there is a rising concern about possible adverse health effects of Radio Frequency Electromagnetic Fields. Scientific world and societies are interested in how this rapid increase will impact human health (1). In this study it is aimed to investigate the effects of 900 MHz and 1800 MHz continuous wave (CW) Radio Frequency Radiation (RFR) on the permeability of BBB of female and male rats.

Materials and Methods: Exposure period was 20 minutes. Nine animals were used for each group. Two RFR levels were used; 4.84 V/m and 13.20 V/m. Both electric field levels were well below than the non-thermal exposure levels. Rats were exposed to sham or RF fields in near field condition. The permeability of BBB was determined by Evans Blue (EB) dye. It was given by intravenous (IV) injection via tail vein under anesthesia. EB had been used as a tracer for serum albumin. EB solution was given to all groups prior to the RFR or sham exposure periods. After the exposure, cardiac perfusion was performed and then brains were taken out. Samples were analyzed for EB extravasations by spectrophotometry in 620 nm (2).

Results: For low-dose RFR, the permeability of blood brain barrier was increased in all male exposed groups; however there was no statistically significant difference for female exposed groups. For high-dose RFR, males' BBB permeability was increased, no change was found for female exposed rats. When field levels were compared, there was no statistically important difference.

Conclusion: Electrical properties of brain tissue, like other tissues, changes depending on the frequency of the radiation and there are structural and functional differences in the female and male brain which might be effective on these results (3).

Key Words: Radio frequency radiation, blood brain barrier, evans blue.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Nittby H, Grafström G, Eberhardt JL, Malmgren L, Brun A, Persson BR, Salford LG. Radiofrequency and extremely low-frequency electromagnetic field effects on the blood-brain barrier. *Electromagn Biol Med* 2008;27:103-26. Review.
2. Öztaş B. 1998a. Asymmetrical changes in blood-brain barrier permeability during pentylenetetrazol-induced seizures and in acute hypertension. *Psychiatry Research*, 82:129-33.
3. Öztaş B. 1998b. Sex and Blood-Brain Barrier. *Pharmacological Research*, 37:165-7.

P-19

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Dönme Yönü Tercihi Yaşa Bağlı Olarak Olgunlaşıyor

Turning Bias Preference in Children with ADHD is Getting Mature Depending On Age

Emel Güneş Nalçacı¹, Erhan Nalçacı¹, Aynur Şahin², Ayla Aysev²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Erişkin insanlar ve çocuklar kendi eksenleri etrafında sola dönme eğilimi gösterirler. Bu eğilim dopaminerjik aktivitenin asimetrisi ile açıklanmıştır. Gelişimsel bir yönü olan DEHB olan kişilerde dönme yönü tercihi ve yaşla olan ilişkisi araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: DSM-IV ölçütlerine göre DEHB tanısı almış, ilaç kullanmayan ve eşlik eden başka nörolojik veya psikiyatrik bozukluğu olmayan 7-14 yaşları arasında sağ elini kullanan 14'ü erkek, 4'ü kız olmak üzere 18 çocuk ile onlarla yaş, cinsiyet, el tercihi ve okul yaşı açısından bire bir eşleştirilmiş 18 sağlıklı çocuk araştırmaya dahil edildi. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Geliştirilmiş Form değerlendirilmesi yapılarak katılımcıların genel zeka test puanlarının 85 ve üzerinde olması gözetildi.

İnsanların kendi eksenini etrafında dönerken dopamin aktivasyonunun görece yüksek olduğu tarafın tersi yönde dönme eğilimine olmalarına dayanan dönme yönü tercihi testi olarak laboratuvarımızda daha önce geliştirilen yöntem kullanıldı. Bu test için deneylerin yapıldığı izole odanın dört duvarında birer hoparlör bulunmaktadır. Katılımcılardan odanın ortasında durup, karışık sırayla zil sesinin verildiği hoparlörlere doğru dönmeleri istenmektedir. Çalışmada toplam 66 zil sesinin 18'i katılımcının sağındaki, 18'i solundaki ve 30'u arkadaki hoparlörlerden gelmektedir. Arkadan gelen seslere çocuğun hangi yönden döndüğü testör tarafından kaydedilerek her bir deneğin soldan dönüş yüzdesi hesaplandı.

Bulgular: DEHB ve kontrol grubunun dönme yönü tercihi ortalaması sırasıyla 61.7 ± 19.0 ve 67.0 ± 19.4 olarak sola bulundu. Aralarındaki fark anlamlı değildi. DEHB grubundaki çocukların ay cinsinden yaşları ile dönme yönü tercihleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = 0.572$, $p < 0.05$). Yaşa bağlı olarak sola dönme tercihi artıyordu. Bu korelasyon kontrol grubunda anlamlı değildi ($r = 0.112$).

Yorum: Bulgular, DEHB'de erken yaşlardaki sağa dönme eğiliminin yaşla birlikte sola yönelmesinin dopaminerjik sistemle ilgili olabileceğini ve DEHB'de dopaminerjik sistem asimetrisinin zamanla olgunlaştığını telkin etti.

Anahtar Kelimeler: DEHB, dönme tercihi, dopaminerjik asimetri, yaşın etkisi.

ABSTRACT

Objective: Adults and children show a tendency to turn to the left and this tendency has been explained by asymmetric activity of dopaminergic system. In this research, the relation between age and turning preference in the children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), which is thought to be a developmental disorder.

Patients and Methods: Participants were 18 children with diagnosis of ADHD and 18 normal children, individually matched for age, sex, handedness and school years. IQs of all children were 85 or higher than 85.

As an indirect indicator of dopamine and spatial attention, the Rotation Preference Test was applied. In the Rotation Preference Test, rotational bias of subjects is evaluated, considering rotation of subject to voice in a square shaped room. The entire test consisted of 66 trials; 30 of the sounds came from directly behind the subject (180° turns), the rest of the 36 sounds equally came from the left and right of the subject (90° turns). Thus, 30 of these trials were critical trials in which the sound came from directly behind the subject. The percentage of leftward turns (number of left turns, divided by number of total turns, and multiplied by 100) was used as the turning bias score.

Results: In the Rotation Preference Test, the both groups showed left turning bias, 61.7 ± 19.0 for ADHD group, and 67.0 ± 19.4 for the control group. In the group with ADHD, there was a significant correlation between age of children and percent of left turning, indicating that left turning bias is increased by age ($r = 0.572$, $p < 0.05$). In the control group, a significant correlation between age and percent of left turning was not found.

Conclusion: The correlation between turning preference and age in the group with ADHD suggests that dopaminergic system is also involved, and ADHD is a developmental disorder.

Key Words: ADHD, turning preference, dopaminergic asymmetry, age effect.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bracha HS, Seitz DJ, Otemaa J, Glick SD. Rotational movement (circling) in normal humans: sex difference and relationship to hand, foot and eye preference. *Brain Res* 1987;411:231-5.
2. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Neurology. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls 1997;48:589-601.
3. Mataró M, Garcia-Sánchez C, Junqué C, Estévez-González A, Pujol J. Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. *Arch Neurol* 1997;54:963-8.
4. Gunes E, Nalcaci E. Directional preferences in turning behavior of girls and boys. *Percept Mot Skills* 2006;102:352-7.

P-20

Şartlandırma Hasarı Etkisi ve Lösemi İnhibe Edici Faktör

Conditioning Lesion Effect and Leukemia Inhibitory Factor

Elif Kaval Oğuz¹, Ender Erdoğan², Nurettin Cengiz², Gürkan Öztürk³¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Şartlandırma hasarı etkisi, aksotomi sonucunda meydana gelen çeşitli nöronal değişikliklerden biridir (1,2). Rejenerasyon kapasitesini arttırdığı bilinen bu etkinin oluşmasında gp130 sitokin ailesi üyesi olan lösemi inhibe edici faktörün (LIF) de rol oynadığı bilinmektedir. Sağlam sinir hücrelerinde henüz tespit edilememiş olan LIF mRNA'sının gen ifadesi aksotomiye takiben hasar bölgesinde nöron dışı hücrelerde artar ve arka kök ganglion hücrelerine 24 saat içinde retrograd olarak taşınır (3). Bu çalışmanın amacı fare arka kök ganglion hücrelerinde şartlandırma hasarı etkisiyle LIF'in ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Siyatik sinir kesisi ve faktör uygulaması sonrası fare arka kök ganglion kesitlerinde ve primer duyu nöron kültürlerinde LIF ve LIF reseptör immunohistokimyası yapıldı.

Bulgular ve Yorum: Siyatik sinir kesisinden 1 saat sonra çıkartılıp kesitleri alınarak boyanan arka kök ganglion nöronlarında yoğun LIF ve LIF reseptörü immünreaktivitesine rastlanırken kontrol kesitlerinde LIF ve LIF reseptör seviyesinin çok daha düşük olduğu gözlemlendi. Primer duyu nöron kültürlerinde en yüksek LIF ve LIF reseptörü immünreaktivitesi sinir büyüme faktörü ile in vitro ortamda şartlanan nöronlarda iken en düşük LIF seviyesinin Anti-LIF ile in vitro ortamda şartlanan nöronlarda olduğu gözlemlendi. En düşük LIF reseptörünün ise siyatik sinir kesisinden 3 gün sonra çıkartılıp ayrıştırılan arka kök ganglion nöronlarında olduğu gözlemlendi. Bu çalışma literatürde ilk defa olarak arka kök ganglion nöronlarında periferik sinir hasarına bağlı artmış bir LIF ve LIF reseptör üretimini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Arka kök ganglionu, şartlandırma hasarı, lösemi inhibe edici faktör.

ABSTRACT

Objective: Conditioning lesion effect is one of the various neuronal changes occurring after axotomy (1). It is known that leukemia inhibitory factor (LIF), a member of gp130 cytokine family plays role in this effect that increases the regenerative capacity (2). The expression of LIF mRNA, which has not been demonstrated in intact neurons, is upregulated in non-neuronal cells at the site of injury and retrogradely transported to the dorsal root ganglion neurons within 24 hours following an injury (3). The aim of this study was to investigate the relation of LIF with conditioning lesion effect in mouse dorsal root ganglion neurons.

Materials and Methods: LIF and LIF receptor immunohistochemistry was performed in the sections of mouse dorsal root ganglia and cultures of primary sensory neurons in control preparations, after sciatic nerve cut or application of factors.

Results and Conclusion: High LIF and LIF receptor immunoreactivity was detected in neurons of dorsal root ganglia removed and cut one hour after sciatic nerve transection, while it was very low in control sections. While the highest LIF and LIF receptor immunoreactivity was in neurons conditioned in vitro with nerve growth factor, the lowest LIF level was in those conditioned in vitro with anti-LIF. The lowest LIF receptor level was in the neurons that were dissociated and cultured from dorsal root ganglia 3 days after sciatic nerve cut. This study has shown, for the first time in the literature, an upregulated LIF and LIF receptor expression in dorsal root ganglion neurons due to peripheral nerve injury.

Key Words: Dorsal root ganglion, conditioning effect, leukemia inhibitory factor.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. McQuarrie IG. The effect of conditioning lesions on regeneration of motor axons, *Brain Res* 1978;152:597-602.
2. Cafferty WBJ, Gardiner NJ, Gavazzi I, Powell J, McMahan, SB, et al. Leukemia Inhibitory Factor determines growth status of injured adult sensory neurons. *The Journal of Neuroscience* 2001;21:7161-70.
3. Thompson SW, Vernallis AB, Heath JK, Priestly JV. LIF is retrogradely transported by a distinct population of adult rat sensory neurons: co-localization with trkA and other neurochemical markers. *Eur J Neurosci* 1997:1244-51.

P-21

Sinir Rejenerasyonu İçin Bir İn Vitro Şartlandırma Modeli

An In Vitro Conditioning Model for Nerve Regeneration

Nurettin Cengiz¹, Elif Kaval Oğuz², Ender Erdoğan¹, Gürkan Öztürk³¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Periferik bir sinir bir kez hasarlandıktan sonra aynı sinirin ikinci kez hasarlanmasıyla akson rejenerasyonunda bir artış meydana gelir (1,2). Bu artışa sebep olan öncü hasar şartlandırma hasarı adını alır. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda bu etkinin araştırılması için etkin bir in vitro model geliştirilememiştir (3). Bu çalışma, nöronların tamamen in vitro ortamda şartlanmasını sağlayacak bir model geliştirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Fare arka kök ganglionları ayrıştırılarak hücre kültürleri yapıldı. Süspansiyon halinde tutmak için nöronlar silikon kaplı saat camına aktarıldı ve bu şekilde 3 gün boyunca şartlandırıldılar. Üçüncü günün sonunda laminin kaplı kültür kabına ekildiler. Tüm bu işlemler sırasında hücrelerin canlılığı, ekim öncesinde kontrol dışı hasar görüp görmedikleri calcein, propidyum iyodür, lucifer sarısı ve floresan dekstranın kullanıldığı bir seri deneyle test edildi. Şartlanma hasarı etkisiyle akson uzamasının değişmesi, kontrol grubu nöronlarla in vitro şartlanan nöronların akson rejenerasyon hızları ölçülerek araştırıldı.

Bulgular ve Yorum: Calcein ve propidyum iyodürle yapılan boyama canlılık oranının oldukça yüksek olduğunu gösterdi. Hücrenin tüm bölümlerine nüfuz eden calcein, şartlanma sırasında nöronların ancak %1'inde akson uzaması olduğunu gösterdi. Ekim sırasında hücreler lucifer sarısını alarak boyandılar; ancak floresan dekstran ile yapılan çalışmalar bu boyanmanın hücre zedelenmesi ile ilgili olmayıp muhtemelen endositoz ile ilişkili olduğunu gösterdi. İn vitro olarak şartlanan nöronlar kontrol kültürlerindeki göre çok daha hızlı bir akson rejenerasyonu gösterdiler. Sonuç olarak geliştirilen in vitro şartlanma modelinin şartlandırma hasarı etkisinin aydınlatılmasında oldukça etkin bir teknik olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Şartlandırma hasarı, arka kök ganglionu, calcein, lucifer sarısı, floresan dekstran.

ABSTRACT

Objective: There is an increased axonal regeneration after a peripheral nerve is injured if it sustains an earlier prior injury (1,2). The first injury causing this is called a conditioning lesion. No effective in vitro model has been developed so far for investigation of this effect (3). This study has been conducted to develop a model to condition neurons in vitro.

Materials and Methods: Cell cultures were set up by dissociation of mouse dorsal root ganglia. In order to keep in suspension, neurons were transferred to a silicon-coated glass dish and conditioned for 3 days, after which they were seeded on laminin-coated culture dishes. During these procedures, the viability of the cells and whether they are damaged are tested with a series of experiments in which calcein, propidium iodide, lucifer yellow and fluorescent dextran were used. The change in the axonal growth due to conditioning effect was quantified by comparing axonal regeneration rates of neurons conditioned in vitro to those of control group neurons.

Results and Conclusion: Staining with calcein and propidium iodide showed that viability is quite high. Calcein, that diffuses to all compartments of the cell revealed that only %1 of all neurons had growing axons during conditioning. Cells took in Lucifer yellow while they were seeded; however, experiments with fluorescent dextran showed that this is due to endocytosis not an injury. In vitro conditioned neurons had a higher rate of axonal regeneration. In conclusion, it has been shown that the in vitro conditioning model developed is a very effective technique to elucidate the mechanism of conditioning effect.

Key Words: Conditioning lesion, dorsal root ganglion, calcein, lucifer yellow, fluorescent dextran.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. McQuarrie JG. The effect of conditioning lesions on regeneration of motor axons. *Brain Res* 1978;152:597-602.
2. Jacob JM, Croes SA. Acceleration of axonal outgrowth in motor axons from mature and old F344 rats after a conditioning lesion. *Experimental Neurobiology* 1998;152:231-7.
3. Oblinger MM, Lasek R. A conditioning lesion of the peripheral axons of dorsal root ganglion cells accelerates regeneration of only their peripheral axons. *The Journal of Neuroscience* 1984; 7:1736-44.

P-22

Serebral Kortekse ve Hipokampusa Ait Primer Nöron Kültüründe VDR Ekspresyon Seviyelerinin Araştırılması

The Expression Levels of VDR on Primary Cortical and Hippocampal Cultures

Duygu Gezen Ak, Erdiñ Dursun, Selma Yılmaz

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Son çalışmalarda vitamin D'nin nörotrofin üretimini uyardığı, kalsiyum kanalları üretimi üzerinde etkili olarak nöron kalsiyum dengesini düzenlediği ve böylece sinir sistemi üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (1-3). Bu çalışmada hipokampus ve serebral korteksten hazırlanan primer nöron kültüründe vitamin D'nin işlevine aracılık eden vitamin D reseptörünün (VDR) ekspresyon seviyelerini saptamayı ve VDR'nin vitamin D ile uyarılıp uyarılmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hipokampusa ait primer nöron kültürü için 18-19 günlük ve serebral kortekse ait primer nöron kültürü için 15-16 günlük hamile Sprague-Dawley cinsi sıçandan elde edilen embriyolar kullanıldı. Nöron kültürüne 48 saat süreyle vitamin D uygulandı. VDR mRNA seviyelerinin saptanması için RT-qPCR, proteinlerin hücre içi yerleşimlerinin gösterilmesi için immünfloresan yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: Literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak hipokampusa ve serebral kortekse ait nöronlarda VDR'nin nükleus ve sitoplazmada konumlandığı gösterildi. Kontrol grubunda VDR mRNA seviyesinin hipokampus nöronlarında serebral korteks nöronlarına oranla daha yüksek olduğu saptandı. Kültürdeki nöronlara vitamin D uygulaması sonucunda VDR ekspresyonunun uyarıldığı saptandı.

Yorum: VDR'nin hipokampusa ait nöronlarda kortekse oranla daha yüksek seviyede bulunması, vitamin D'nin hipokampusun işlevleri açısından önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, VDR, hipokampus, nöron kültürü.

ABSTRACT

Objective: The recent studies have demonstrated that 1,25-(OH)₂D₃ can act on cells of the nervous system by modulating the synthesis of neurotrophins, calcium channels and calcium binding proteins (1-3). The aim of this study is to determine the expression of vitamin D receptor (VDR) in vitamin D treated hippocampal and cortical neurons.

Materials and Methods: Cerebral cortex dissected from brains of Sprague Dawley rat embryos on the embryonic day 16 and hippocampus dissected on the embryonic day 18 and cultured. The groups including 48 hours of 10⁻⁷M vitamin D treated group control groups and were established. The levels of VDR expression were determined by RTqPCR. Localization of VDR was shown by immunofluorescent labeling.

Results: The levels of VDR mRNA were higher at hippocampal neurons when compared with cortical neurons in control group. The levels of VDR expression were increased in vitamin D treated group when compared with control group. The localization of VDR was observed in both nucleus and cytoplasm of the primary cultured neurons of hippocampus and cerebral cortex.

Conclusion: The higher levels of VDR expression in primary hippocampal neurons, support potential role of vitamin D in hippocampal processes. Further investigations are needed to identify the effects of vitamin D in hippocampus.

Key Words: Vitamin D, VDR, hippocampus, neuronal culture.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Eyles DW, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29: 21-30.
2. Garcion E, et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *TRENDS Endocrinol Metab* 2002;13:100-5.
3. Issa LL, et al. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47:451-75.

P-23

Alzheimer Hastalığında Vitamin D Reseptör Geni Fokl Polimorfizmi

Vitamin D Receptor Gene Fokl Polymorphism in Alzheimer's Disease

Duygu Gezen Ak¹, Erdiñç Dursun¹, Turan Ertan², Hakan Gürvit³, Engin Eker², Selma Yılmaz¹¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Geropsikiyatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, Davranış ve Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Vitamin D, nörotrofin sentezini, kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek ve oksidatif stresi önleyerek sinir sistemi üzerinde koruyucu bir rol oynar. Vitamin D'nin reseptörüne karşı afinitesini etkileyebilecek polimorfizmler nörotrofik faktör ekspresyonunu da etkileyeceğinden nörodejeneratif hastalıklarda nöron hasarı ile ilişkilendirilebilir (1,3). Ayrıca grubumuz tarafından yürütülen çalışmalarda vitamin D reseptör geni Apa I polimorfizmi ile Alzheimer hastalığı arasında bir ilişki saptanmıştır (2). Bu çalışmada Alzheimer hastalarında vitamin D reseptör (VDR) genindeki FokI polimorfizmini tespit etmeyi ve bu polimorfizmle Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Klinik teşhisi DSM-IV kriterlerine göre konulmuş 108 Alzheimer hastasından ve hastalarla yaş paralellliği gösteren 112 sağlıklı bireyden kan örnekleri alındı. DNA izolasyonunu takiban FokI restriksiyon enzimleri kullanılarak VDR geni FokI polimorfizmi genotip dağılımları saptandı. Her iki gruptaki genotip ve allel dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Alzheimer hastalarında, FF genotipi %48.1, Ff genotipi %42.6, ff genotipi %9.1; kontrol grubunda, FF genotipi %45.5, Ff genotipi %45.5, ff genotipi %8.9 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grupları FokI genotipleri için karşılaştırıldığında genotip dağılımlarının ki-kare testine göre anlamlı bir fark göstermediği görüldü (p= 0.909).

Yorum: Çalışmamızda Alzheimer hastalığı ile VDR geni FokI polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: VDR, Alzheimer hastalığı, vitamin D, FokI.

ABSTRACT

Objective: The recent studies have demonstrated that 1,25-(OH) 2D3 (vitamin D3) have a protective role in nervous system via regulation of neurotrophin synthesis and calcium homeostasis. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) which could effect the affinity of vitamin D3 to its receptor (vitamin D receptor-VDR) may be important for neurodegenerative diseases (1,3). Our previous studies showed an association between vitamin D receptor gene Apa I polymorphism and Alzheimer's disease (AD) (2). Our aim in this study was to determine whether or not there is an association between VDR gene FokI polymorphism and late-onset AD.

Materials and Methods: One hundred and eight cases of dementia of Alzheimer type and 112 age-matched healthy controls have been included in the study. Patients are clinically diagnosed according to DSM-IV criteria. PCR and RFLP performed for testing the association between AD and FokI polymorphism at VDR gene. The genotype distributions of both groups compared statistically.

Results: The genotype distribution of FokI polymorphism in AD patients found as, 48.1% FF, 42.6% Ff, 9.1% ff; and 45.5% FF, 45.5% Ff, 8.9% ff in the control group. When the control and patients were compared for the FokI genotypes there was no significant difference according to Chi-square test (p= 0.909).

Conclusion: Our results show no significant association for FokI polymorphism of VDR gene in Alzheimer's disease.

Key Words: VDR, Alzheimer's disease, vitamin D, FokI.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Garcion E, et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *TRENDS Endocrinol Metab* 2002;13:100-5.
2. Gezen-Ak, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007;212:275-82.
3. Issa LL, et al. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47:451-75.

Vitamin D Reseptör Geni BSMI Polimorfizminin Alzheimer Hastalığı ile İlişkisi

Vitamin D Receptor Gene BSMI Polymorphism in Alzheimer's Disease

Erdinç Dursun¹, Duygu Gezen Ak¹, Engin Eker², Murat Emre³, Hakan Gürvit³, Turan Ertan², Selma Yılmaz¹¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Geropsikiyatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, Davranış ve Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Vitamin D'nin nörotrofin üretimini uyararak ve nöron kalsiyum dengesini düzenleyerek sinir sistemi üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Vitamin D'nin reseptörüne karşı afinitesini etkileyebilecek polimorfizmler nörotrofik faktör ekspresyonunu da etkileyeceğinden nörodegeneratif hastalıklarda nöron hasarı ile ilişkilendirilebilir (1,3). Daha önceki çalışmalarımızda vitamin D reseptör geni Apa I polimorfizmi ile Alzheimer hastalığı arasında bir ilişkinin bulunduğu saptanmıştır (2). Bu çalışmada Alzheimer hastalarında vitamin D reseptör (VDR) genindeki BSMI polimorfizmini araştırmayı ve bu polimorfizmle Alzheimer hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Klinik teşhisi DSM-IV kriterlerine göre konulmuş 107 Alzheimer hastasından ve hastalarla yaş paralellliği gösteren 114 sağlıklı bireyden kan örnekleri alındı. DNA izolasyonunu takiben BSMI restriksiyon enzimleri kullanılarak VDR geni BSMI polimorfizmi genotip dağılımları saptandı. Her iki gruptaki genotip ve allel dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Araştırmış olduğumuz Alzheimer hastalarında, BB genotipi %28.0, Bb genotipi %35.5, bb genotipi %36.4; kontrol grubunda, BB genotipi %29.8, Bb genotipi %28.1, bb genotipi %42.1 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grupları BSMI genotipleri için karşılaştırıldıklarında genotip dağılımlarının ki-kare testine göre anlamlı bir fark göstermediği görüldü ($p=0.478$).

Yorum: Çalışmamızda Alzheimer hastalığı ile VDR geni BSMI polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki belirlenemedi.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, BSMI, VDR, vitamin D.

ABSTRACT

Objective: Vitamin D is shown to have a protective role in nervous system via regulation of neurotrophin synthesis and calcium homeostasis. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) which could effect the affinity of vitamin D3 to its receptor (vitamin D receptor-VDR) may be important for neurodegenerative diseases (1,3). Our previous studies showed an association between vitamin D receptor gene Apa I polymorphism and Alzheimer's disease (AD) (2). Our aim in this study was to determine whether or not there is an association between VDR gene BSMI polymorphism and late-onset AD.

Materials and Methods: One hundred and seven cases of dementia of Alzheimer type and 114 age-matched healthy controls have been included in the study. Patients are clinically diagnosed according to DSM-IV criteria. PCR and RFLP performed for testing the association between AD and BsmI polymorphism at VDR gene. The genotype distributions of both groups were compared statistically.

Results: The genotype distribution of BSMI polymorphism in AD patients found as, 28.0% BB, 35.5% Bb, 36.4% bb; and 29.8% BB, 28.1% Bb, 42.1% bb in the control group. When the control and patients were compared for the BsmI genotypes there was no significant difference according to Chi-square test ($p=0.478$).

Conclusion: Our results show no significant association for BSMI polymorphism of VDR gene in Alzheimer's disease.

Key Words: Alzheimer's disease, BSMI, VDR, vitamin D.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Garcion E, et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *TRENDS Endocrinol Metab* 2002;13:100-5.
2. Gezen Ak D, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007;212:275-82.
3. Issa LL, et al. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47:451-75.

P-25

Deneysel Omurilik Hasarı (hemiseksiyon) ve Embriyonik Nöronal Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Siçan Omuriliğinde NADPH-d ve Fos Reaktivitesi

NADPH-d and Fos Reactivity in the Rat Spinal Cord Following Experimental Spinal Cord Injury (hemisection) and Embryonic Neural Stem Cell Transplantation

Gülgün Kayaloğlu¹, Taner Dağcı², Aysegül Keser², Aytül Önal³

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Duyusal bozukluklar ve nöropatik ağrı omurilik hasarının önemli sonuçlarından biridir. Ancak omurilik hasarı sonucu oluşan nöropatik ağrının altında yatan mekanizmalar çok fazla aydınlatılamamıştır. Nitrik oksit (NO)'ün normal hayvanda duyusal iletide görevli olduğu gösterilmiştir (1). Bu nedenle omurilik hasarından sonra NO sentezindeki değişikliklerin fonksiyonda bir değişikliğe yol açabileceği düşünülebilir (2,3). NO'nun ağrılı uyaran sonrası Fos ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (4). Bu çalışmada NO'nun nöropatik ağrıdaki rolü ve embriyonik nöronal kök hücre transplantasyonunun omurilik nöronlarındaki NO içeriğine etkisi NO donörü L-arginine ve NO sentez inhibitörü L-NAME'in omurilik hasarından (OİH) ve embriyonik kök hücre transplantasyonundan (EKHT) sonra uygulanması yöntemi ile araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 3 grup (n= 30, her grupta) Sprague-Dawley siçan kullanılmıştır: kontrol grubu (laminektomi), OİH (T12-T13 segmentlerinde hemiseksiyon) ve OİH + EKHT. Hayvanlara L-NAME (75 mg/kg/ip) ve L-arginine (225 mg/kg/ip) akut gruplarda perfüzyondan 2 saat önce, kronik gruplar için günde bir kez, 28 gün süreyle uygulanmış, kontrol gruplarına serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Hasar bölgesinin rostral ve kaudalindeki omurilik segmentlerine Fos-immünohistokimyası ve NADPH-d histokimyası uygulanmıştır.

Bulgular: Tail-flick yanıtı süresi akut ve kronik L-NAME gruplarında artmış, akut ve kronik L-arginine gruplarında azalmış bulundu ($p < 0.05$). Fos işaretli hücrelerin sayısı akut ve kronik L-NAME gruplarında artmış, akut ve kronik L-arginine gruplarında azalmış bulundu ($p < 0.05$). Embriyonik nöronal kök hücre replasmanından sonra Fos işaretli hücre sayısı akut ve kronik L-arginine gruplarında azalmış olarak bulundu ($p < 0.05$). Embriyonik nöronal kök hücre replasmanı yapılmış ve yapılmamış gruplarda NADPH-d işaretli nöronların sayısı akut L-NAME grubunda azalmış ($p < 0.05$), L-arginine grubunda artmış olarak bulundu ($p < 0.05$). Kronik L-NAME gruplarında, NADPH-d işaretli nöronların sayısı embriyonik nöronal kök hücre replasmanı yapılmış ve yapılmamış gruplarda azaldı, bu azalma kök hücre replasmanı yapılan grupta daha belirgindi (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$).

Yorum: Bu çalışmanın sonuçları NO'nun nöropatik ağrıda rol oynadığı düşüncesini desteklemekte ve EKHT sonrası omurilik hasarının kranial ve kaudalindeki segmentlerde Fos-immünoreaktif (nosiseptif) ve NADPH-d-reaktif (NO içeren) omurilik nöronlarının sayısında azalma oluşturarak EKHT'nin olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma TUBİTAK (SBAG104S330 nolu proje) tarafından desteklenmiştir/Supported by TUBİTAK SBAG104S330

Anahtar Kelimeler: Omurilik hasarı, nitrik oksit, fos, ağrı, L-NAME.

ABSTRACT

Objective: Abnormal processing of sensation and the development of neuropathic pain is one of the major consequences of spinal cord injury (SCI). Yet, less is known on the underlying mechanisms responsible for neuropathic pain following SCI. NO has been reported to be involved in sensory transmission in the normal animal (1). Thus, the changes in NO synthesis following injury observed in the spinal cord may indicate a resulting change in function (2,3). NO has been shown to increase in Fos expression as a result of noxious stimulation (4). In this study, the role of nitric oxide NO in neuropathic pain and the effect of embryonic neural stem cell (ENSC) transplantation on NO content in spinal cord neurons were investigated by administration of NO donor L-arginine and NO synthase inhibitor L-NAME in rats after spinal cord injury (SCI) as well as in rats with ENSC transplantation.

Materials and Methods: 3 groups of Sprague-Dawley rats were used (n= 30 each): control (laminectomy), SCI (hemisection at T12-T13), SCI + ENSCT. Animals were treated with L-NAME (75 mg/kg/ip) and L-arginine (225 mg/kg/ip) 2 h before perfusion for acute and for 28 days for chronic groups, physiological saline for acute and chronic controls. Fos-immunohistochemistry and NADPH-d histochemistry were performed in spinal cord segments rostral and caudal to the injury site.

Results: Tail-flick latency time increased in both acute and chronic L-NAME groups and increased in acute and decreased in chronic L-arginine groups ($p < 0.05$). The number of Fos labelled neurons decreased in acute and chronic L-NAME and decreased in acu-

te L-arginine groups ($p < 0.05$). Following ENSC, the number of Fos labeled neurons did not change in acute L-NAME group but decreased in the chronic L-NAME group ($p < 0.05$). Fos labelled cells decreased in acute and chronic L-arginine groups ($p < 0.05$). The number of NADPH-d neurons decreased in acute L-NAME ($p < 0.05$) and increased in L-arginine groups with and without ENSC ($p < 0.05$). In chronic L-NAME groups the number of NADPH-d neurons decreased in animals with and without ENSC, this decrease being more significant in animals with stem cell transplantation ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, consequently).

Conclusion: Results of this study confirms the role of NO in neuropathic pain and shows an improvement following ENSC transplantation, observed as a decrease in the number of Fos-immunoreactive and NADPH-d (+) spinal neurons in spinal cord segments rostral and caudal to SCI.

Key Words: Spinal cord injury, nitric oxide, fos, nociception, L-NAME.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978;4:451-62.
2. Goff JR, Burkey AR, Goff DJ, Jasmin L. Reorganization of the spinal dorsal horn in models of chronic pain: Correlation with behaviour. *Neuroscience* 1998;82:559-74.
3. Orendáčová J, Marsala M, Sulla I, Kafka J, Jalc P, Cizková D, et al. Incipient cauda equina syndrome as a model of somatovisceral pain in dogs: Spinal cord structures involved as revealed by the expression of c-fos and NADPH diaphorase activity. *Neuroscience* 2000;95:543-57.
4. Roche AK, Cook M, Wilcox GL, Kajander KC. A nitric oxide synthesis inhibitor (L-NAME) reduces licking behavior and Fos-labeling in the spinal cord of rats during formalin-induced inflammation. *Pain* 1996;66:331-41.

P-26

Embriyonik Kaynaklı Nöronal Kök Hücre İmplantasyonun Omurilik Kısmi Yarı Kesisi Yapılmış Sıçanlarda Mesane Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Embryonic Neuronal Stem Cell Implantation Restores Rat Urinary Bladder Function Following Spinal Partial Hemisection

Taner Dağcı¹, Vedat Eren¹, Gökhan Temeltas², İbrahim Tuğlu³

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Mesane fonksiyon bozukluğu, omurilik yaralanmalarının yıkıcı sonuçlarından bir tanesidir. Yakın zamanda yapılmış olan çalışmalar göstermiştir ki, omuriliğin hasarlı kısmına embriyonik kök hücre ekimi (ESCI) aksonal gelişime destek sağlamakta ve sonuç olarak motor sistemlerde fonksiyonel düzelme gerçekleşmektedir. Bu çalışmanın hedefi, omurilik yarı kesisi yapılmış olan sıçanlarda, embriyonik kök hücre ekiminin mesane fonksiyonlarındaki düzelme üzerine olan tedavi avantajlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Hayvan Etik Kurulunun Helsinki Deklerasyonuna göre onayı ile, 21 dişi Sprague Dawley (250-300 g) cinsi sıçan, 3 grup içerisinde çalışmaya alınmışlardır:

1. Grup (Sham-Yalancı Operasyon), sadece T10 düzeyinde laminektomi;
 2. Grup T10 laminektomi, omurilik yarı kesisi ve hasar sonrası 10. günde hasar bölgesine bFGF ve NT-3 içeren embriyonik kök hücre besisi ortamının uygulanması;
 3. Grup T10 laminektomi, omurilik yarı kesisi ve hasar sonrası 10. günde hasar bölgesine embriyonik nöronal kök hücre ekimi.
- Sıçanlara hasar sonrası 28. günde, mesaneye kateter aracılığı ile salin infüzyonu yapılarak ürodinami uygulanmıştır (BIOPAC Systems Inc.).

Bulgular: Aşağıda da görüldüğü üzere, maksimum mesane kapasitesi, başlangıç basıncı, maksimum mesane kapasitesinde mesane basıncı, ortalama baskılanmamış detrüsrör kasılma basıncı, ortalama işeme basıncı ve rezidüel hacimler 3. grupta 1. gruptan belirgin olarak yüksekti ki bu etkilenmemiş mesane fonksiyonlarını göstermekteydi. Öte yandan bu değerler 3. grupta 2. gruba göre belirgin olarak düşüktü (işeme hacmi hariç) ve bu da spastik detrüsrörün tipik özelliklerini göstermekteydi.

Yorum: Hasar sonrası 28. günde yapılan ölçümde kültür besisi ortamının değil ancak kök hücre ekiminin mesane fonksiyonlarını iyileştirdiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre, omurilik hasarı, mesane fonksiyonu.

ABSTRACT

Objective: Urinary bladder dysfunction is one of the devastating consequences of the spinal cord injuries. Recent research has shown that embryonic stem cell implantation (ESCI) to the injured area of the spinal cord may provide support for axonal development and resultant functional recovery in motor systems. This study aims to investigate the therapeutic advantages of ESCI on the functional recovery of the urinary bladder of rats following spinal partial hemi-section (SPHS).

Materials and Methods: With the approval of the Ege University Animal Ethics Committee in accordance with the Helsinki Declaration, 21 female Sprague Dawley (250-300g) rats were experimented and studied in three groups: Group 1 (sham operation), T10 laminectomy (T10 Lx) only; Group 2, T10 Lx and SPHS plus (embryonic stem cell) medium containing bFGF and NT-3 administration only to the injury site, at post-injury day 10 (p-i d10), and Group 3, ESCI application following T10 Lx and SPHS at p-i d10. At p-i d28, urodynamics were performed by infusing saline through a catheter into the bladder (BIOPAC Systems Inc.).

Results: As seen below, maximal bladder capacity, baseline pressure, bladder pressure at maximum bladder capacity, mean uninhibited detrusor contraction pressure, mean voiding pressure, and residual volume were significantly higher in group 3 than in group 1, displaying unaffected urinary bladder function; but significantly lower in group 3 - with exception of voiding volume - than in group 2, presenting the typical features of spastic detrusor.

Conclusion: In our hands, p-i d10 application of culture medium did not, whereas ESCI did favor the restoration of the bladder function measured at p-i d28.

Key Words: Stem cell, spinal cord injury, bladder function.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lepore AC, Fischer I: Lineage-restricted neural precursors survive, migrate, and differentiate following transplantation into the injured adult spinal cord. *Exp Neurol* 2005;194:230.
2. Mitsui T, Sumsy JS, Lepore AC, Murray M, Fischer I: Transplantation of neural and glial restricted precursors into contused spinal cord improves bladder and motor functions, decreases thermal hypersensitivity, and modifies intraspinal circuitry. *J Neurosci* 2005;25:9624.
3. Seki S, Sasaki K, Igawa Y, Nishizawa O, Chancellor MB, de Groat WC, et al. Suppression of detrusor-sphincter dyssynergia by immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord in spinal cord injured rats. *J Urol* 2004;171:478.

P-27

Farelerde Açlık Sonrası Skopolamin Uygulanımı ve Yem Verilmesi ile Ortaya Çıkan Konvülsiyonlara Opioiderjik ve Glutamaterjik Sistemlerin Etkisi

Scopolamine-Induced Convulsions in Fasted Mice After Food Intake: Effects of Opioidergic and Glutamatergic Systems

Yeşim Karamürsel¹, Aslı Zengin², Asiye Nurten², Nurhan Enginar¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: İki gün aç bırakılan fare ve sıçanlara skopolamin veya atropin uygulanması ve ardından yem verilmesi konvülsiyon oluşuma yol açmaktadır (1,2). Mezolimbik sistemde yem alınımına bağlı dopamin salıverilmesine mü opioid reseptörlerinin ve glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aracılık ettiği gösterildiğinden, bu çalışmada opioiderjik ve glutamaterjik sistemlerin konvülsiyonlara etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır (3,4).

Gereç ve Yöntem: Albino Balb/C erkek fareler (25-30 g) tartılıp 48 saat sadece su verilerek aç bırakıldılar. Süre sonunda tekrar tartılan hayvanlara önce serum fizyolojik (İP), morfin (1-3 mg/kg, İP), naltrekson (1 mg/kg, SC) veya deksstrometorfan (12.5-25 mg/kg, SC), 10 dakika sonra ise serum fizyolojik veya skopolamin (3 mg/kg, İP) uygulandı. Yirmi dakika sonra yem verilerek 30 dakika süre ile izlenen hayvanlarda konvülsiyon ortaya çıkma süresi ile sıklığı saptandı. Konvülsiyon ortaya çıkma süresi ANOVA ardından Dunnett testi ile konvülsiyon sıklığı Fisher's Exact testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hayvanlarda ağırlık kaybı %18-20 oldu. Skopolamin uygulanan hayvanlarda %71.4 sıklıkta konvülsiyonların ortaya çıktığı (p< 0.05), morfin, naltrekson ve deksstrometorfan uygulanmasının gelişen konvülsiyonların ortaya çıkma süresi ve sıklığına anlamlı etkisinin olmadığı saptandı.

Yorum: Farelerde açlık sonrası skopolamin uygulanımı ve yem verilmesi ile ortaya çıkan konvülsiyonlara opioidergik ve glutamaterjik sistemlerin etkisini ortaya koymak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antimüskarıniklerin neden olduğu konvülsiyon, yem yoksunluğu, skopolamin, fare, morfin, naltrekson, dekstrometorfan.

ABSTRACT

Objective: Mice and rats treated with scopolamine or atropine after two days of fasting causes convulsions soon after refeeding (1,2). Since it has already been shown that mu opioid receptors and glutamatergic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors mediate the food uptake related dopamine release in mesolimbic system, we aimed to reveal the effects of opioidergic and glutamatergic systems on convulsions (3,4).

Materials and Methods: Albino Balb/C male mice (25-30 g) were weighted then fasted for 48 hours and took only water ad lib. Animals were then weighted again and first treated with saline (IP), morphine (1-3 mg/kg, IP), naltrexone (1 mg/kg, SC) or dextromethorphan (12.5-25 mg/kg, SC) and 10 minute later were treated saline or scopolamine (3 mg/kg, IP). 20 min later, animals were given food pellet and observed for 30 min for the incidence and onset of convulsions. The onset of convulsions was evaluated with ANOVA followed by Dunnett, and the frequency of the incidence of convulsions was evaluated with Fisher's Exact test.

Results: Weight losses in animals were 18-20%. Scopolamine administration caused convulsions with the frequency of 71.4% ($p < 0.05$). Morphine, naltrexone and dextromethorphan administrations did not have any effects on the latency and the incidence of the convulsions developed.

Conclusion: Further studies are needed in order to figure out the effects of opioidergic and glutamatergic systems on the convulsions developed in mice fasted for 48 h treated with scopolamine soon after refeeding.

Key Words: Antimuscarinic-induced convulsion, food deprivation, scopolamine, mice, morphine, naltrexone, dextromethorphan.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Enginar N, Nurten A, Yamantürk P, Koyuncuoğlu H. Scopolamine-induced convulsions in food given fasted mice: Effects of physostigmine and MK-801. *Epilepsy Res* 1997;28:137-42.
2. Enginar N, Yamantürk P, Nurten A, Nurten R, Koyuncuoğlu H. Scopolamine-induced convulsions in fasted mice after food intake: Determination of blood glucose levels, [3H]glutamate binding kinetics and antidopaminergic drug effects. *Neuropharmacology* 2003;44:199-205.
3. Taber MT, Zernig G, Fibiger HC. Opioid receptor modulation of feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens. *Brain Res* 1998;785:24-30.
4. Taber MT, Fibiger HC. Feeding-evoked dopamine release in the nucleus accumbens: Regulation by glutamatergic mechanisms. *Neuroscience* 1997;76:1105-12.

P-28

ETS Transkripsiyon Faktörlerinin Aksotomi ve Nöron Ölümüyle İlişkisi

The Relationship of ETS Transcription Factors with Axotomy and Neuronal Death

Gürkan Öztürk¹, Nese Aysit², Işıl Aksan Kurnaz³, Özlem Demir³

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neuroscience Araştırma Birimi, Van, Türkiye

³ Yeditepe Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Mühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: ETS transkripsiyon faktör ailesi üyelerinden Elk-1 ve Pea-3 nörodejeneratif ve rejeneratif süreçlerle ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı aksotomi sonrası nöronlarda meydana gelen Elk-1, Elk-1-P ve Pea-3 seviye değişikliklerini ve bunun nöron hayatıyla ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Fare arka kök ganglionları ayrıştırılarak primer duyu nöron kültürleri yapıldı. İnkübasyonun 48. saatinde nöronların uzattıkları aksonlar lazer ışını ile kesildi; hücreler 2, 5, 10, 30. dakikalarda ya da 24 saat sonra tespit edilerek Elk-1, Elk-1-P ve Pea-3 antikoları ile immünohistokimyasal olarak işaretlendi. Yirmi dört saat sonra tespit edilen hücreler ayrıca propidiyum iyodür ile boyanarak ölü/canlı hücre testi yapıldı.

Bulgular: Kesim sonrası Elk-1 immünreaktivitesi 5. dakikada anlamlı bir şekilde yükselmiş olup, benzer artış Pea-3 için 2. Elk-P için ise 30. dakikada gözlenmiştir. Aksotomiden 24 saat sonra canlı kalan nöronlarda anlamlı derecede daha yüksek Elk-1 immünreaktivitesi belirlendi.

Yorum: Elk-1'in aksotomi sonrası hızla yükselmesi ve canlı kalan nöronlarda daha yüksek immünreaktivite göstermesi antiapoptotik koruma sağladığı görüşünü desteklemektedir. Pea-3 işlevsel aksonal bağlantıların kurulmasıyla ilişkilendirilmiştir. Aksonal hasardan kısa bir süre sonra artan Pea-3, kaybolan sinaptik ilişkilerin tekrar kurulmasıyla ilgili olabilir.

Anahtar Kelimeler: ETS transkripsiyon faktörleri, aksotomi, hücre ölümü.

ABSTRACT

Objective: ETS transcription factors Elk-1 and Pea-3 have been associated with neurodegenerative and regenerative processes. The aim of this study was to determine the changes in the levels of Elk-1, Elk-1-P and Pea-3 following axotomy and to investigate their relationship with neuronal survival.

Materials and Methods: Primary sensory neuron cultures were set up by dissociating mouse dorsal root ganglia. At the 48th hour of incubation, the axons grown by the neurons were cut by a laser beam; cells were fixed at the 2, 5, 10, 30th minutes or 24th hour and immunohistochemically labelled with Elk-1, Elk-1-P and Pea-3 antibodies. The cells fixed after 24 hours were additionally stained with propidium iodide to determine dead / live cells.

Results: Elk-1 immunoreactivity significantly increased at the 5th minute and a similar rise was observed at the 2nd minute for Pea-3 and 30th minute for Elk-P. Significantly higher Elk-1 immunoreactivity was detected in surviving cells 24 hour following axotomy.

Conclusion: Rapid increase in Elk-1 and higher immunoreactivity in surviving neurons following an axotomy support the idea that this factor provides an anti-apoptotic protection. Pea-3 has been associated with establishment of functional axonal connections. Pea-3, which rapidly increases after an axonal injury, may be related with restoration of lost synaptic connections.

Key Words: ETS transcription factors, axotomy, cell death.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Arber S, Ladle DR, Lin JH, Frank E, Jessell TM. ETS gene *Er81* controls the formation of functional connections between Group Ia sensory afferents and motor neurons. *Cell* 2000;101:485-98.
2. Barrett LE, Sul J-Y, Takano H, van Bockstaele EJ, Haydon PG, Eberwine JH. Region-directed phototransfection reveals the functional significance of a dendritically synthesized transcription factor. *Nature Methods* 2006;3:455-60.
3. Chotteau-Lelievre A, Dolle P, Peronne V, Coutte L, de Launoit Y, Desbiens X. Expression patterns of the *Ets* transcription factors from the PEA3 group during early stages of mouse development. *Mech Dev* 2001;108:191-5.

P-29

Sıradışı Bir Sinüs Sagittalis Süperior Bifurkasyon Varyasyonu Olgusu

An Unusual Case of Superior Sagittal Sinus Bifurcation Variation

Oğuz Aslan Özen¹, Ozan Turamanlar², Oğuz Kırpıko³, Ahmet Songur², Olcay Eser⁴

¹ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

³ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

⁴ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZET

Beyin cerrahisi ve nörolojide klinik tablolarının değerlendirilmesinde, özellikle beyinle ilgili cerrahi girişimlerde dural sinüslerin tanımlanması önemlidir.

Os frontale'deki foramen caecum'un arka tarafından başlayan ve falx cerebri'nin üst kenarı boyunca arkaya doğru uzanan sinüs sagittalis süperior, protuberentia occipitalis interna hizasında genişleyerek confluens sinuum adını alır. Dural sinüsler bu bölgede sıklıkla varyasyon gösterir. Bizim tespit ettiğimiz olguda, 49 yaşında bir erkek hastanın çekilen kraniyal venöz manyetik rezonans anjiyografisinde izlediğimiz sinüs sagittalis süperior, kraniyumun sutura lambdoidea'sı civarında ikiye ayrılmaktaydı. Çift olarak seyreden dalar confluens sinuum'u oluşturmada sinüs transversus'a açılmaktaydı. Sinüs rektus ise sol sinüs transversus'a katılmaktaydı.

Tespit ettiğimiz daha önce görülmemiş bu sıra dışı varyasyonun gerek nörolojik tabloların değerlendirilmesinde, gerekse cerrahi girişimlerde ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Varyasyon, MR anjiyografi, sinüs sagittalis süperior, sinüs rektus, confluence sinuum.

ABSTRACT

It is important to define the dural sinuses during assessment of the clinical presentations in neurosurgery and neurology, and especially before performing surgical interventions involving the brain.

Variations of dural sinuses are frequently seen in confluence of the sinuses. In our case, cranial venous MRI angiography of a 49-years-old male patient demonstrated that the superior sagittal sinus bifurcated near sutura lambdoidea of the cranium. These coursed as two separate branches and drained into the transverse sinus without forming the confluence of the sinuses. Sinus rectus joined to the left transverse sinus.

We think that this unusual variation which was not reported before will contribute to the assessment of the neurological presentations and also to the surgical interventions.

Key Words: Variation, MR angiography, superior sagittal sinus, straight sinus, confluence of sinuses.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Widjaja E, Griffiths PD. Intracranial MR Venography in Children: Normal Anatomy and Variations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25: 1557-62.
2. Kobayashi K, Matsui O, Suzuki M, Ueda F. Anatomical study of the confluence of the sinuses with contrast-enhanced magnetic resonance venography. *Neuroradiology* 2006;48:307-11. [Epub 2006 Mar 31].
3. Singh M, Nagashima M, Inoue Y. Anatomical variations of occipital bone impressions for dural venous sinuses around the torcular Herophili, with special reference to the consideration of clinical significance. *Surg Radiol Anat* 2004;26:480-7.
4. Surendrababu NR, Subathira, Livingstone RS. Variations in the cerebral venous anatomy and pitfalls in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis: Low field MR experience. *Indian J Med Sci* 2006;60:135-42.

P-30

Eş Zamanlı EEG-iMRG Kaydında EEG Üzerinde Oluşan Artefaktların Giderilmesi

Elimination of EEG Artifacts Caused By Simultaneous EEG-fMRI Recording

Basri Erdoğan¹, Zübeyir Bayraktaroğlu², Ali Bayram³, Başar Bilgiç³, Tamer Ölmez¹

¹ İstanbul Teknik Üniversitesi Elektrik ve Elektronik Fakültesi, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ NPI Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: EEG-iMRG eş zamanlı kaydı esnasında görüntüleme artefaktı ve balistokardiyogram artefaktları oluşur. Görüntüleme artefaktına iMRG gradyanları ve radyo frekans (RF) darbeleri neden olur. Balistokardiyogram (BKG) ise sabit MR manyetik alanı altında EEG elektrotlarının kalp atışına bağlı olarak hareket etmesi sonucu oluşur. Bu çalışmada çeşitli artefakt giderme algoritmaları kullanılarak EEG verisi temizlenmiş ve elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: EEG kaydı, 1.5 Teslalık bir MR cihazı içerisinde 32 kanallı, MR-uyumlu BrainAmp EEG sistemi kullanılarak alındı. Artefakt giderilmesi, durağan-hal görsel uyarılmış potansiyel (DHGUP) kayıtları üzerinde gerçekleştirildi. Görüntüleme artefaktının giderilmesinde görüntü artefaktı giderme (GAG) ve frekans alanı filtreleme (FAF) yöntemleri kullanıldı (2,3). BKG artefaktının giderilmesi için ise en yaygın olarak kullanılan iki yöntem olan ortalama artefakt çıkarma (OAÇ) ve bağımsız bileşen analizi (BBA) kullanıldı (1).

Bulgular: Görüntüleme artefaktının giderilmesinde hem GAG hem de FDF yöntemleri ile DHGUP korunurken görüntüleme artefaktını başarıyla gidermek mümkün oldu. BKG'nin giderilmesinde ise, OAÇ ve BBA başarılı oldular. Ancak BBA, BKG ile ilintisiz EEG frekans bileşenlerinde ve DHGUP topografisinde bozulmaya neden oldu.

Yorum: GAG yöntemide, artefakt örüntüsünün zamanla fazla değişmemesi önemlidir, katılımcının çekim esnasında fazla hareketli olduğu durumlarda FDF yöntemi tercih edilebilir. FDF yönteminde ise görüntüleme artefaktına özgü frekans bileşenleri tamamen si-

lindiğinden aynı frekanstaki işaret bileşenlerinin de kaybı söz konusu olabilir. BKG'nin giderilmesinde, BBA'yı ilave yöntemlerle birleştirerek kullanmak performans artışı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: EEG, iMRG, ICA, artefakt, bağımsız bileşen analizi.

ABSTRACT

Objective: EEG recorded simultaneously with fMRI is heavily contaminated by imaging artifact and ballistocardiogram (BCG). Imaging artifact is caused by the MR gradients and RF pulses. BCG is mostly caused by circulation related movements of the EEG electrodes. Here we evaluate the performance of several algorithms, both, to remove imaging artifact and BCG.

Materials and Methods: EEG was recorded inside the 1.5 T scanner with a 32 channel MR-compatible BrainAmp system. Artifact reduction was performed on the steady state visual evoked potentials (SSVEP). Imaging artifact elimination was performed by Image Artifact Reduction (IAR) and Frequency Domain Filtering (FDF) (2). For BCG elimination, Average Artifact Subtraction (AAS) and Independent Component Analysis (ICA) were used (1,3).

Results: IAR and FDF methods both successfully eliminated the imaging artifacts while preserving SSVEP frequency components. In the BCG case, ICA and AAS gave comparable results. Nevertheless, ICA also induced changes in the frequency components not related with BCG and deteriorated the topography of the SSVEP.

Conclusion: It is important for IAR that artifact pattern does not change much in time. In the case that the participant moves vastly during recording, FDF might be the better choice. FDF might also deteriorate the EEG signal, because it removes the signal components at the frequency of the imaging artifact completely. In the elimination of BCG, combining ICA with additional methods might provide performance increase.

Key Words: EEG, FMRI, artifact, ICA, independent component analysis.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Allen PJ, Polizzi G, Krakow K, Fish DR, Lemieux L. Identification of EEG events in the MR scanner: The problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *NeuroImage* 1998;8:229-39.
2. Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuro-Image* 2000;12:230-9.
3. Bénar C, Aghakhani Y, Wang Y, Izenberg A, Al Asmi A, Dubeau F, et al. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin. Neurophysiol* 2003;114:569-80.

P-31

Genç Erişkinlerde İşitsel P3a ve P3b Beyin Potansiyellerinin Habitüasyonu: Topografik Analiz

Habituation of Auditory P3a and P3b Brain Potentials in Young Adults: Analysis of Scalp Topography

Berrin Maraşlıgil¹, Ayhan Taner Erdoğan¹, Mehmet Ali Sungur², Mustafa Tümay¹, Tolgay Ergenoğlu¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İçel, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İçel, Türkiye

ÖZET

Amaç: Pariyetal bölgede en büyük genlikli olan P3b potansiyeli, belleğin güncellenmesi ve dikkatin tahsisat süreçleri ile ilişkiliyken; fronto-santral bölgelerde en büyük genlikli olan P3a potansiyelinin pasif, istem dışı dikkat yönelmelerini veya oriyantasyonu yansıttığı kabul edilir. P3a potansiyeli, çoğu zaman kendinden önce gelen N2 bileşeni ile birliktelik gösterir. Yeniliğin saptanması sırasında oluşan P3a'nın en önemli nöral kaynağı frontal lob aktivitesidir (1). Asosiyatif olmayan öğrenmenin bir türü olan habitüasyon, tekrarlayan iyi huylu uyaranlara karşı gösterilen yanıtta azalmadır (2). Tekrarlayan uyaranlara yanıt olarak hem P3a hem de P3b potansiyelinde habitüasyon gözlenebilir (3,4). Bu çalışmada, habitüasyon ile işitsel P3a ve P3b potansiyellerinin topografisindeki değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 21 (yaşları 18 ile 22 arasında) sağlıklı erkek gönüllü katıldı. Olaya ilişkin potansiyeller; işitsel yenilik paradigması kullanılarak 16 elektrot bölgesinden (10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre) kaydedildi. Uygulanan ödevin ilk ve son yarısındaki işitsel uyaranlara yanıt olarak elde edilen EEG verilerinin ayrı ayrı ortalamaları alındı. Her bir ödev dönemindeki P3a,

P3b ve N2 potansiyellerinin genlik ve latansları ölçüldü. İki dönem arasındaki farklılıklar tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi. Ardından, veriler McCarthy and Wood'un tarif ettiği yönteme göre normalize edildikten sonra habitüasyon ile saçlı derideki topografi arasındaki etkileşim ANOVA ile test edildi (5).

Bulgular: Bulgularımız P3a, P3b ve N2 potansiyellerinin genliklerinin habitüe olduğunu gösterdi (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.005$ ve $p < 0.05$). Vektör transformasyonunun ardından habitüasyon ile P3a ve N2 potansiyellerinin genliklerinin önden-arkaya dağılımı arasındaki etkileşim anlamlı bulundu (sırasıyla; $p < 0.02$ ve $p < 0.005$). Fakat P3b genliklerinde bu etkileşim gözlenmedi ($p > 0.4$).

Yorum: Sonuçlarımız, P3b potansiyel genliklerinin habitüasyonunun hiçbir topografik değişiklik göstermediğine oysa P3a ve N2 potansiyellerinin genliklerinin habitüasyonunun frontal saçlı deri bölgelerinde en fazla olduğuna işaret etmektedir. Bulgularımız P3a potansiyelini oluşturan yapılar ile uygunluk gösteriyordu.

Anahtar Kelimeler: Habitüasyon, topografi, P3a, P3b, N2.

ABSTRACT

Objective: The P3b potential with maximal amplitude over parietal region is related to memory updating and attention allocation processes, whereas P3a potential with maximal amplitude over the fronto-central regions is assumed to reflect passive, involuntary switching of attention or orienting. The P3a potential was consistently observed in combination with preceding N2 component. Frontal lobe activity is a major neural source for generation of P3a during detection of novelty (1). Habituation is a decrease in response to a benign stimulus when that stimulus is presented repeatedly; it is a form of non-associative learning (2). Both P3a and P3b potentials could be habituated in response to repeated stimuli (3, 4). The aim of the present study was to investigate changes in topography of auditory P3a and P3b potentials with habituation.

Materials and Methods: Twenty-one healthy male volunteers (ages between 18 and 22 years) participated in the study. Event related potentials (ERP) were recorded with 16 electrodes (10/20 system) using an auditory novelty paradigm. EEG data from the responses to auditory stimuli in the first and the last half of the task were averaged separately. The amplitudes and latencies of P3a, P3b, and N2 potentials were measured for each task period. The differences between the two periods were analyzed by repeated measures analyses of variance (ANOVA). Then, the interaction of the habituation with the scalp topography was tested using ANOVA after normalizing the data according to the procedure described by McCarthy and Wood (5).

Results: According to our results the amplitudes of P3a, P3b, and N2 potentials were habituated ($p < 0.001$, $p < 0.005$, and $p < 0.05$, respectively). After vector transformation, interaction of the habituation and antero-posterior distribution of the amplitudes of P3a and N2 potentials were significant ($p < 0.02$ and $p < 0.005$, respectively). But this interaction was not observed for the P3b amplitudes ($p > 0.4$).

Conclusion: Our results indicate that habituation of the P3a and N2 potential amplitudes was maximal at frontal scalp sites, while habituation of the P3b potential amplitudes did not undergo any topographic changes. Our findings were in accordance with the neuronal generators of P3a potentials.

Key Words: Habituation, topography, P3a, P3b, N2.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Polich J. *Theoretical overview of P3a and P3b*. In: Polich J; ed. *Detection of Change: Event-related potential and fMRI findings*. New York: Kluwer Academic Publishers, 2003:83-98.
2. Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S. *Learning and Memory*. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM; (eds). *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill, 2000:1227-46.
3. Debener S, Kranczioch C, Herrmann CS, Engel AK. *Auditory novelty oddball allows reliable distinction of top-down and bottom-up processes of attention*. *Int J Psychophysiol* 2002;46:77-84.
4. Ravden D, Polich J. *Habituation of P300 from visual stimuli*. *Int J Psychophysiol* 1998;30:359-65.
5. McCarthy G, Wood CC. *Scalp distributions of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;62:203-8.

P-32

Miyotonik Distrofi Tip 1 Hastalığında Triplet Repeat Primed-PCR ile Moleküler Tanı

Molecular Diagnosis of Myotonic Dystrophy Type 1 By Triplet Repeat Primed PCR (TP-PCR)

Filiz Koç¹, Didem Erbahar Eruslu², Sabriye Kocatürk Sel³, Yakup Sarıca¹, A. Nazlı Başak²¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye² Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, Adana, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Miyotonik distrofi (DM), otozomal dominant kalıtmı bir nöromusküler hastalıktır. Hastalık iskelet kası, kalp, beyin, göz, endokrin ve gastrointestinal sistem gibi pek çok organı tutar. Klinik bulgular, progresif kas güçsüzlüğü, atrofi ve kontraksiyon sonrasında kaslarda gevşeme güçlüğü (miyotoni) ile karakterizedir. Hastalık kromozom 19q13.2-13.3 üzerinde lokalize CTG tekrar artışına bağlı olarak ortaya çıkar. Hastalığın 4 ayrı alt-tipi vardır. Bunlar premütasyon, hafif, klasik ve konjenital olarak adlandırılır. Bu alt-tipler genellikle, bu bölgedeki tekrar sayılarının artışı ile orantılıdır. Sağlıklı bireylerde 5-35 tekrara kadar CTG üçlüsü bulunabilirken, 35-50 tekrardan itibaren, instabilite başlar. Bu çalışmada DM1'li olgularda TP-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile trinükleotid tekrarlarının sayısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: CTG sayısı yüksek olmayan alleller normal PCR ile çoğaltılabilir. Buna karşılık CTG tekrar sayısı fazla olan alleller, normal PCR ile çoğaltılmadığı ve sağlıklı homozigot bireylerde tek bant görüldüğü için, bu bireylerin negatif sonucunu doğrulamak amacıyla, zaman alan ve klinik tanıya uygun olmayan Southern Blotting yönteminin kullanılması gerekmektedir. Bu çalışmada PCR'de çoğaltılması zor olan, yüksek CTG tekrarı taşıyan allellerin de gözlemlenmesini sağlamak amacıyla yeni bir yöntem olan triplet repeat primed PCR (TP-PCR) kurulmuş ve Türkiye'de ilk defa DM hastalarına uygulanmıştır.

Bulgular: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine başvuran ve DM1 olarak tanınan 13 aile çalışmaya alınmıştır. Proband DM1 olarak tanıdıktan sonra, diğer aile bireyleri hastalık açısından sorgulanmış ve tanı genetik analiz ile desteklenmiştir. Yirmi erkek ve 19 kadından oluşan toplam 39 bireyi kapsayan 13 DM1 ailesinde CTG üçlüsü tekrar polimorfizmi TP-PCR ile çalışılmıştır. Yöntem ile hasta olan olguların hepsinde pozitif sonuç alınmış ve klinik tanı doğrulanmıştır.

Yorum: TP-PCR hızlı sonuç vermesi ve otomatize olmaya uygunluğu bakımından rutin klinik tanı için Southern Blot'tan daha üstün bir yöntemdir. TP-PCR, DM1 modelinde olduğu gibi, diğer tekrar hastalıklarına da uygulanabilecek güçlü bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Miyotonik distrofi, CTG trinükleotid tekrarı, triplet repeat primed, PCR.

ABSTRACT

Objective: Myotonic dystrophy (DM) is a neuromuscular disorder with autosomal dominant inheritance pattern. This disorder primarily affects skeletal muscles, heart, brain, eye and many other organs related with endocrine and gastrointestinal systems. It is characterized with progressive muscle weakness and wasting and difficulty in muscle relaxation after contraction (myotonia). DM is caused by increased number of CTG trinucleotide repeats located on chromosome 19q13.2-13.3 region. DM has four subtypes that are called as premutation, mild, classic and congenital. These subtypes are generally correlated with increase in trinucleotide repeat numbers. In healthy individuals, CTG trinucleotide repeat numbers can vary between 5 and 35, trinucleotide repeat numbers between 35 and 50, however, cause instability. The aim of this study is to determine the number of trinucleotide repeats by TP-PCR in DM1 cases.

Materials and Methods: Alleles with normal number of CTG trinucleotide repeats can be amplified with conventional polymerase chain reaction (PCR). Alleles with high number of CTG trinucleotide repeats, however, can not be amplified with conventional PCR. Moreover, since only one DNA band is observed in healthy individual, time consuming Southern Blotting technique has to be performed to verify patients' negative results, which is also not compatible with the clinical diagnosis. In this study, in order to amplify high number of CTG trinucleotide repeat containing regions, we established a novel PCR method called "triplet repeat primed PCR" (TP-PCR) and for the first time utilized this method for the diagnosis of DM patients in Turkey.

Results: In routine clinical diagnosis, TP-PCR is faster to perform and more adaptable to automatisatıon compared to Southern Blotting.

Thirteen families diagnosed with DM1 at the Neurology department of Faculty of Medicine at Cukurova University were included in this study. After identification of the proband, other family members were also investigated for the disease and diagnosis of patients were verified with genetic analysis. Thirteen families including 20 male and 19 female were studied for CTG trinucleotide repeat polymorphism with TP-PCR. Clinical diagnosis was verified in all patients with this novel method.

Conclusion: TP-PCR is a better method compared to Southern Blotting in terms of getting faster results and being more adaptable to automatization for applications used in routine clinical diagnosis. All in all, TP-PCR is a very powerful tool that can be utilized for diagnosis of DM1 as well as various other nucleotide repeat diseases.

Key Words: Myotonic dystrophy, CTG trinucleotide repeat, triplet repeat primed PCR.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Brook JD. Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member, *Cell* 1992;68:799-808.
2. Guida M, Marger RS, Papp AC, Synder PJ, Sedra MS, Kissel JY, et al. A molecular protocol for diagnosing Myotonic Dystrophy. *Clinical Chemistry* 1995;44:69-72.
3. Machuca-Tzili, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: A review. *Muscle & Nerve* 2005;32:1-18.
4. Warner JP, Barron LH, Goudie D, Kelly K, Dow D, Fitzpatrick DR, et al. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. *Journal of Medical Genetics* 1996;33:1022-6.

P-33

Genetik Absans Epilepsili Sıçanlara İntraamigdaloid Kainik Asit Uygulanması Talamik Retiküler Çekirdekte Nörodejenerasyona Neden Oluyor mu?

Do Kainic Acid Injections Into The Amygdala Cause Neurodegeneration in the Reticular Thalamic Nucleus of Rats with Genetic Absence Epilepsy?

Sema Ketenci, Medine Gülçebi İdrizoğlu, Rezzan Aker, Safiye Çavdar, Filiz Onat

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Strasbourg kaynaklı Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar (GAERS) konvülsif olmayan nöbet kriterlerini taşıması nedeniyle en çok kullanılan deneysel modeller arasındadır (1,3). Daha önce yapılan çalışmalarda genetik absans epileptik sıçanlarda temporal lob epilepsi modeli uygulamaları ile fokal nöbetlerin ortaya çıktığı ancak nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunda bir direnç olduğu gösterilmiştir (2). Bu çalışmamızda GAERS sıçanlarda kainik asit uygulaması ile oluşturulan limbik epilepsi modelinde, retiküler talamik çekirdekte nöron sayımı hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kainik asitin amigdala enjeksiyonla verildiği bu çalışmada GAERS ve Wistar sıçanlar: Kainik asit ve hiçbir işlem görmemiş kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Stereotaksik cerrahi uygulamasından 1 hafta sonra, amigdala kanülünden kainik asit (750 ng kainik asit, 300 nl yapay beyin omirilik sıvısı) enjeksiyonu yapılmıştır (4). Bir hafta sonra perfüzyon yapılmış ve mikrotomda kesilen 40 µ'luk beyin kesitleri tiyonin ile boyanmıştır. Sol hemisferdeki retiküler talamik çekirdekte nöronların sayımı faz-contrast mikroskopu vasıtasıyla yapılmıştır. Sayılan alanlardaki ortalama nöron sayısı hesaplanmıştır.

Bulgular: Wistar kontrol grubunun ortalama nöron sayısı 2.5 (n= 3), GAERS kontrol grubunun ise 2.0 (n= 3) bulunmuştur. Kainik asit uygulaması yapılan hayvanlarda Wistar sıçanların (n= 3) ortalama nöron sayısı 2.2 iken, GAERS grubunda 1.6 (n= 3) olarak saptanmıştır. Kainik asit enjeksiyonu yapılan GAERS grubu nöron sayımları Wistar kainik asitli gruba göre istatistiksel olarak daha azdır.

Yorum: Bu çalışmadaki veriler GAERS talamik retiküler çekirdek nöronlarının, amigdala kainik asit uygulaması ile izlenen nörodejenerasyona Wistar grubundan daha duyarlı olduğunu düşündürmekle birlikte deney gruplarındaki hayvan sayılarının artırılması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kainik asit, GAERS (Genetic Absans Epilepsy Rats From Strasbourg), nörodejenerasyon, retiküler talamik çekirdek.

ABSTRACT

Objective: Genetic absence epilepsy rats from strasbourg (GAERS) are widely considered to be a valid genetic model of absence epilepsy characterized by nonconvulsive seizures (1,3). In a previous study our group showed that genetic absence epilepsy rats resist secondary generalization of focal limbic seizures after electrical kindling (2). In the present study we counted the neurons in the thalamic reticular nucleus after an injection of kainic acid into the amygdala.

Materials and Methods: Experiments were carried out with nonepileptic Wistar and GAERS rats, aged 5 months. A guide cannula was implanted stereotaxically into the right amygdala for the kainic acid (750 ng kainic acid, 300 nl artificial cerebrospinal fluid) injection (4). One week after this injections, all animals were anesthetized with an over dose of ketamine, perfused then after deca-

pitiation the brains were removed. Coronal sections (40 µm) were cut on microtome and the sections were stained with thionin, dehydrated and coverslipped. The sections were observed by brightfield microscopy and the average number of neurons per unit area was estimated.

Results: The mean number of neurons was: 2.5 Wistar control group (n= 3), 2.0 for the GAERS control group (n= 3). Wistar kainic acid group(n= 3) 2.2 , the GAERS kainic acid group (n= 3) 1.6 .

Conclusion: These data suggest that the reticular cells of the GAERS animals are more sensitive to kainic acid injection than those of the Wistar group but further observations on more animals are needed to confirm this suggestion.

Key Words: Kainic acid, GAERS (Genetic Absans Epilepsy Rats From Strasbourg), neurodegeneration, reticular thalamic nucleus.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Onat FY, Aker RG, Gurbanova AA, Ateş N, van Luijtelaar G. The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia* 2007;48:150-6.
2. Eskazan E, Onat FY, Aker R, Oner G. Resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:1115-9.
3. Nihan Çarçak, Rezzan Gülhan Aker , Osman Özdemir, Tamer Demiralp , Filiz Yılmaz Onat. The relationship between age-related development of spike-and-wave discharges and the resistance to amygdaloid kindling in rats with genetic absence epilepsy. *Neurobiology of Disease* 2008;32:355-63.
4. Sperk G. Kainic acid seizures in the rat. *Prog Neurobiol* 1194; 42:1-32.

P-34

Çevresel Yetiştirme Koşullarının Beceri Gerektiren Kavrama Davranışı Üzerindeki Etkileri

Influences of Environmental Rearing Conditions on the Use of Skilled Grasping Behaviour

Emel Ulupınar, Hakan Ay

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Zenginleştirilmiş çevre koşulları deney hayvanlarının nöroanatomik yapılarında ve davranışlarında uzun süreli pozitif etkiler yol açmaktadır (1,2). Bu çalışmada; farklı ortamlarda yetiştirme koşullarının, beceri gerektiren uzanma ve kavrama davranışı üzerindeki etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Altı farklı anneden elde edilen ve doğum sonrası 21. günde süttten kesilen Wistar sıçanlar; farklı yetiştirme koşullarına göre (Zengin: ZK, Standart: SK ve İzole: İK) gruplandı. Her koşuldaki denek sayısı ve cinsiyeti aynıydı. ZK'de yetiştirilen sıçanlar; 12'li grup halinde, çeşitli uyaran objeler bulunduran 3 geniş ve saydam kafesin tünellerle birbirine bağlanmasıyla oluşturulan bir ortamda barındırıldı. SK'dekiler normal boyutlardaki saydam kafeslerde 4'lü gruplar şeklinde; İK'dekiler ise tek başlarına, metal kafeslerde barındırıldılar. Altı hafta sonra tüm hayvanlar bir gün boyunca aç bırakıldı. Ertesi gün her hayvan; önlerindeki platformda bulunan yem pelletlerine, kafeslerinin ön duvarındaki yatay açıklıklardan ulaşabilecekleri bir test kafesine kondu. Ön pençenin uzanması ve yemin kavranması için geçen süre ve 1 saatlik test periyodu sonunda tüketilen yem miktarı, 5 gün süresince kaydedildi. Testler esnasında barınma ortamlarındaki yiyecek erişimine; günlük yem tüketiminin %25'i verilecek şekilde kısıtlama getirildi (3).

Bulgular: ZK'deki sıçanların ilk kavrama davranışına kadar geçen ortalama süre (Ortalama ± SEM= 41.2 ± 9.3 dakika) SK (17.4 ± 6.2 dakika) ve İK (6.6 ± 4.3 dakika)'deki sıçanlara göre anlamlı olarak uzundu. Bu süre, test dönemleri süresince tüm gruplarda anlamlı düzeyde azalırken, ortalama yem tüketimi de artma gösterdi. ZK'de yetiştirilen sıçanların ilk test dönemi sonunda tükettiği yem miktarı (0.56 ± 0.2 g); SK (1.77 ± 0.3 g) veya İK (2.02 ± 0.2 g)'daki; sıçanlara göre düşük olmasına rağmen; yeni ortama alışıp, görevi öğrenir öğrenmez, yem elde etme becerileri kontrol grupları kadar etkili olmaya başladı. Ancak buna rağmen son test gününde dahi yanıt alınana dek geçen süre ZK'deki sıçanlarda (2.3 ± 1.2 dakika) SK (0.36 ± 0.1 dakika) ve İK (0.7 ± 0.2 dakika)'dekilere kıyasla daha uzundu.

Yorum: Bu bulgular; gruplar halinde barındırılan hayvanlarda yiyecek elde etme güdüsünün tek başına barındırılan hayvanlara oranla daha az olduğunu düşündürmektedir. Çevresel zenginleştirme; yeni bir ortam değişikliğine adaptasyonda veya problem çözme yeteneğinde, normal sosyal etkileşimlere nazaran daha az avantajlı gibi gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beceri öğrenme, kavrama, zengin çevre, sosyal izolasyon.

ABSTRACT

Objective: Environmental enrichment produces positive, long-term effects on neuroanatomy and behavior of rodents (1,2). In this study, we investigated the influence of differential housing conditions on skilled reaching and grasping behaviour.

Materials and Methods: After weaning at postnatal day 21, Wistar rats derived from six different mothers were assigned to different rearing conditions (Enriched: EC, Standard: SC and Isolated: IC). The number of subjects was equal in each condition for each gender. Animals in EC were housed as groups of 12 animals in three large plexiglass cages connected via tunnels, with a variety of stimulating objects. Animals in SC and IC were housed as group of 4 rats in regular size plexiglass or individually in metal cages, respectively. Six weeks later, all rats were deprived of food for one day. The next day each rat was placed in test cage where food could only be accessed by reaching through parallel bars found in the front panel and grasping small food pellets from a platform. The time of forepaw extension and grasping behaviour, and average food consumption after one hour test period were recorded over the five consecutive days of testing. Between sessions, access to food in the home cage was restricted to 25% of the average daily food consumption (3).

Results: EC rats spend significantly longer average times (mean. \pm SEM= 41.2 \pm 9.3 minute) for the first usage of paw in comparison to SC (17.4 \pm 6.2 minute) or IC (6.6 \pm 4.3 minute) rats. While the latency decreased significantly over the course of test sessions, average food intake amount increased in all groups. Although the amount of consumed food on the first test session was significantly lower in EC rats (0.56 \pm 0.2 g) comparing to SC (1.77 \pm 0.3 g) or IC rats (2.02 \pm 0.2 g); once they had learned the task and get accustomed to novel environment, they were as effective as controls in retrieving food pellets. Nonetheless, even on the last test session, latency was slightly longer in EC rats (2.3 \pm 1.2 minute) than those of SC (0.36 \pm 0.1 minute) or IC rats (0.7 \pm 0.2 minute).

Conclusion: Our findings suggest that group-housed animals are less reactive to food retrieval than animals housed alone, and environmental complexity seems to offer few advantages over the normal social condition in terms of adaptation ability to a novel situation or problem solving.

Key Words: Skill learning, grasping, enriched environment, social isolation.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Pham TM, Winblad B, Granholm AC, Mohammed AH. Environmental influences on brain neurotrophins in rats 2002;73:167-75.
2. Rutter M. Gene-environment interdependence. Dev. Sci. 2007; 10:12-18.
3. Heck DH, Roy S, Xie N, Waters RS. Prenatal alcohol exposure delays acquisition and use of skilled reaching movements in juvenal rats. Physiol & Behav 2008;94:540-4.

P-35

Takım Sporü Yapan Kişilerde Hemisferik Farklılıkların Uyarılma Potansiyelleri ile Belirlenmesi

Investigation of the Hemispheric Asymmetry By Evoked Potentials in Team Sportsmen

Tuğba Börklü¹, A. Seda Artış², Nazan Dolu², Cem Süer²

¹ Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: Serebral lateralizasyon, beynin sağ ve sol hemisferleri arasındaki anatomik ve işlevsel farklılaşma olarak tarif edilmektedir. Hemisferlerin her birinin farklı görevleri vardır ve baskın olan hemisfer, diğerine göre kendi görevlerini daha iyi biçimde yerine getirmektedir. Uyarılma potansiyelleri ise ses, ışık vb. bir uyarıdan sonra, beynin spontan aktivitesinde ortaya çıkan değişikliklerdir. Çalışmamızda, spor yapan kişilerde hangi hemisferin ve/veya hemisferlerin daha etkin olduğunun uyarılma potansiyelleri (UP) ile araştırılması amaçlanmıştır (1-3).

Gereç ve Yöntem: Çalışma 21 (10 sağlak, 11 solak) sağlıklı sporcu ile 22 (11 sağlak, 11 solak) sağlıklı kontrolde Etik Kurul kararı alındıktan sonra gerçekleştirildi. Sporcuların sağlak ya da solak olmaları Annet El Tercih Testi ve Hemisferik Dominantlık Testi ile belirlenip uyarılma potansiyel kayıtları saçlı deriden Ag/AgCl elektrot aracılığı ile T3, P3, T4, P4 beyin bölgelerinden alınmıştır. Oddball Paradigması ile standart ve hedef ses uyarınları uygulanıp elde edilen kayıtlarda N1, N2, P2, P3 dalgalarının latans ve genlikleri analiz edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak T testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sporcu ve kontrol grubunun bölgelere göre alınan kayıtlarında genlik ve latans değerlerinin karşılaştırmalarında, sporcu grubunda standart uyarılarda T3 bölgesinde P3 dalgasının genliği istatistiksel olarak daha büyük ($p < 0.05$), P4 bölgesinde N1 dal-

gasının latansı daha uzun ($p < 0.05$) bulunmuştur. Hedef uyarılarda ise sporcu grubunda T3 bölgesinde N2 ve P3 dalgasının genliği, P3 ve T4 bölgesinde P3 dalgasının genliği istatistiksel olarak daha büyük ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Yorum: Ambidekstralite (her iki ellilik) ve sol el kullanımı, bazı çevresel sebepler ile desteklenmekte, özellikle basketbol ve hentbol oynayanlarda, boks ve güreş yapanlarda, heykeltıraşlarda, cerrahlarda ve çalgı çalanlarda, bu tip bir dominans görülmekte ve önemli avantajlar sağladığı düşünülmektedir (4,5). Çalışmamızda, sporcularda her iki hemisferin kontrol grubuna göre daha aktif olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda, sporun kognitif fonksiyonları geliştirebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sporcu, P300, serebral lateralizasyon.

ABSTRACT

Objective: Cerebral lateralization is defined as the anatomical and functional dimorphism between the both hemispheres of the brain. Each hemisphere has different functions and dominant hemisphere carries out its functions better than the other does. Evoked potentials are the changes in the spontaneous activity of the brain following presentation of a stimulus like sound, light etc. In this study we aimed to investigate which hemisphere(s) is/are more dominant in sportsmen by using evoked potential recordings (1-3).

Materials and Methods: This study is conducted on 21 sportsmen (10 right-handed, 11 left-handed) and 22 healthy controls (11 right-handed, 11 left-handed) after the approval by the Ethical Committee. Whether volunteers are left-handed or right-handed is determined by Annett's Handedness Questionnaire. The evoked potential recordings are taken from T3, T4, P3, and P4 brain areas. Standard and target sound stimulations are applied for Oddball Paradigm and the latency and amplitude of N1, N2, P2, and P3 waves are analyzed from the recordings. The results were statistically evaluated by t test.

Results: When the standard stimuli were applied the amplitude of P3 wave in T3 area was higher ($p < 0.05$), and the latency of N1 wave was longer ($p < 0.05$) in P4 section in the sportsmen. Also with the target stimulations, the amplitude of N2 and P3 waves in T3 region and the amplitude of P3 waves in P3 and T4 areas were higher ($p < 0.05$) in the sportsmen.

Conclusion: Ambidexterity (both-handedness) and left-handedness are supported by some environmental reasons. Both-handedness is seen especially in basketball and handball players, wrestlers, boxers, sculptors, surgeons and people playing an instrument, and such dominance is considered as an important advantage (4,5). In our study, it is shown that both hemispheres are more active in sportsmen group than control group. It is concluded that sports might be a helpful activity for improving cognitive functions.

Key Words: Sportsmen, P300, cerebral lateralization.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kayser J, Bruder GE, Tenke CE, Stewart JE, Quitkin FM. Event-related potentials (ERPs) to hemifield presentations of emotional stimuli: differences between depressed patients and healthy adults in P3 amplitude and asymmetry. *Int J Psychophysiol* 2000;36:211-36.
2. Stevens MC, Calhoun VD, Kiehl KA. Hemispheric differences in hemodynamics elicited by auditory oddball stimuli. *Neuroimage* 2005;26:782-92.
3. Määttä S, Pääkkönen A, Saavalainen P, Partanen J. Selective attention event-related potential effects from auditory novel stimuli in children and adults. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:129-41.
4. Fjell AM, Walhovd KB. P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. *Brain Topogr* 2001;14:25-40.
5. Bulut S, Ozmerdivenli R, Bayer H. Effects of exercise on somatosensory-evoked potentials. *Int J Neurosci* 2003;113:315-22.

P-36

Kısa Bir Mavi Işık Pülsünün Dişi Wistar Sıçanlarında Davranışsal Çaresizlik Üzerindeki Antidepresan Etkisi

Effects of a Short Blue Light Stimulation on Behavioral Despair in Female Wistar Rats

Elif Tunç Özcan, Aysu Mutlutürk, Onur İyilikçi, Pelin Avcu, Süreyya Arıcan, Karel Bensusan, Reşit Canbeyli

Boğaziçi Üniversitesi, Psikobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Literatürde ışık terapisinin (fototerapi) insanlar ve hayvanlar üzerinde antidepresan etkisine ilişkin bulgular bulunmaktadır (1,2). İnsanlarda mavi ve kırmızı ışığın antidepresan etkisini karşılaştırılması, mavi ışığın daha etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (3). An-

çak, mavi ışığın hangi mekanizma aracılığı ile etkili olduğuna ilişkin, hayvan depresyon modellerine dayalı çalışmalar bulunmamaktadır. Yakın bir tarihte yayımladığımız bir çalışmada, 30 dakikalık kısa bir ışık pülüsünün gecenin ikinci yarısında antidepresan etki yarattığını gözlemledik. Aynı şekilde, erkek Wistar sıçanlarda bir gece/gündüz döngüsünün geç karanlık evresinde verilen 10 dakikalık mavi ışığın antidepresan etki yarattığını, kırmızı pülüsün etkili olmadığını ortaya çıkardık. Bu çalışmamızda, bir gündüz/gece aydınlatma döngüsünün geç karanlık evresinde verilen 10 dakikalık değişik renkte ve yeşinlikteki ışık stimülasyonunun dişi sıçanlarda davranışsal çaresizlik üzerindeki potansiyel antidepresan etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Yetişkin dişi Wistar Albino sıçanları 12 saat ışık 12 saat karanlık döngüsünde ışıklar saat 19:00'da (ZT12) kapatılmak üzere deney gruplarına rastgele dağıtılmıştır (n= 8). Değişik gruplara, karanlık başlangıcından 9 saat sonra (ZT21'de), 10 dakika süre ile yaklaşık 300 luks, 600 luks ya da 1350 luks yeşinliğinde mavi ya da kırmızı ışık stimülasyonu uygulanmıştır. Kontrol grubu ışık uygulaması dışında aynı süreçten geçti. İkinci gün bütün denekler, 15 dakikalık bir yüzme testine maruz kalmıştır. Yirmi dört saat sonra 5 dakikalık bir yüzme testi daha yapılmıştır.

Bulgular: Varyans analizi sonuçlarına göre, 3 değişik yeşinlikteki mavi ışık pülüslerinin kırmızı pülüsler ve kontrollere göre farklı bir etki yapmadığı bulunmuştur.

Yorum: On dakikalık bir mavi ışık pülüsü erkek Wistar sıçanlarda kırmızı pülüsü ve kontrollere göre anlamlı bir biçimde antidepresan etki yaratmıştı. Ancak 3 ayrı yeşinlikte denememize karşın mavi pülüsün dişi sıçanlarda benzer bir etkisi bulunamadı. Çalışmamız, biyolojik saatin bilinen cinsel dimorfizminin, ağ tabakasından innervasyonu açısından yeniden değerlendirilmesi gerekebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel dimorfizm, davranışsal çaresizlik, ışık terapisi.

ABSTRACT

Objective: Light treatment has an antidepressant effect in both humans and animals (1,2). Comparison of the antidepressant effects of blue and red light stimulation in humans demonstrates that light at the blue spectrum is more effective (3). Recently, we reported that a 30 min exposure to a light pulse in the late portion of the night has antidepressant effect in female Wistar rats in behavioral despair (4). We also found that a 10 min blue but not red light pulse has antidepressant effect in male Wistar rats late in the dark phase of an L/D cycle. The present study assessed the effect of light stimulation with different wavelengths and intensities on behavioral despair.

Materials and Methods: Adult female Wistar rats on a 12h L/12h D cycle (lights off, ZT12, at 19:00 h) were exposed at ZT21 to either blue (540 nm) or red light (680 nm) for 10 min. Groups (n= 8 each) were exposed to 300 lx, 600 lx or 1350 lx of blue or red light while controls were treated similarly except for light exposure. Animals then underwent a 15-min forced swim test (FST) in the light phase of the L/D cycle (starting at ZT5), followed by a 5-min FST 24 h later.

Results: ANOVA indicated that exposure to 10 min of blue or red light did not reduce behavioral despair compared to controls.

Conclusion: A 10 min blue pulse of light has antidepressant effect in male but not female Wistar rats suggesting possibility of a major difference in the neural innervation of the biological clock in female rats. Since the biological clock shows sexual dimorphism, our results necessitate further investigation of the differences in the innervation of the biological clock by the retina in males and female rats.

Key Words: Sexual dimorphism, behavioral despair, intensity, light treatment.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kripke DF. Light treatment for non-seasonal depression: Speed, efficacy, and combined treatment. *Journal of Affective Disorder* 1998;49:109-17.
2. Yılmaz A, Aksoy A, Canbeyli R. A single day of constant light (L/L) provides immunity to behavioral despair in female rats maintained on an L/D cycle. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004;2:1261-5.
3. Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck WW, Brainard GC. Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). *Biological Psychiatry*. 2006;59: 502-7.
4. Schulz D, Aksoy A, Canbeyli R. Behavioral despair is differentially affected by the length and timing of photic stimulation in the dark phase of an L/D cycle. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2008;32:1257-62.

P-37

Kısa Bir Mavi Işık Pülsünün Erkek Wistar Sıçanlarında Davranışsal Çaresizlik Üzerindeki Antidepresan Etkisi

A Brief Blue Pulse of Light Has Antidepressant Effect in Behavioral Despair in Male Wistar Rats

Banu Acarlar, Esen Karan, Sezin Öner, Damla Balaban, Onur İyilikçi, Emre Gençer, Reşit Canbeyli

Boğaziçi Üniversitesi, Psikobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Işık terapisinin insanlar ve hayvanlar üzerinde antidepresan etkisine ilişkin bulgular bulunmaktadır (1,2). İnsanlarda mavi ve kırmızı ışığın antidepresan etkisinin karşılaştırılması, mavi ışığın daha etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (3). Ancak, mavi ışığın hangi mekanizma aracılığı ile etkili olduğuna ilişkin, hayvan depresyon modellerine dayalı çalışmalar mevcut değildir. Yakın bir tarihte yayımladığımız bir çalışmada, 30 dakikalık kısa bir ışık pülsünün gecenin ikinci yarısında antidepresan etki yarattığını bulunmuştur. Bu çalışmamızda, bir gündüz/gece aydınlatma döngüsünün geç karanlık evresinde verilen 10 dakikalık değişik renkte ışık stimülasyonun davranışsal çaresizlik üzerindeki potansiyel antidepresan etkisini incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Yetişkin erkek Wistar Albino sıçanları 12 saat ışık 12 saat karanlık döngüsünde ışıklar saat 19:00'da (ZT12) kapatılmak üzere deney gruplarına rastgele dağıtılmıştır (n= 8). Değişik gruplara, karanlık başlangıcından 9 saat sonra (ZT21'de), 10 dakika süre ile 1350 lüks yeşilinde mavi ya da kırmızı ışık stimülasyonu uygulanmıştır. Kontrol grubu ışık uygulaması dışında aynı süreçten geçirilmiştir. İkinci gün deneklere 15 dakikalık, 24 saat sonra da 5 dakikalık bir yüzme testi uygulanmıştır. Başka deneklerde, ışığın biyolojik saat üzerindeki (suprachiasmatic nucleus / SCN) etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla, ZT21'de 10 dakikalık, 1350 lüks düzeyinde mavi ya da kırmızı ışık uygulamasından sonra nöronal faaliyeti ölçmek üzere immünohistokimyasal yöntemlerle c-fos aktivitesi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Varyans analizi sonuçlarına göre, 1350 lüks yeşinlikte 10 dakikalık mavi ışık pülsü, davranışsal çaresizliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşürürken, kırmızı ışık gurubunda böyle bir etki görülmemiştir (p< 0.05). SCN'nin çekirdek bölgesindeki c-fos immünreaktivitesinin, mavi ve kırmızı ışık gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yoğun olduğu bulunmuştur. SCN'nin kabuk bölgesinde ise sadece mavi grup kontrol grubundan anlamlı derecede fark göstermiştir.

Yorum: Bu çalışmada kısa mavi ışık pülsünün bir hayvan depresyon modelinde antidepresan etki yarattığı bulunmuştur. SCN'deki c-fos immünreaktivitesinin de bu bulgulara destekleyici sonuçlar verdiği görülmüştür. Çalışmamız mavi ışığın antidepresan etkisini irdeleyebilmek için, SCN ve ötesindeki etkilerini incelemenin gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Davranışsal çaresizlik, ışık terapisi, mavi/kırmızı ışık, biyolojik saat.

ABSTRACT

Objective: Light treatment has an antidepressant effect in both humans and animals (1,2). Comparison of the antidepressant effects of blue light and red light in humans demonstrates that blue light is more effective (3). There is a paucity of research on the mechanism whereby blue light has antidepressant effect. Recently, we reported that a 30 min exposure to light in the late portion of the night has an antidepressant effect (4). The present study assessed the effect of different wavelengths of light presented in the late dark phase of a Light/Dark (L/D) cycle on behavioral despair.

Materials and Methods: Adult male Wistar rats on a 12h L/12h D cycle (lights off, ZT12, at 1900 h) were exposed at ZT21 to either blue (540 nm) or red light (680 nm) for 10 min. Groups (n= 8 each) were exposed to 1350 lux of red or blue light while another group (controls) was treated similarly except for light exposure. Animals then underwent a 15-min forced swim test in the light phase of the L/D cycle, followed by a 5-min test 24 h later. C-Fos immunohistochemistry was carried out to examine the number of activated neurons in the biological clock (suprachiasmatic nucleus / SCN) in response to red or blue light exposure.

Results: ANOVA indicated that exposure to blue but not red light significantly reduced behavioral despair compared to controls (p< 0.05). A significant difference in c-Fos immunoreactivity was found for blue and red groups compare to controls in core SCN, whereas only the blue group significantly differed from controls in shell region of SCN.

Conclusion: A short pulse of blue light has antidepressant effect in an animal model of depression. Our results point to the necessity to investigate the effects of blue light stimulation in the SCN and beyond.

Key Words: Behavioral despair, blue/red light, light treatment, biological clock.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kripke DF. Light treatment for non-seasonal depression: Speed, efficacy, and combined treatment. *Journal of Affective Disorder* 1998;49:109-17.
2. Yılmaz A, Aksoy A, Canbeyli R. A single day of constant light (L/L) provides immunity to behavioral despair in female rats maintained on an L/D cycle. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004;2:1261-5.
3. Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck WW, Brainard GC. Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). *Biological Psychiatry* 2006;59: 502-7.
4. Schulz D, Aksoy A, Canbeyli R. Behavioral despair is differentially affected by the length and timing of photic stimulation in the dark phase of an L/D cycle. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2008;32:1257-62.

P-38

Sıçanlarda Pentilentetrazol ile İndüklenmiş Konvülsiyonlarda, Hipokampal Plastisitenin Davranışsal ve Histokimyasal Metodlarla Gösterilmesi: Ön Çalışma

Outlining Hippocampal Plasticity By Using Behavioral and Histochemical Methods After Pentylene-tetrazol Induced Convulsions in Rats: Preliminary Study

Vedat Evren, Ayşegül Keser, Özlem A. Yılmaz, Gönül Ö. Peker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Temporal lob epilepsisi üzerine yapılan çalışmalar epileptojenezin anlaşılması, sağaltım yöntemlerinin etkinliği ve yeni sağaltım yöntemlerinin geliştirilmesi yönündedir. Epilepside ilk hasar sonrasında oluşan hücresel ve moleküler değişimler sonucu eksitotoksik hücre ölümü, hipokampal nörobozunum ve izleyen mikroskopik değişiklikler gerçekleşir. Bu mikroskopik değişimler arasında hipokampusta anormal aksonal dallanmalar, GABA-erjik ara nöronların kaybı, işlevsel ketlenmenin (fonksiyonel inhibisyon) bozulması ve anormal nöronal devrelerin oluşması (neosinaptojenez) sayılabilir. Biz bu ön çalışmamızda kimyasal tutuşturma (kindling: duyarlılaştırma temeline dayalı deneysel konvülsiyon) modeli oluşturulmuş erişkin erkek sıçanlarda, konvülsiyon ve epilepsinin, hipokampal oluşumlardaki yapısal profilini, nörobozunum ve plastik süreçler bağlamında, literatürdeki ile karşılaştırmalı olarak davranışsal ve histolojik yöntemlerle tanımlamayı amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmada 4 erkek sıçan kullanılmıştır. Kindling protokolü olarak pentilentetrazol 38mg/kg dozda gün aşırı olarak 14 doz uygulanmış, 28. günden 10 gün sonra ise tahrik dozu uygulaması yapılmıştır. Davranışsal kontrol Racine sınıflandırmasına göre yapılmıştır [(0): Normal, (1): Ağız ve yüzde istemsiz lokomotor hareketler, (2): Baş sallama, (3): Ön ayaklarda klonus, (4): Klonusla birlikte arka ayaklar üzerinde geriye doğru gitme, (5): Geriye doğru uzanıp düşme]. Ardışık 2 nöbetin Evre "4" ya da "5" olması durumunda kindling olduğu kabul edilmektedir. Histolojik değerlendirme için TIMM histokimyasal boyama yöntemi kullanılmıştır. TIMM boyaması bir ağır metal boyaması olup nöronlarda bulunan çinkonun işaretlenmesi prensibine dayanmaktadır.

Bulgular: Sıçanların tamamı son dozlarda ardışık olarak Evre 4 nöbet geçirmişlerdir. Belirgin bir bulgu ise 10 günlük dinlenmenin ardından uygulanan tahrik dozunda sıçanların hepsinin oldukça şiddetli Evre 5 nöbet geçirmiş olmalarıdır. TIMM boyamasının değerlendirilmesi, boyanan bölgelerin karanlık skorlanması ile yapılmıştır ve buna göre hipokampus dentat girusunda büyük oranda aksonal filizlenme gerçekleştiği görülmektedir.

Yorum: Ön çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür ile uyumludur ve çalışmanın epileptojenezde astrositlerin rolünün irdeleneceği ileri safhası için temel oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, tutuşturma, aksonal filizlenme.

ABSTRACT

Objective: The studies on temporal lobe epilepsy are directed to understand the fundamentals of epileptogenesis and the effectiveness of treatment methods in addition to developing new ones. After the initial insult of epilepsy, excitotoxic cellular and molecular changes, hippocampal neurodegeneration and subsequent micro-structural alterations are observed. These include mossy fiber sprouting, loss of GABA interneurons, functional inhibition and abnormal neosynaptogenesis. In this preliminary study we used a chemical kindling model in male adult rats to outline the structural profile of convulsion within hippocampal formation in the context of neurodegeneration and other plastic processes by using behavioral and histological techniques with literature comparison.

Materials and Methods: Four Sprague Dawley male rats were experimented. As kindling protocol pentylene-tetrazole at a dose of 38mg/kg was applied every other day over 28 days. 10 days after the 14th dose the challenge doses were applied. Racine scale was used in order to assess behavior: [(0): Normal, (1): Involuntary twitches, (2): Head nodding, (3) Front limb clonus, (4): Clonus

and rearing on back limbs, (5):Fearing and falling]. Two consecutive seizures of phases "4" or "5" are considered to be kindled. For histological evaluation TIMM staining method was used. TIMM staining is a heavy metal staining used for tracing zinc in neurons.

Results: All rats had phase 4 seizures in two consecutive doses within 28 days. A significant finding is that the rats had intensive phase 5 seizures with the challenge dose after 10 days of resting. Timm staining was scored as the amount of dark reaction and presented robust axonal sprouting in the dentate gyrus of hippocampus.

Conclusion: Preliminary results of our study are consistent with the literature and establish a base for our next stage studies in which we will examine the role of astrocytes in epileptogenesis.

Key Words: Epilepsy, kindling, axonal sprouting.

KAYNAKLAR

1. Hattiangady, Bharathi, et al., *Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus*, *Neurobiology of Disease* 2004;17:473-90.
2. Pellmar TC. *Synaptic Mechanism of Pentylene-tetrazole: Selectivity for Chloride Conductance*, *Science*, Vol. 197, 1977.
3. Buckmaster PS, Dudek FE. *Network properties of the dentate gyrus in epileptic rats with hilar neuron loss and granule cell axon reorganization*. *J Neurophysiol* 1997;77:2685-96.

P-39

Kolda Nervus Medianus'un Bir Oluşum veya Bağlantı Varyasyonu

A Formation or Communication Variation of the Median Nerve in the Arm

Zeliha Fazlıoğulları, Mahinur Ulusoy, Nadire Ünver Doğan, Mehmet Tuğrul Yılmaz, Ahmet Kağan Karabulut

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZET

Olgu: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında rutin öğrenci diseksiyonları sırasında, 67 yaşındaki erkek kadavrada nervus medianus varyasyonuna rastlandı. Nervus medianus kolun proksimalinde plexus brachialisten gelen dallarla normal olarak oluşmaktaydı. Kolun ortasında sinire fasciculus lateralis'ten gelen bir bağlantı dalının katıldığı tespit edildi. Radix lateralis nervi mediani ayrıldıktan sonra fasciculus lateralis'in ikiye ayrılarak musculus coracobrachialis'i deldiği gözlemlendi. Lateral dal nervus musculocutaneus olarak musculus brachialis ve musculus biceps brachiiyi innerve etmekteydi. Medial dalın, herhangi bir dal vermeden musculus coracobrachialis'i terk ederek nervus medianusa katıldığı tespit edildi.

Yorum: Literatürde nervus musculocutaneus ve nervus medianus arasındaki bağlantı dalları rapor edilmiş ve farklı tanımlamalar yapılmıştır (1-4). Bu bağlantıların nervus musculocutaneus varyasyonu mu, nervus medianus oluşum varyasyonu mu olduğu ile ilgili kesin bir fikir birliği yoktur. Periferik sinir sisteminin anatomik varyasyonlarının bilinmesi klinik nörofizyolojinin doğru yorumlanmasında ve farklı klinik bulguların açıklanmasında yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Nervus medianus, nervus musculocutaneus, varyasyon, kadavra.

ABSTRACT

Case: The variation of the median nerve was observed incidentally during dissection of a 67 year-old male formalin-fixed Turkish cadaver assigned to the preclinical medical students at the Human Anatomy Laboratory of the Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey. The median nerve was originating normally from the brachial plexus on proximal arm, but it received a communicating branch originated from the lateral cord on the middle arm. After lateral root of the median nerve leaved, the lateral cord bifurcated (lateral and medial branches) and both of them pierced the coracobrachialis muscle. The lateral branch (musculocutaneous nerve) innervated biceps and brachialis muscles. The medial branch exited the coracobrachialis muscle and then joined with the median nerve.

Conclusion: Connections at the arm level between the median and the musculocutaneous nerves have been reported by many authors (1-4). In previous studies, there were different definitions about connections. Is this connection variation of the musculocutaneous nerve or formation variation of the median nerve? There are not certain consensuses about this subject in the literature. Knowledge of anatomic variations of the peripheral nervous system is helpful in explaining unusual clinical signs and permits correct interpretation of clinical neurophysiology.

Key Words: Median nerve, musculocutaneous nerve, variation, cadaver.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Arora J, Kapur V, Suri RK, Khan RQ. Inter-Communications Between Median and Musculocutaneous Nerves With Dual Innervation of Brachialis Muscle-A Case Report. *J Anat. Soc. India* 2003;52:66-8.
2. Choi D, Rodriguez- Nieddenführ M, Vazaquez T, Parkin I, Sanudo JR. Patterns of Connections Between the Musculocutaneous and Median Nerves in the Axilla and Arm. *Clinical Anatomy* 2002;15:11-7.
3. Uysal İI, Karabulut AH, Büyükmumcu M, Dogan NU, Salbacak A. The Course and Variations of the Branches of the Musculocutaneous Nerve in Human Fetuses. *Clinical Anatomy* 2009;22:337-45.
4. Venieratos D, Anagnostopoulou S. Classification of Communications Between the Musculocutaneous and Median Nerves. *Clinical Anatomy* 1998;11:327-31.

P-40

İnsan Fetüslerinde Nervus Medianus ve Nervus Ulnaris Gelişimi

The Development of Nervus Medianus and Nervus Ulnaris in Human Fetuses

Nadire Ünver Doğan¹, Gökhan Cüce², İsmihan İlknur Uysal¹, Serpil Kalkan², Emine Aksoy²¹ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye² Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada insan fetüslerinde nervus medianus ve nervus ulnaris gelişiminin gestasyonel yaşa göre incelenmesi amaçlandı.**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında bulunan %10'luk formaldehidte tesbit edilmiş ve makroskopik olarak anomalisi olmayan her iki cinsde ait 13. ve 40. haftalar arasındaki toplam 25 adet fetus kullanıldı. Her iki sinir için fetüslerin sağ kollarından aynı seviyeden (dirseğin 1 cm üstü) 1 cm uzunluğunda sinir dokusu alındı. Histolojik takip sonrası parafine gömülen dokulardan 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Mallory'nin Anilin Blue Boyası ile boyanıp Olympus ışık mikroskopunda gelişimsel olarak değerlendirildi. Önce nervus medianus ve nervus Ulnaris'in her bir haftaya ait preperatlarında fasikül oluşumu değerlendirilip fasikül sayısı belirlendi. Daha sonra 4'lük büyütmede okülometre yardımıyla mikrometre düzeyinde sinir çap ölçümü yapıldı.**Bulgular:** Işık mikroskobu ile yaptığımız değerlendirmelerde fetuslar genç (12-20 hafta), orta (21-28 hafta) ve olgun (29-40 hafta) olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Buna göre genç grupta nervus medianus'un çaplarının ortalaması 30.06 µm, nervus ulnaris'in çaplarının ortalaması 27.08 µm, orta grupta nervus medianus'un çaplarının ortalaması 44.31 µm, nervus ulnaris'in çaplarının ortalaması 34.43 µm, Olgun grupta nervus medianus'un çaplarının ortalaması 62.17 µm, nervus ulnaris'in çaplarının ortalaması 50.31 µm olarak ölçüldü.**Yorum:** Literatürde periferik ve kraniyal sinirlere ait çalışmalarla ilgili bilgiler mevcuttur (1-3). Liang ve arkadaşları insan fetüslerinde yaptıkları çalışmalarında nervus medianus'un genç grupta erken gelişim döneminde fasiküllerin görüldüğünü, gestasyonel yaş arttıkça fasikül sayısının arttığını ve doğum öncesi yuvarlaklaştığını bildirmiştir (1). Çalışmamızın 2. ve 3. trimester fetüslerinin periferik sinir gelişiminin açıklanmasına ışık tutacağı düşüncesindeyiz.**Anahtar Kelimeler:** Nervus medianus, nervus ulnaris, insan fetusu, gelişim.

ABSTRACT

Objective: It was aimed to investigate the development of median and ulnar nerve according to gestational age in human fetuses.**Materials and Methods:** At the Anatomy Department of Meram Medical Faculty, Selcuk University, total 25 fetuses aged between 13-40 weeks with no anomalies in appearance, and fixed in 10% formaldehyde was determined in this study. Samples in one cm length were removed from the right arms of the fetuses at the same level (1 cm above the elbow) for both of the nerves. Paraffin sections, obtained by routine histological methods, were cut at 5 µm. The crosscuts were stained with Mallory's aniline blue dye. First, fascicle formation of nerve weekly and fascicle numbers were evaluated under Olympus light microscope. Then, with the help of oculometer, micrometric diameters were measured with 4 times magnification.**Results:** In the study, the fetuses were evaluated by dividing them into three groups as young (12-20), middle (21-28), and mature (29-term). According to this in the immature group, the mean diameter of nervus medianus was 30.06 µm, and the mean diameter of nervus ulnaris was 27.08 µm. In the middle group, the mean diameter of nervus medianus was determined as 44.31 µm,

and the mean diameter of nervus ulnaris was 34.43 µm. In the mature group, the mean diameter of nervus medianus was 62.17 µm, and the mean diameter of nervus ulnaris was 50.31 µm.

Conclusion: Development of the cranial nerves and peripheral nerves has been documented in the literature (1-3). Liang et al. reported that the median nerve was already separated into fascicles beginning at early development in the young group, with increase to acquire more fascicles in later development and became rounder in shape before term (1). It is hoped that this study reflects on the development of these nerves in 2 and 3 trimester fetuses.

Key Words: Median nerve, ulnar nerve, human fetuses, development.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Liang Y, Fang M, Li J, Wai MS, Lam WP, Yew DT. Vagus, hypoglossal, and median nerves in human development. *Int J Neurosci* 2007;117:453-64.
2. O'Rahilly R, Müller F. The early development of the hypoglossal nerve and occipital somites in staged human embryos. *Am J Anat* 1984;169:237-57.
3. Shinohara H, Naora H, Hashimoto R, Hatta T, Tanaka O. Development of the innervation pattern in the upper limb of staged human embryos. *Acta Anat (Basel)* 1990;138:265-9.

P-41

İnsan Fetüslerinde Nervus Ophthalmicus'un Seyri ve Dallarının Morfolojisi: Anatomik Çalışma

The Course and Morphological Pattern of the Ophthalmic Nerve Branches in Human Fetuses: An Anatomical Study

Nadire Ünver Doğan, İsmihan İlknur Uysal, Ahmet Kağan Karabulut, Muzaffer Şeker

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: İnsan fetüslerinin kafa tabanında nervus ophthalmicus'un seyri ve dallarının morfolojisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı fetus koleksiyonundaki dış görünüm-lerinde herhangi bir anomali gözlenmeyen ve %10'luk formaldehidte fikse edilmiş 50 kafatabanı yarısında yapıldı.

Bulgular: Tüm örneklerde nervus ophthalmicus ganglion trigeminale'den ayrıldıktan sonra fissura orbitalis superior'a girmeden hemen önce lateralde nervus lacrimalis'i vermekteydi. Mediyaldeki dalı olan nervus nasociliaris'in çıkış yerine ve nervus frontalis'in dallanma yerine göre 3 ana tip ve 7 alt tip belirlendi. Buna göre nervus nasociliaris'in fissura orbitalis superior'a girmeden önce ayrılması Tip 1, fissura'da ayrılması Tip 2, fissura'dan çıktıktan sonra ayrılması Tip 3 olarak gruplandırıldı. Örneklerde en yüksek oranda tip 2a olarak isimlendirilen (nervus nasociliaris'in fissura orbitalis superior'dan ve nervus supraorbitalis ve nervus supratrochlearis'in frontal kemiğin yakınlarından orbita'nın ön bölümünden çıkması) dallanma paterni gözlemlendi.

Yorum: Nervus ophthalmicus trigeminal sinirin en ince dalıdır (1,2). Bu sensitif sinir yüzün üst bölümünün derin ve yüzeysel kısmını innerve eder (1). Nervus ophthalmicus fossa cranii mediya'da trigeminal ganglion'dan çıktıktan sonra sinus cavernosus'un lateral duvarı boyunca geçer. Fissura orbitalis superior'a girmeden hemen önce nervus lacrimalis, nervus frontalis ve nervus nasociliaris olmak üzere 3 ana dalını verdiği bildirilmiştir (2,3). Klasik bilgiden farklı olarak biz çalışmamızda sinirin dallanma yerleri ile ilgili farklılıklar tespit ettik. Çalışmamızdaki sonuçların bölgenin sensitif innervasyon farklılıklarının açıklanmasında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Nervus ophthalmicus, nervus frontalis, kafatabanı, insan fetusu.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the course and branches of the ophthalmic nerve in fetal head.

Materials and Methods: This study was performed with 50 head sides of spontaneously aborted fetuses without any detectable malformations obtained from the collection of Anatomy Department of Meram Medical Faculty, Selçuk University, Konya, Turkey.

Results: The lacrimal nerve was exiting from ophthalmic nerve just before superior orbital fissure in all specimens. According to the origin place of the nasociliary nerve which is medial branch of the ophthalmic nerve, and the origin point of the frontal nerve branches, three main type and seven subtype of the ophthalmic nerve have been determined. Three main types were described as follows: The nasociliary nerve arising entering before the entrance into the superior orbital fissure (Type 1), within superior orbital fissure (Type 2), and after exiting from superior orbital fissure (Type 3). The nasociliary nerve arise from the superior orbital fissure, and the supraorbital and supratrochlear nerves arise from in front of the orbit, close to the maxillary bone was the most common pattern in the specimens and called as type 2a.

Conclusion: The opthalmic nerve is the smallest of the division of the trigeminal nerve (1,2). This purely sensory nerve supplies superficial and deep parts of the superior region of the face (1). It arises from the trigeminal ganglion in the middle cranial fossa and passes forward along the lateral dural wall of the cavernous sinus. It is reported that it gives off the main branches, the lacrimal, frontal and nasociliary nerves, just before it reaches the superior orbital fissure (2,3). In the present study, it has been determined that there were differences in the location and origin of the nerve branches. Regarding this result, it may be helpful to explain the differences on the sensorial innervation of the region.

Key Words: Ophthalmic nerve, frontal nerve, skullbase, human fetus.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Moore KL. *Clinic Oriented Anatomy*. 3th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:863.
2. Standring SM. Editor. *Gray's Anatomy*. 39th ed. Newyork: Churchill Livinstone, 2005:698-9.
3. Shankland WE. *The trigeminal nerve. Part II: the ophthalmic division*. *Cranio* 2001;19:8-12.

P-42

Kronik Nikotin Uygulamasının Siçan Paraventriküler ve Arkuat Çekirdeklerinde CART Ekspresyonu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Effects of Chronic Nicotine Administration on CART Expression in Paraventricular and Arcuate Nuclei

Emre Yıldırım¹, Melis Ölçüm², Oğuz Gözen¹, Laura Barrueco³, Irene Esteban³, Paula González³, Emre Üstsoy⁴, Ersin Oğuz Koylu¹

- ¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı ve Ege Üniversitesi Beyin Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye
² İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğrencisi, İzmir, Türkiye
³ Salamanca Üniversitesi, Biyoloji Bölümü Öğrencisi, İspanya
⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 4. Sınıf Öğrencisi ve Ege Bilimsel Araştırma Topluluğu, İzmir, Türkiye

ÖZET

“Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART)” ve peptidleri, beslenme davranışı ve psikostimulan maddelerin ödül ve pekiştirme etkileri gibi pek çok süreç ile ilişkilendirilmiştir (1,4,5). Aynı zamanda mezolimbik dopamin sisteminin parçası olan ve psikostimulan maddelerin ödül ve pekiştirme etkisi ile ilgili olan ventral tegmental alan ve nükleus akkumbens gibi yerlerde CART mRNA’sı ve peptidleri bulunur (2). Beslenme davranışı pek çok hipotalamik nükleusu ilgilendiren karmaşık bir mekanizmadır ve bu nükleusların hemen hepsinde CART bulunmaktadır (3).

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kronik nikotin uygulamasının CART ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Erişkin erkek Sprague Dawley türü siçanlara 15 gün boyunca subkütan nikotin (0.4 mg/kg) veya serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Çalışma boyunca hayvanların vücut ağırlıkları takip edildi. Son enjeksiyondan bir gün sonra siçanlar perfüze edilerek beyinden alınan kesitlerde CART immünohistokimya çalışması yapıldı. Bu uygulamayı takiban, hipotalamusun paraventriküler ve arkuat nükleuslarında CART immünreaktif hücreler ışık mikroskopunda sayıldı.

Bulgular: Nikotin uygulanmış hayvanların 15 gün içindeki vücut ağırlıklarındaki değişim oranı serum fizyolojik grubundan farklı değildi. Nikotin uygulaması paraventriküler nükleustaki CART immünreaktif nöron sayısını artırdı ($p < 0.05$). Bu artış arkuat nükleusta istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yorum: Sonuçlarımız, nikotinin CART peptid sentezini etkileyebildiğini ve bu etkileşimin nikotin bağımlılığı veya CART peptidinin iştah kesici etkisinin altında yatan mekanizmalarla bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nikotin, CART, beslenme davranışı, paraventriküler çekirdek, arkuat çekirdek, siçan.

ABSTRACT

“Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART)” and peptides have been implicated in many processes such as feeding behavior and rewarding and reinforcing effects of psychostimulants (1,4,5). CART mRNA and peptides are found in brain regions involved in the reward and reinforcement of psychostimulants including the ventral tegmental area and the nucleus accumbens, these

regions are also part of the mesolimbic dopamine system (2). Feeding behavior is a complex mechanism involving many hypothalamic nuclei and CART is found in almost all these nuclei (3). Nicotine is an addictive substance and known to be related with body weight.

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of chronic nicotine treatment on CART expression.

Materials and Methods: Adult male Sprague Dawley rats were treated with subcutaneous nicotine (0.4 mg/kg) or saline injections for 15 days. The weights of the animals were monitored throughout the experiment. The day after the last injection, rats were perfused and CART immunocytochemistry was performed on brain slices. Following this procedure, CART immunoreactive cells were counted in paraventricular and arcuate nuclei of hypothalamus under the light microscope.

Results: The percentage of body weight increase within 15 days was not significantly different in nicotine treated animals comparing to saline treated animals. Nicotine treatment increased the number of CART immunoreactive neurons in paraventricular nucleus ($p < 0.05$). This increase was not significant in arcuate nucleus.

Conclusion: Our results suggest that nicotine interacts with CART peptide synthesis and this interaction may be related to underlying mechanisms of nicotine addiction or anorexigenic effect of CART peptide.

Key Words: Nicotine, CART, feeding behavior, paraventricular nucleus, arcuate nucleus, rat.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jaworski JN, Jones DC. The role of CART in the reward/reinforcing properties of psychostimulants, *Peptides*, 27 (2006) 1993-2004.
2. Koylu EO, Couceyro PR, Lambert PD, Kuhar MJ. Cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998; 391:115-32.
3. Koylu EO, Couceyro PR, Lambert PD, Ling NC, DeSouza EB, Kuhar MJ. Immunohistochemical localization of novel CART peptides in rat hypothalamus, pituitary and adrenal gland. *J Neuroendocrinol* 1997;9:823-33.
4. Larsen PJ, Hunter RG. The role of CART in body weight homeostasis. *Peptides* 2006;27:1981-6.
5. Vicentic A, Jones DC. The CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) system in appetite and drug addiction. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:499-506.

P-43

Amnezi Simülasyonunun Elektrofizyolojik Göstergeleri

Electrophysiological Indicators of Amnesia Simulation

Erol Yıldırım¹, Zübeyir Bayraktaroğlu², Atilla Uslu², Tamer Demiralp²

¹ Adli Tıp Kurumu, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Adli vakalarda sık karşılaşılan amnezi kolaylıkla taklit edilebildiği gibi aksinin ispat edilmesi mümkün olmamaktadır (1). Önceki çalışmalarda taklit ile gerçek beyin hasarına bağlı bellek kayıplarının farklı davranışsal paternleri olduğu gösterilmiştir (2). Ancak, bu durumu tespit etmek için kullanılan davranışsal yöntemler nesnel olmadığı eleştirisiyle karşılaşmaktadır.

Davranışsal veriler yerine altta yatan nöral süreçleri yansıtan olaya ilişkin beyin potansiyellerinin (OİP) değerlendirilmesiyle amnesik yakınmaları olan kişilerin samimiyetinin test edilmesi mümkün olabilecektir. Önceki çalışmalarda geniş gruplar üzerinde OİP'lerin amnezi taklidini ayırt edebildiği gösterilmiştir (3).

Bu çalışmada, kelime öğrenme testi sırasında kaydedilen OİP'ler incelenerek kişinin test performansı sırasında samimi olup olmadığına ilişkin göstergeler bireyler bazında gösterilmeye çalışıldı.

Hastalar ve Yöntem: Ön çalışmaya sağ el tercihli, kendisi ve ailesinde nöropsikiyatrik hastalık hikâyesi olmayan 11 erkek alındı. Her deney bloğunun başlangıcında kişilere tek heceli 3 ve 5 sözcükten oluşan bellek setleri işitsel olarak 4 tekrarla sunuldu. Test aşamasında katılımcılardan yine işitsel olarak verilen sözcüklerin bellek setinde bulunup bulunmadığını ayırt etmeleri istendi. Bellek setinde bulunan uyaranlar %30 olasılıkla rastgele verildi. Uyaran sunumları sırasında OİP kaydı alındı. Katılımcılara sırayla iki ödev verildi: İlk aşamada unutkanlık taklidi yaparak (simülasyon) kötü performans göstermeleri, ikinci aşamada ise gerçek performanslarını ortaya koymaları (samimi) istendi.

Bulgular: Gerek bellek setinin verilmesi gerekse test sırasında samimi koşulda elde edilen P300 tepesinin genliğinin simülasyon koşulunda elde edilen P300 genliğinden daha büyük olduğu görüldü. Samimi koşulda hedef uyaranların hedef olmayan uyaranlara kıyasla P300 tepesinin genliğinin daha büyük, latansının daha kısa olduğu görüldü. Bu farklılaşma simülasyon koşulunda anlamlı bulunmadı.

Yorum: Hem bellek setinin verilışı sırasında hem de test aşamasında simülasyon ve samimi koşul arasında oluşan bu farklılaşma ve simülasyon koşulunda hedef uyarın ile hedef olmayan uyarınlar arasında beklenen farklılaşmanın görülmeyişı, davranışsal verilere bakılmaksızın kişinin test sırasında samimi olup olmadığının bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Elektrofizyoloji, olaya-ilişkin beyin potansiyelleri, simülasyon.

ABSTRACT

Objective: Amnesia frequently encountered in forensic cases can be easily simulated, and it is practically impossible to disprove someone who claims to be amnesic (1). In previous studies, different behavioral patterns have been shown between brain injury-related real amnesia and simulated amnesia but behavioral methods used to discriminate these two conditions were criticized for not being objective (2).

Examining event related brain potentials (ERPs), which reflect underlying neural processes instead of behavioral measures of amnesia, could reveal the honesty of the patient. In previous studies, it was shown that ERPs can differentiate amnesia simulation from the real amnesia in large groups (3).

In this study, ERPs were recorded during a word memory test to search for electrophysiological indicators of subject's honesty which could differentiate these two conditions at the individual level.

Materials and Methods: Eleven right-handed males with no neurological or psychiatric history were volunteering in the experiment. Participants listened to memory sets consisting of 3 and 5 one-syllabic words were given four times at the beginning of each experiment block. During the test phase the participants were asked to decide whether the words presented in the auditory modality were present in the memory set or not. Words from the memory set were presented randomly with a probability of 30%. ERPs were recorded during stimulus presentation. Subjects had two tasks: in the first phase subjects were asked to simulate amnesia and to show a bad performance (simulation), and in the second phase, subjects were asked to show their best performance (honest).

Results: It was shown that amplitudes of P300 peaks obtained in the honest condition were larger than the ones obtained during the simulation condition. In the honest condition, the amplitudes of the P300 peaks to target stimuli were larger and latencies were shorter in comparison to the non-targets of the honest condition. This differentiation was not found significant in the simulation condition.

Conclusion: The differences obtained during the presentation of memory sets and the test phase between honest and simulation condition in addition to unexpected indifference between target and non-target stimuli in simulation condition can be used as indicators of amnesia simulation regardless of behavioral results.

Key Words: Electrophysiology, event-related potentials, malingering.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Wiggins EC, Brandt J. The detection of simulated amnesia. *Law & Human Behavior* 1988;12:57-78.
2. Iverson GL. Qualitative aspects of malingered memory deficits. *Brain Injury* 1995;9:35-40.
3. Ellwanger J, Rosenfeld JP, Sweet JJ, Bhatt M. Detecting simulated amnesia for autobiographical and recently learned information using the P300 event-related potential. *Int. J. Psychophysiol* 1996;23:9-23.

P-44

P3 Olaya İlişkin Potansiyel Latansları Nöronal Nitrik Oksit Sentaz Geni C276T Polimorfizmleri Arasında Önemli Farklar Gösterir

Latencies of the P3 Event Related Potential Show Significant Differences Among C276T Polymorphisms of the Neuronal Nitric Oxide

Tolgay Ergenođlu¹, Mehmet Emin Erdal², **Berrin Maraşlıgil¹**, Yasemin Keskin Ergen³, Mehmet Ergen³, Hüseyin Beydađı¹, Tamer Demiralp³

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İçel, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İçel, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: NMDA reseptörünün ikincil habercisi olan nitrik oksit (NO) dopaminerjik ve serotonerjik sistemde önemli rol oynamaktadır (1). Nitrik oksitin, sinir sistemi üzerinde; bir yandan nöronal gelişim ve sinaptik plastisitenin oluşumu, diğer yandan bir reaktif oksijen türevi olarak oksidatif stres ve nörodejenerasyon gibi patolojik durumların gelişimine katkı sağlama gibi farklı fizyolojik etkileri bulunmaktadır (2). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) adı verilen bir grup enzim ile L-argininden sentezlenir. Nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS) olarak üç farklı izoformu tanımlanmıştır. Beyinde bulunan başlıca NOS izoformu nNOS'tur. nNOS geni 12. kromozomda (12q24.2-q24) bulunmaktadır. C276T polimorfizmi, promotör bölgedeki bir tekli nükleotid polimorfizmidir ve nNOS geninin etkinliğindeki değişimlerle ilişkilidir (3). Bu tekli nükleotid polimorfizminin bazı nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4, 5). Bu çalışmada, nNOS C276T gen polimorfizmi ile beyin bilişsel işlevlerini yansıtan olaya ilişkin potansiyeller (OİP) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 48 sağlıklı erkek gönüllü (yaşları 19 ile 25 arasında değişen) katıldı. OİP'ler; işitsel oddball paradigması kullanılarak, 16 elektrot bölgesinden (10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre) kaydedildi. Denekler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle saptanan nNOS C276T gen polimorfizmlerine göre gruplandırıldı. Her bir gruptaki OİP yanıtlarının genlik ve latans değerleri ölçüldü. Gruplar arasındaki farklılıklar tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi.

Bulgular: Bir T aleli içeren grupların (C/T ve T/T genotipleri) P300 latans değerleri, C/C genotipli grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0.02$).

Yorum: Beyindeki bilişsel işlevleri yansıtan OİP'ler, bireyler arasında yüksek oranda farklılık gösterir. Nörotransmitterler ile ilişkili genlerdeki değişkenlikler bu farklılıkların nedenlerinden biri olabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar; nNOS geni C276T polimorfizminin, bireyler arasında P300 latanslarındaki değişkenlikler için temel bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöronal nitrik oksit sentaz, C276T, polimorfizm, olaya ilişkin potansiyeller, P3.

ABSTRACT

Objective: Nitric oxide (NO), which is the second messenger of the NMDA receptor, plays an important role in the dopaminergic and serotonergic systems as well (1), and has diverse physiological roles in the nervous system, including neuronal development and synaptic plasticity, but as a reactive oxygen species, in pathological conditions could contribute to oxidative stress and neurodegeneration (2). NO is synthesized from L-arginine by a group of enzymes called NO synthase (NOS), and three NOS isoforms have been described: neuronal (nNOS), endothelial (eNOS), and inducible NOS (iNOS). nNOS is the main NOS isoform in brain. The nNOS gene is located on chromosome 12q24.2-q24.31. C276T polymorphism is a single nucleotide polymorphism (SNP) in the promoter region and associated with altered expression of the nNOS gene (3). This SNP has been reported to be associated with some neurodegenerative and neuropsychiatric disorders (4,5). In this study, we aimed to investigate the relationship of the nNOS C276T gene polymorphism with event related potentials (ERPs), which reflect cognitive processes of the brain.

Materials and Methods: Forty-eight healthy male volunteers (ages between 19 and 25 years) participated in the study. ERPs were recorded with 16 electrode sites (10/20 system) using an auditory oddball paradigm. Subjects were grouped according to the C276T polymorphism of nNOS gene identified by polymerase chain reaction (PCR) method. The amplitude and latency of ERP responses were measured for each group. The differences between groups were analyzed by repeated measures analyses of variance (ANOVA).

Results: The latencies of P300 were significantly longer in groups containing a T allele (C/T and T/T genotypes) compared to C/C genotype ($p < 0.02$).

Conclusion: Event-related potentials, which reflect cognitive processes of the brain, show high inter-individual differences. One of the causes of these differences might be variations in neurotransmitter related genes. Our results suggest that the C276T polymorphism of the nNOS gene might possess an essential role in the variability of the P300 latencies between subjects.

Key Words: Neuronal nitric oxide synthase, C276T, polymorphism, event related potentials, P3.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Garthwaite J, Garthwaite G, Palmer RM, Moncada S. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *Eur J Pharmacol* 1989;172:413-6.
2. Kharitonov SA. NOS: Molecular mechanisms, clinical aspects, therapeutic and monitoring approaches. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:141-9.
3. Li C, Hu Z, Liu Z, Wang LE, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Polymorphisms of the neuronal and inducible nitric oxide synthase genes and the risk of cutaneous melanoma: A case-control study. *Cancer* 2007;109: 1570-8.
4. Shinkai T, Ohmori O, Hori H, Nakamura J. Allelic association of the neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:560-3.
5. Leveque C, Elbaz A, Clavel J, Richard F, Vidal J, Amouyel P, et al. Association between Parkinson's disease and polymorphisms in the nNOS and iNOS genes in a community-based case-control study. *Hum Mol Genet* 2003;12:79-86.

Intrakraniyal Elektrodlarla Olaya İlişkin Beyin Potansiyeli (OİP) Kayıtlamaları

Recordings of Event Related Potentials (ERP) with Intracranial Electrodes

**Özge Yılmaz¹, Aslıhan Selimbeyoğlu¹, Basri Erdoğan², Zübeyir Bayraktaroğlu³,
Mustafa Uzan⁴, Çiğdem Özkara⁵, Tamer Demiralp³**¹ İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye² İstanbul Teknik Üniversitesi, Elektronik ve Haberleşme Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye⁴ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye⁵ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP)'nin kafa derisi yüzeyinden ölçümü sinyale katkı veren beyin yapılarının aktivitelerinin ayrı ayrı izlenmesine izin vermemektedir (1,2). OİP'yi üreten yapıların yüksek mekansal çözünürlükle izlenebilmesi için epilepsi cerrahisi uygulanacak hastalarda odak tayini için yerleştirilen intrakraniyal elektrotlardan OİP kayıtlaması gerçekleştirilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Üç epileptik katılımcıda görsel bas-basma (Go/NoGo) ve yenilik (novelty) paradigması uygulanmıştır. Altı subdural grid ve 8 derinlik elektrodu üzerindeki 22 kontakta alınan kayıtlar değerlendirilmiştir. Grid elektrotlar üzerindeki kontaklar sağ presantral, postsantral girus ve sağ inferior, orta ve süperior frontal bölgelerde, derin kontaklar ise sağ süperior temporal girus (STG), sağ angüler girus (AG), sol anterior singulat girus (SG), sağ girus rektus, sol süperior ve orta frontal girusta bulunmaktadır.

Bulgular: STG ve AG'de Go, hedef ve yeni uyaranlara karşı ilk 200 ms içinde görülen bifazik potansiyel ek olarak P3 benzeri geç potansiyel de izlenmiştir (3). Yenilik paradigmasında yeni uyaranlara karşı elde edilen P3a benzeri potansiyel hedef uyaranlara karşı elde edilen P3b benzeri potansiyel göre daha yüksek genliklidir. Go/NoGo paradigmasında ise sadece Go uyarınlarına karşı belirgin P3 potansiyeli izlenirken, NoGo uyarınlarına karşı net bir P3 yanıtı gözlenmemiştir. Go koşulunda 500 ms civarında, presantral ve postsantral giruslarda pozitif bir yavaş potansiyel izlenirken, frontal bölgelerde bir negatif yavaş kayma izlenmektedir (4). Singulat girus ve girus rektusta yeni ve hedef uyarana karşı 200-400 ms arasında negatif bir dalga ölçülmüştür.

Yorum: Derin kayıtlamalarda, yenilik paradigmasının hedef ve Go/NoGo paradigmasının NoGo uyarınlarına karşı, P3'ün düşük genlikli olması, bu koşullarda STG ve AG'nin P3 oluşumuna katkısının düşük olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın yenilik paradigmasında yeni ve Go/NoGo'da Go uyarınlarına aynı bölgeler daha büyük katkı vermektedir. Go koşulunda 500 ms civarında oluşan potansiyelin postsantral ve presantral girus ile frontal bölgeler arasında polarite değişimi göstermesi bu potansiyelin bu iki yapı arasında jenerasyonu düşündürmektedir. Geniş bir denek grubu üzerinde gerçekleştirilecek benzer ölçümler, kognitif OİP denemelerinde yüzeyde benzer topografilerle elde edilen P3 potansiyellerinin ödevin niteliğine bağlı olarak oluşum bölgelerindeki farklar hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Intrakraniyal EEG, olaya ilişkin potansiyel, OİP.

ABSTRACT

Objective: Recordings of ERPs over the scalp do not allow dissociating the activities of different brain structures which contribute the signal (1,2). ERPs were recorded from depth electrodes implanted in an intractable epilepsy patient's brain for the localization of the seizure focus prior to surgical treatment, to discriminate the structures that generate ERPs with a high spatial resolution.

Materials and Methods: Visual Go/NoGo and novelty paradigms were used in 3 epileptic participants. Recordings evaluated from 22 contacts on 6 subdural grid, 8 depth electrodes. Contacts on the grid electrodes were located at right precentral, postcentral gyri, inferior, middle and superior frontal regions; and depth contacts were at right superior temporal gyrus (STG), angular gyrus (AG), gyrus rectus (GR), left anterior cingulate gyrus (CG), superior and middle frontal gyrus.

Results: In addition to a biphasic potential observed in first 200 ms in response to Go, Target and Novel stimuli, a late P3 like potential was measured in STG and AG (3). The P3a like potential obtained in response to novel stimuli had higher amplitude than that of the P3b like potential to targets. While a clear P3 pattern could be observed only in response to Go stimuli, no NoGo P3 could be observed at STG and AG. While a positive slow potential was observed around 500 ms on precentral and postcentral gyri, a negative slow wave was seen over the frontal regions (4). A negative wave was measured in response to novel and target stimuli in CG and GR between 200-400 ms.

Conclusion: The low amplitude of the P3 potential to target stimuli and NoGo stimuli indicates that STG and AG only slightly contribute to the generation of P3 potential under these conditions. On the other hand, same regions contributed significantly to the

generation of P3a to novel stimuli and to Go-P3. The polarity reversal between precentral, postcentral gyri and frontal regions to Go stimuli around 500 ms suggests that this potential generates between these two regions. Similar measurements that will be carried out on a larger group of subjects may provide important information about the various generation sites of the P3 family potentials observed with similar topography in scalp recordings during cognitive paradigms depending on the different characters of the tasks.

Key Words: Intracranial EEG, event related potential, ERP.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:156-64.
2. Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94: 251-64.
3. Kukleta M, Bob P, Brázdil M, Roman R, Rektor I. Beta 2-band synchronization during a visual oddball task. *Physiol Res* 2008.
4. Brázdil M, Rektor I, Dufek M, Daniel P, Jurak P, Kuba R. The role of frontal and temporal lobes in visual discrimination task-depth ERP studies. *Neurophysiol Clin* 1999;29:339-50.

P-46

Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Peririnal Kortikal "Kindling" Direnci

Resistance to Perirhinal Cortical Kindling Process in Rats with Genetic Absence Epilepsy

Özlem Akman¹, Ayşe Karson¹, Rezzan Aker², Nurbay Ateş¹, Filiz Onat²

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tipik absans epilepsinin genetik modeli olan inbred WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo rats from Rijswijk) ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) ırkı sıçanların amigdaloïd ve hipokampal "kindling" gibi temporal lob epilepsisi modellerinde sekonder jeneralizasyona dirençli oldukları gösterilmiştir (1-3). Bu çalışmadaki amacımız, genetik absans epilepsisi modellerinde limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunda kritik bir bölge (4) olan peririnal kortekste kindling sürecini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 6-8 aylık erkek WAG/Rij, GAERS ve Wistar sıçanlar kullanıldı. Ketamin ve ksilazin anestezisi altında stereotaksik cerrahi ile tüm sıçanların peririnal korteksine uyarı ve kayıt elektrotları, pariyetal ve frontal korteksleri üzerine ise epidural olarak kayıt elektrotları yerleştirildi. Bir haftalık iyileşme süresinin ardından hayvanlar her gün kendi ard-deşarj eşiklerinde günde 2 kez uyarıldılar. Nöbet şiddeti, Racine'nin 5 aşamalı skalasına göre değerlendirildi. Uyarılara 3 kez 5. evre nöbet gözlenene kadar ya da maksimum (30) uyarı sayısına kadar devam edildi.

Bulgular: Peririnal korteks için ortalama ard-deşarj eşiği Wistar grubunda 287.5 ± 24.5 , WAG/Rij'de 406.3 ± 34.6 GAERS'lerde 383.3 ± 16.6 mA olarak tespit edilmiştir. Wistar grubundaki hayvanlar ortalama 9.8 ± 0.9 uyarıda, WAG/Rij'ler 15.8 ± 1.7 uyarıda GAERS'ler ise 27.5 ± 1.5 uyarıda 5. evre nöbete girmişlerdir. WAG/Rij ve GAERS sıçanlar için ilk 2., 3., 4. ve 5. evre için gereken uyarı sayısı Wistar sıçanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Yorum: Sonuçlarımız, GAERS ve WAG/Rij ırkı sıçanlarda gözlenen "kindling" direncinin hipokampus ve amigdala gibi limbik yapılarda sınırlı olmayıp, peririnal korteks gibi parahipokampal kortikal alanları da kapsadığını göstermektedir. Absans epilepsili sıçanlardaki bulgularımız peririnal korteksin, nöbetlerin sekonder jeneralizasyon aşamasındaki bilinen rolünün yanı sıra kindlingin erken aşamalarında da rol oynayan bir yapı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: WAG/Rij, GAERS, absans epilepsi, peririnal korteks, kindling.

ABSTRACT

Objective: Recent studies have shown that WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo rats from Rijswijk) and GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg), both well-validated genetic models of absence epilepsy, display a resistance to secondary generalization of limbic seizures of experimental temporal lobe epilepsy produced by amygdaloïd and hippocampal kindling (1-3). In this study, we aimed to demonstrate the genesis of kindling seizures from perirhinal cortex, which is considering a critical area for secondary generalization of seizures (4), in these two models.

Materials and Methods: WAG/Rij, GAERS and Wistar rats, with an age about 8 months, were used in the experiment. Under the ketamine and xylazine anesthesia, stimulation and recording electrodes were placed into the perirhinal cortex and epidural recording electrodes were placed on the frontal and the parietal cortices stereotaxically. After one-week recovery period, the animals were stimulated twice daily at their afterdischarges threshold. The seizure severity was evaluated using the Racine scale. Stimulations were repeated on the following days until the animals reached three stage 5 seizures or the maximum number of stimulations (30) had been delivered.

Results: The mean after-discharges threshold was 287.5 ± 24.5 mA in Wistar, 406.3 ± 34.6 mA in WAG/Rij and 383.3 ± 16.6 mA in the GAERS group. The mean number of stimulations for the development of the first stage 5 seizure was 9.8 ± 0.9 in Wistar, 15.8 ± 1.7 in the WAG/Rij and 27.5 ± 1.5 in the GAERS group. Additionally, the mean number of stimulations for the development of the first stage 2, 3, 4 and 5 seizures was significantly higher in WAG/Rij and GAERS compared with the Wistar group.

Conclusion: The resistance to secondary generalization of kindling is not restricted to amygdala and hippocampus; it can also be produced by stimulation of parahippocampal cortical areas such as perirhinal cortex. Additionally, considering our results, it can be suggested that the perirhinal cortex may playing a role in early stages of kindling.

Key Words: WAG/Rij, GAERS, absence epilepsy, perirhinal cortex, kindling.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Aker RG, Yananli HR, Gurbanova AA, Ozkaynakci AE, Ates N, van Luijtelaar G, et al. Amygdala kindling in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:33-40.
2. Onat FY, Aker RG, Gurbanova AA, Ates N, van Luijtelaar G. The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 5):150-6.
3. Akman O, Karson A, Aker RG, Ates N, Onat FY. Hippocampal kindling in rats with absence epilepsy resembles amygdaloid kindling. *Epilepsy Res* 2008;81:211-9. Epub 2008 Jul 25.
4. Ferland RJ, Nierenberg J, Applegate CD. A role for the bilateral involvement of perirhinal cortex in generalized kindled seizure expression. *Exp Neurol* 1998;151:124-37.

P-47

Sıçanlarda Penisilin ile Oluşturulan Epilepside Nöropeptid Y'nin Koruyucu ve Tedavi Edici Olarak Uygulanmasının Etkileri

The Effects of Neuropeptide Y as Pretreatment or Treatment Application on Penicillin-Induced Epilepsy in Rats

FM. Gökçe¹, S. Demir¹, S. Ankaralı¹, S. Bulur¹, ZS. Küçükbayrak¹, HC. Ankaralı²

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

ÖZET

Amaç: Yapılan birçok çalışmada, epileptik nöbetler sırasında nörotransmitter ve nöropeptid düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir (1,2). Epileptik mekanizmalarla ilgili nöropeptidlerden biri de nöropeptid Y (NPY)'dir (3). Bu çalışmada, penisiline bağlı epilepside NPY'nin nöbet öncesi ve nöbet sonrası intrakortikal yolla uygulanmasının etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kırk dokuz adet erkek Wistar cinsi sıçanlar rastgele bir şekilde kontrol (sadece penisilin uygulanan), penisilin öncesi 200 pM, 400 pM, 600 pM NPY ve penisilin sonrası 200 pM, 400 pM, 600 pM NPY olmak üzere yedi farklı gruba (her bir grup için n= 7) ayrıldı. Epileptik deşarjlar 2.5 µL hacimde 500 IU penisilin G potasyum enjektinde edilerek oluşturuldu. Epileptiform aktivite izlendi ve her bir hayvan için genlik ortalamaları ve diken sıklığı ölçüldü.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, penisilin sonrası NPY gruplarının analizinde; sadece 400 pM'lik grupta 30-39. dakikalar arası kayıtlardaki frekans ortalamasının anlamlı olarak azaldığı, 200 pM'lik grupta 75-104. dakikalar arası kayıtlardaki genlik ortalamalarının anlamlı olarak yükseldiği ve 600 pM'lik grupta 35-55. ile 85-104. dakikalar arasındaki kayıtlarda genlik ortalamalarının anlamlı olarak düştüğü görüldü.

Penisilin öncesi NPY gruplarının analizinde 400 pM'lik grupta 80-104. dakikalar arasındaki kayıtlar ile 600 pM'lik grupta 5-24. dakikalar arası kayıtlardaki frekans ortalamalarının anlamlı olarak azaldığı görüldü. Genlik analizinde ise, 400 pM'lik grupta 60-69. ile 85-104. da-

kikalar arasındaki kayıtlar ve 600 pM'lik grupta 85-104. dakikalar arası kayıtlardaki genlik ortalamalarının anlamlı olarak düştüğü görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NPY'nin penisilin öncesi uygulanması deşarj latensi üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadı.

Yorum: Çalışmada kullanılan dozlarda NPY uygulanması penisilin oluşturduğu epileptik deşarj frekansını ve düşük doz hariç olmak üzere diken genliğini düşürücü bir etkiye sahip gibi görünmektedir. NPY'nin antiepileptik özelliklerinin diğer epilepsi modellerinde de gösterilmesi klinik epilepsi tedavisine faydalı katkılar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Nöropeptid Y, penisilin epilepsisi, elektrokortikografi (ECoG), sıçan.

ABSTRACT

Objective: In many studies it has been shown that levels of neurotransmitter and neuropeptides change during epileptic seizures (1,2). One of the neuropeptides involving epileptic mechanisms is neuropeptide Y (NPY) (3). In this study, we aimed to investigate the effects of intracortical application of neuropeptide Y (NPY) before and after epileptic discharges on penicillin-induced epilepsy.

Materials and Methods: 49 male Wistar rats were randomly assigned to seven groups (n= 7 for each group) as control (penicillin alone), 200, 400, 600 pM NPY pretreatment and 200, 400, 600 pM NPY treatment groups. Epileptic discharges were induced by injecting 500 IU/2.5 µL penicillin-G potassium. Epileptiform discharges were observed and mean amplitudes and frequencies of spikes were calculated for each animal.

Results: When compared to controls, analysis of treatment groups showed that only mean frequency of 30-39 min recording was significantly decreased in the 400 pM group, mean amplitude of 75-104 min recording was significantly increased in the 200 pM group and mean amplitude of 35-55 and 85-104 min recordings were significantly decreased in the 600 pM group. Frequency analysis of the pretreatment group showed that mean frequency of 80-104 min recording in the 400 pM group, mean amplitude of 5-24 min recording in the 600 pM group were significantly decreased. Amplitude analysis showed that mean frequencies of 60-69 and 85-104 min recordings in the 400 pM group, mean amplitude of 85-104 min recording in the 600 pM group were significantly decreased. Pretreatment of NPY did not cause any significant discharge latency when compared to the control group.

Conclusion: NPY application seems to be effective during both pretreatment and treatment phases decreasing frequencies of penicillin-induced epileptic discharge in all doses. A similar effect was detected in the amplitudes of epileptic discharge except at lower doses. Detecting antiepileptic features of NPY on other experimental epilepsy models may contribute to clinical epilepsy therapy.

Key Words: Neuropeptide Y, penicillin-induced epilepsy, electrocortigraphy (ECoG), rat.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Glass M, Dragunow M. Neurochemical and morphological changes associated with human epilepsy. *Brain Res Rev* 1995;21:29-41.
2. Colmers WF, El Bahh B. Neuropeptide Y and epilepsy. *Epilepsy Curr* 2003;3:53-8.
3. Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: Emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci* 1999;22:25-30.

P-48

Demir Eksikliği Anemisinde Periferik Sinir Fonksiyonunun Sinir Uyarılabilirliği Testleri ile İncelenmesi

The Evaluation of Peripheral Nerve Function with Nerve Excitability Tests in Iron Deficiency Anemia

Mustafa Tahtacı¹, Nebil Yıldız², Harika Çelebi¹, Serpil Yıldız²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA)'nin deri, gastrointestinal, kardiyovasküler, sinir ve bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Buna karşın, DEA'nın, membran polarizasyonuna, iyon kanal fonksiyonları ve periferik sinir paranodal/internodal koşullarına etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bildiğimiz kadarı ile DEA'nın periferik sinir fonksiyonu üzerine etkisinin, sinir uyarılabilirliği testleri ile değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada demir eksikliği anemisinin periferik sinir sistemi üzerine etkilerini, sinir uyarılabilirliği testleri ile (eşik izleme) değerlendirmek amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya, semptomatik orta 22 (%69) ve ağır demir eksikliği anemisi olan 10 (%31) toplam 32 olgu alındı. Olguların demir açığı hesaplanarak parenteral demir tedavisi uygulandı. Periferik sinir fonksiyonlarını etkileyebilecek başka hasta-

lıkları olanlar dışlandı. Bazal, parenteral demir tedavisi sonrası ve anemi düzeldikten sonra EMG ile sinir uyarılabilirlik testleri uygulandı. Median sinir motor ve duysal uyaran güç-süre/zaman sabiti (SDTC), reobaz, motor süpernormalite değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların duysal süpernormalite testlerinde anlamlı farklılık saptanırken, diğer sinir uyarılabilirliği testlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Olgulardaki süpernormalite değerlerindeki düşüklüğün, aneminin tedavisinden sonra belirgin düzelmesinin, demir düzeyinden çok, iskeminin periferik sinir duysal paranodal potasyum (K) kanalları üzerine negatif etkisinin kaybolması ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yorum: Demir eksikliği anemisinde periferik sinirlerde duysal süpernormalitenin anlamlı düşük olması olguların ekstremitelerinde tariflediği anormal duyum ve dizestezi gibi yakınmaların patogenezi açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: Sinir uyarılabilirliği, anemi, demir eksikliği, eşik izleme.

ABSTRACT

Objective: Iron deficiency anemia causes some adverse effects on skin, gastrointestinal, cardiovascular, nervous, and immune systems. The influence of iron deficiency anemia on membrane polarisation, ion channel functions and peripheral nerve paranodal/internodal conditions are not very well known. We aimed to investigate the effect of iron deficiency anemia on peripheral nervous system with nerve excitability tests (threshold tracking). To our knowledge, this is the first study which evaluates to the peripheral nerve excitability in iron deficiency anemia.

Patients and Methods: The study was performed in 32 patients that 22 out of them with moderate iron deficiency anemia (69%) and 10 out of them with serious iron deficiency anemia (31%). The patients with other diseases that can affect to the peripheral nervous system were excluded. Parenteral iron treatment was administered by calculating iron deficiency. Nerve excitability tests were done in the pre- and post-treatment periods and after the recovery of anemia. Motor and sensory strength-duration/time constant (SDTC), rheobase and supernormality values of the median nerve were recorded. There was significant difference between supernormality periods of sensory axons of the median nerve with the greater supernormality values after the improvement. It has been thought that significant recovery of low supernormality values might be associated with dissolving of the effect of ischemia on peripheral sensorial paranodal potassium (K), other than the effect of the iron level.

Conclusion: The significant low level of sensorial supernormality in sensory axons of the peripheral nerves in iron deficiency anemia can explain the pathogenesis of the patients' complaints such as abnormal sensation and dysesthesia in their extremities.

Key Words: Nerve excitability, anemia, iron deficiency, threshold tracking.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Andrews NC. Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds): *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:979-1009.
2. Burke D, Kiernan MC, Bostock H. Excitability of human axons. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1575-85.
3. Nodera H, Kaji R. Nerve excitability testing and its clinical application to neuromuscular diseases. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:1902-16.

P-49

Deneyisel Akut Omurilik Hasarı Sonrası Serum Kortizol Seviyeleri

Serum Cortisol Levels Following Acute Experimental Spinal Cord Injury

Ali Rıza Gezici¹, Rüçhan Ergün¹, Alper Karakaş², Bülent Gündüz³

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bolu, Türkiye

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çanakkale, Türkiye

ÖZET

Amaç: Omurilik hasarı, hormon salınım değişimleri de dahil olmak üzere pek çok fizyolojik ve patolojik değişime neden olmaktadır. Diğer taraftan bazı hormonların merkezi sinir sisteminde nörotrofik, nörojenik ve nöron koruyucu olayların düzenlenmesine katıldığı bilinmektedir (1). Kortizol hormonunun nöron koruyucu etkilerini bildiren çalışmalar mevcuttur (2,3). Bu çalışmada sıçanların servikal ve torakal omurilik bölgelerinde deneyisel olarak oluşturulan akut hasar sonrasındaki 24 saat içerisinde kortizol hormonunda meydana gelen değişimler gözlemlendi.

Gereç ve Yöntem: Sıçanlar rastgele seçilerek 4 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna (grup C) laminektomi ve omurilik hasarı uygulanmadı. Sham grubuna (grup S) laminektomi uygulandı, ancak omurilik hasarlaması uygulanmadı. Servikal travma grubundaki (grup SCI-C) sıçanların C5-C6 bölgesine laminektomi uygulandıktan sonra yine aynı bölgeye omurilik hasarı uygulandı. Torakal travma grubundaki (grup SCI-T) sıçanların T6-T7 bölgesine laminektomi uygulandıktan sonra yine aynı bölgeye omurilik hasarı uygulandı. Kan örnekleri cerrahi operasyonlardan 2, 6, 12 ve 24 saat sonra olacak şekilde toplandı ve ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Deneyin 2. saatinde kortizol seviyeleri en yüksek servikal, en düşük ise kontrol ve sham gruplarında idi ($p < 0.01$). Altıncı saatte kortizol seviyeleri kontrol ve sham gruplarında arttı ($p < 0.001$), servikal grupta azaldı ($p < 0.05$) ancak torakal grupta değişmedi ($p > 0.05$). Deneyin 12. saatinde kontrol ve sham gruplarında bir azalma olurken ($p < 0.01$), torakal ve servikal gruplarında artma kaydedildi ($p < 0.01$). Kontrol ve sham gruplarının kortizol değerleri servikal ve torakal gruptakilerden anlamlı olarak az idi ($p < 0.001$). Yirmi dördüncü saatte, servikal ve torakal gruplarda kortizol değerleri düşerken ($p < 0.05$), kontrol ve sham gruplarında anlamlı bir değişim kaydedilmedi ($p > 0.05$).

Yorum: Sonuçlarımız kortizol hormonunun ilk 2. saatte yüksek, 6. saatin sonunda ise düşmeye başladığını göstermekte. Bu sonuçlara göre, organizmada endojen nöron koruyucu sistemin omurilik hasarından hemen sonra başladığını ancak 2. ve 6. saatler arasında bir duraksama yaşadığını görmekteyiz. Bu sonuçlar NASCIS III' te rapor edilen ve omurilik hasarından sonra ilk üç saat içerisinde tıbbi tedaviye başlanılmasını öneren sonuçları destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Kortizol, nöron koruyucu, omurilik hasarı, ELISA.

ABSTRACT

Objective: Spinal cord injury (SCI) may change the hormon levels. Many hormones are involved in the modulation of neurotropic, neurogenic and neuroprotective events that take place within the central nervous system (1). Cortisol has neuroprotective effects (2,3). In this study we monitored the serum cortisol levels for 24 hours after cervical and thoracic SCI in the rats.

Materials and Methods: The rats were divided randomly into 4 groups. The control group received neither laminectomy nor SCI. The sham group received laminectomy without SCI. The cervical spinal trauma group received a C5-C6 laminectomy and spinal trauma at this level. The thoracic spinal trauma group received a T6-T7 laminectomy and spinal trauma. Blood samples were drawn 2, 6, 12 and 24 hours after surgeries and assayed immediately.

Results: The amount of cortisol in cervical group was the highest, and the lowest in control and sham-operated groups at the second hour of the experiment ($p < 0.01$). At the sixth hour, cortisol amounts increased in control and sham-operated groups ($p < 0.001$), decreased in cervical group ($p < 0.05$) and did not change in thoracic groups ($p > 0.05$). The levels of cortisol were similar to each other in all groups at that time ($p > 0.05$). At the 12th hour, control and sham-operated groups represented a reduction ($p < 0.01$), however thoracic and cervical groups increased ($p < 0.01$). The amounts of control and sham-operated groups were significantly lower than thoracic and cervical groups ($p < 0.001$). At the 24th hour, the amounts of serum cortisol levels in thoracic and cervical groups decreased ($p < 0.05$) but did not change significantly in control and sham-operated animals ($p > 0.05$).

Conclusion: The levels of cortisol in the first two hours were high, but at the end of six hours showed a lowering trend. So, we offer that activation of endogen neuroprotective system of the organism starts immediately after the injury, but it shows a hesitation period between 2 and 6 hours post-SCI. This may support the importance of beginning the medical treatment in the first 3-hour period following SCI as reported in NASCIS III.

Key Words: Cortisol, neuroprotection, spinal cord injury, ELISA.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. *Ann Emerg Med* 1993;22:987-92
2. De Riu PL, Petrucci V, Caria MA, Mameli O, Casu AR, Nuvoli S, et al. Meta-endorphin and cortisol levels in plasma and CSF following acute experimental spinal traumas. *Physiol Behav* 1997;62:1-5.
3. Drew PD, Chavis JA. Inhibition of microglial cell activation by cortisol. *Brain Res Bull* 2000;52:391-96.

Levatiresetam, Kortikal Displazili Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Akut Epileptik Nöbetler Sırasındaki Nöbet Aktivitesi ve Kan-Beyin Bariyeri Geçirgenliğini Azaltır

Levetiracetam Decreases the Seizure Activity and Blood-Brain Barrier Permeability in Pentylenetetrazole-Induced Acute Epileptic Seizures in Rats with Cortical Dysplasia

Nurcan Orhan¹, **Oğuzhan Ekizoğlu**², **Candan Gürses**³, **Nadir Arıcan**², **Bülent Ahışalı**⁴, **Rivaze Kalaycı**⁵, **Duran Ütsek**⁶, **İmdat Elmas**², **Mutlu Küçük**⁵, **Bilge Bilgiç**⁷, **Gönül Kemikler**⁸, **Mehmet Kaya**⁹

¹ İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵ İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deney Hayvanları Biyolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶ İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁸ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoterapi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁹ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, levatiresetam (LEV)'in kortikal displazili (KD) sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epileptik nöbetlerde, nöbet aktivitesi ve kan-beyin bariyerinin fonksiyonel özellikleri üzerine etkileri araştırıldı (1-3).

Gereç ve Yöntem: Sodyum pentobarbital anestezisi altında, gebe Sprague-Dawley sıçanların uterus bölgesine gebeliğin 17. gününde 145 cGy gama irradyasyonu uygulandı. Yirmi sekiz günlük hayvanlar, kontrol; KD; KD + LEV; KD + PTZ; KD + LEV + PTZ gruplarına ayrıldı. LEV (80 mg/kg/gün; UCB Pharma, Belçika) intraperitoneal olarak 1 hafta uygulandı. Daha sonra, epileptik nöbet oluşturmak üzere PTZ'nin 80 mg/kg'lık konvülfif dozu intravenöz olarak enjekte edildi. Nöbet skoru ve sistemik kan basıncı kaydedildi. Kan-beyin bariyeri geçirgenliğindeki değişiklikler sodyum fluoresein (NaFlu) boyasının beyindeki miktar ölçülmesi ile belirlendi. Okludin, glial fibriller asidik protein (GFAP) ve c-fos aktivitesi immünhistokimyasal olarak, ilave olarak okludin western blot yöntemi ile de belirlendi.

Bulgular: PTZ uygulanan KD'li sıçanlarda nöbet skoru 4.75 ± 0.30 belirlenirken, LEV uygulanan grupta belirgin bir düşüş (2.80 ± 0.17) saptandı ($p < 0.01$). PTZ uygulaması sonucu oluşturulan epileptik nöbetler sırasında, KD'li sıçanların ölüm oranının %72 ve ortalama nöbet süresinin de 14 dakika olduğu tespit edildi, buna karşın, LEV uygulaması ile bu ölüm oranının %10'da kaldığı gözlemlendi. KD'li sıçanlarda PTZ ile oluşturulan nöbetler sırasında NaFlu boyasının kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde gözlenen artış, LEV uygulaması ile azaldı ($p < 0.01$). Okludin proteinindeki miktar ve immünreaktivite tüm gruplarda farklılık göstermedi. PTZ'li KD grubundaki hayvanların GFAP immünreaktivitesinde çok az artış gözlemlendi. c-fos immünreaktivitesi, KD'li hayvanlarda hem PTZ ile indüklenen nöbetler sırasında hem de ilave olarak LEV uygulanması sonrası artmış bulundu.

Yorum: Sonuç olarak, bu çalışma KD'li sıçanlarda PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetler sırasında artan kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde LEV'in azaltıcı bir etkisini göstermektedir (3-6). Bu nedenle, bu sonuçlar LEV'in antiepileptik etkisinin yanında kan-beyin bariyerinin korunmasında da yeni bir yaklaşım sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kan-beyin bariyeri, kortikal displazi, levatiresetam, sodyum fluoresein, okludin, c-fos, GFAP, western blot.

ABSTRACT

Objective: This study investigates the effects of levetiracetam (LEV) on the seizure activity and the functional properties of blood-brain barrier (BBB) in pentylenetetrazole (PTZ)-induced epileptic seizures in rats with cortical dysplasia (CD) (1-3).

Materials and Methods: Pregnant Sprague-Dawley rats were administered gamma irradiation of 145 cGy from the uterus on embryonic day 17 under sodium pentobarbital anesthesia. 28-day-old rats were randomly divided into control, CD, CD plus LEV, CD plus PTZ and CD plus LEV plus PTZ groups. LEV (80 mg/kg/day; UCB Pharma, Belgium) was administered intraperitoneally for one week. Subsequently, PTZ was injected at a convulsive dose of 80 mg/kg intravenously to induce epileptic seizures. Seizure score and systemic blood pressure were recorded. BBB permeability was determined by measurement of sodium fluorescein (NaFlu) extravasation. Immunohistochemistry for occludin, glial fibrillary acidic protein (GFAP) and c-fos, and western-blot analysis for occludin were performed.

Results: In convulsive PTZ challenge in rats with CD, the seizure score was 4.75 ± 0.30 and it was decreased by LEV pretreatment to 2.80 ± 0.17 ($p < 0.01$). 72% of rats with CD died upon the administration of PTZ in 14 ± 2 min, while few deaths (10%) were observed with LEV pretreatment in these animals. PTZ induced a generalized increase in BBB permeability to NaFlu in rats with CD, while a marked decrease was observed in the increased BBB permeability by LEV in this setting ($p < 0.01$). Occludin immunoreactivity and expression remained essentially unchanged in all groups. Immunoreactivity for GFAP was observed to be slightly increased by PTZ in rats with CD. Strikingly increased c-fos immunoreactivity in brain sections of rats with CD exposed to convulsive PTZ challenge was also observed with LEV pretreatment.

Conclusion: In conclusion, the present study showed that LEV decreased the increased BBB permeability in epileptic seizures induced by convulsive PTZ challenge in animals with CD (4-6). Therefore, LEV may present a novel approach for the protection of the BBB besides its antiepileptic impact in the setting of CD.

Key Words: Blood-brain barrier, cortical dysplasia, levetiracetam, sodium fluorescein, occludin, c-fos, GFAP, western blotting.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Brandt C, Glien M, Gastens AM, Fedorowicz M, Bethmann K, Volk HA, et al. Prophylactic treatment with levetiracetam after status epilepticus: Lack of effect on epileptogenesis, neuronal damage, and behavioral alterations in rats. *Neuropharmacology* 2007;53:207-21.
2. Gibbs JE, Walker MC, Cock HR. Levetiracetam: Antiepileptic properties and protective effects on mitochondrial dysfunction in experimental status epilepticus. *Epilepsia* 2006;47:469-78.
3. Hanon E, Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure* 2001;10:287-93.
4. Kaya M, Gurses C, Kalayci R, Ekizoglu O, Ahishali B, Orhan N, et al. Morphological and functional changes of blood-brain barrier in kindled rats with cortical dysplasia. *Brain Res* 2008;1208: 181-91.
5. Lin DD, Roper SN. In utero irradiation as a model of cortical dysplasia. In: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Mosh SL (eds). *Models of Seizures and Epilepsy*. New York: Elsevier Academic Pres, 2006:315-22.
6. Löscher W, Hönack D. Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia* 2000;41:1499-506.

P-51

Farelerde Risk Alma Davranışında Dopaminerjik Sistemin Rolünü Araştırmaya Yönelik "Iowa Gambling Task" Benzeri Bir Deneysel Model Önerisi

An "Iowa Gambling Task"-Like Experimental Mice Model Proposal to Investigate the Role of Dopaminergic System in Risk Taking Behaviour

Ş. Remzi Erdem¹, Şebnem Kodsak¹, Yaşam Taştekin², Ferhan Güler², Ezgi Aktürk², Coşkun Özdemir²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem II Öğrencisi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Risk Alma Davranışı (RAD) canlılarda evrimsel olarak sağkalma dürtüsü ile birlikte bulunmakla beraber obsesif-kompulsif bozuklukta, levodopa tedavisindeki Parkinson hastalığında, şizofrenide, madde bağımlılığında ve patolojik kumarbazlıkta (PK) normalden sapmaktadır. PK insanlarda anormal RAD'ın göstergesidir.

İnsanlarda RAD-PK'yı değerlendirmek için "Iowa Gambling Task (IGT)" gibi yöntemler kullanılsa da deney hayvanlarında nesnel ve güvenilir bir modelin eksikliği araştırma olanaklarını kısıtlamaktadır (1-3).

Amaç: Fareler için IGT-benzeri deneysel bir model geliştirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Yirmi adet Swiss albino erkek fare (49.2 ± 4.9 g) Levodopa (LD; 25 mg/kg/300 µL su/gün, PO, 1 ay) ve Kontrol (K; 300 µL su/gün, PO, 1 ay) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. IGT'deki iki çift "iyi ve kötü desteler" yerine "iyi ve kötü kutular" oluşturuldu. "Ödül = kazanç" standart yem yerine fıstık, "ceza = kayıp" ise akım ve/veya süre parametreleri değiştirilebilen (2 mA-0,5 s, 2 mA-2 s, 10 mA-2 s, 10 mA-10 s) ve ızgara tel zeminden uygulanan elektriksel uyarı şeklinde uyarlandı.

Farelere toplam 75 kez seçim yaptırıldı, her seçimde fare ödül ve/veya ceza uygulamasına maruz bırakıldı. RAD-PK, seçim sıklığı (SS; farenin aynı kutuyu tercih etme sayısı), kümülatif seçim sırası puanı (KSSP; ilk 30-40 seçimin IGT'teki gibi daha çok kutuların özel-

liklerini öğrenme sürecini kapsamından ötürü tesadüfi olmayan seçimlere daha fazla puan atayan bir ölçüt) ve en fazla ardışık seçim sayısı (aynı kutunun ardışık olarak kaç kez tercih edildiği) ölçütleriyle değerlendirildi.

Veriler Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grupta da en çok 3 numaralı kutu (ödül yok, 2 mA, 2 s) seçildi [$SS= 50.4 \pm 9.1$ (K), 47.3 ± 3.5 (LD)]; $KSSP= 2193 \pm 355$ (K), 1997 ± 148 (LD)]. LD ve K grupları, KSSP açısından karşılaştırıldığında; 1 numaralı kutu (ödül var, 10 mA, 10 s) için 258.7 ± 25 vs. 150 ± 25 , 2 numaralı kutu (ödül var, 10 mA, 2 s) için 379 ± 243 vs. 377 ± 106 , 4 numaralı kutu (ödül yok, 2 mA, 0.5 s) için 124 ± 56 vs. 229 ± 27 idi.

Yorum: Sonuçta, levodopanın farelerde RAD'ı artırdığı ve oluşturulan deney düzeneğinin farelerde kullanılabilecek IGT-benzeri bir model olduğu önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Patolojik kumar, Iowa gambling task, fare modeli, levodopa, risk alma davranışı.

ABSTRACT

Risk taking behaviour (RTB), an evolutionary behaviour accompanying the survival instinct in animals, deviates from the normal in obsessive-compulsive disorder, levodopa-treated Parkinson's disease, schizophrenia, substance addiction and pathological gambling (PG). PG is a sign of abnormal RTB in humans.

There are methods including "Iowa Gambling Task (IGT)" to evaluate RTB-PG in humans. However, lack of an objective and reliable model in animals limits the studies in this area (1-3).

Objective: To develop an IGT-like experimental model for mice.

Materials and Methods: Twenty Swiss albino male mice (49.2 ± 4.9 g) were assigned to two groups as Levodopa (LD; 25 mg/kg/300 μ L water/day, PO, 1 month) and Control (C; 300 μ L water/day, PO, 1 month). Two pairs of "bad-good boxes" were used instead of two pairs of "bad-good decks" in IGT. Peanuts instead of standard mice chaw were the "reward" as the "gain"-equivalent, and electrical stimulation (2 mA-0.5 s, 2 mA-2 s, 10 mA-2 s, 10 mA-10 s) was used for "punishment" as the "loss"-equivalent in IGT.

Mice were rewarded and/or punished in each of the 75 consequent trials among four boxes. RTB-PG was evaluated by the measures, times of preference (TP; times choosing the same box), cumulative point for choice ranking (CPCR; assigning more credit to non-coincidental choices, since, as in IGT, the first 30-40 choices only helps the mice to figure out the gain-loss pattern) and number of consequent choices for the same box.

Data were statistically analyzed by Kruskal-Wallis analysis of variance and Mann-Whitney U test.

Results: The third box (no reward, 2 mA-2 s) was preferred most by both groups [TP= 50.4 ± 9.1 (C), 47.3 ± 3.5 (LD)]; CPCR= 2193 ± 355 (C), 1997 ± 148 (LD)]. CPCR were 258.7 ± 25 vs. 150 ± 25 for the first box (reward + 10 mA-10 s), 379 ± 243 vs. 377 ± 106 for the second box (reward + 10 mA-2 s) and 124 ± 56 vs. 229 ± 27 for the fourth box (no reward, 2 mA-0.5 s) in the LD and C groups, respectively.

Conclusion: We suggest that levodopa treatment increases RTB, and the proposed experimental model is quite promising as an IGT-like task in mice.

Key Words: Pathological gambling, Iowa gambling task, mice model, levodopa, risk taking behaviour.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lesieur JB, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 1987;144:1184-8.
2. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 1997;275:1293-5.
3. van den Bos R, Lasthuis W, den Heijer E, van der Harst J, Spruijt B. Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav Res Methods* 2006;38:470-8.

P-52

Histomorfometrik ve Stereolojik Olarak Nervus Medianus Gelişiminde Bazı Morfolojik Veriler

Histomorphometric and Stereological Analysis of Median Nerve Development with Some Morphological Data

Gökhan Cüce¹, İlnur Keskin¹, Emine Aksoy¹, Selçuk Duman¹, İsmihan İlnur Uysal², Tahsin Murad Aktan¹, Aslıhan Şaylan¹, Nadire Ünver Doğan², Sabiha Serpil Kalkan¹¹ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye² Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye**ÖZET****Amaç:** Bu çalışmada insan fetuslarında 13. haftadan terme kadar nervus medianus gelişiminin mikroskopik ve stereolojik tekniklerle incelenmesi amaçlanmıştır.**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, 13. haftadan terme kadar 25 fetusun, dirseğin 1 cm üstünden alınan nervus medianus (medianus sinirleri) kullanıldı. Rutin histolojik takip sonrası parafin bloklardan 5 µm kalınlığında 6'şar kesit alındı ve boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirildi. Çalışmada ilk olarak sinir fasikülleri sayıldı. İkinci olarak nervus medianusun her bir haftaya ait preparatlarının çekilen fotoğrafları üzerinde, stereolojik zeminli noktalı alan ölçüm cetveli kullanılarak toplam sinir alanları (TSA) ve toplam fasikül alanları (TFA) hesaplandı (1). TSA'dan TFA çıkartılarak sinir bağ dokusu alanı (BDA) bulundu. Her bir haftaya ait bulgular 2. ve 3. trimestir olarak gruplandı.**Bulgular:** Çalışmada hedeflenen nervus medianus fasikül sayıları, TSA, TFA ve BDA yüzdeleri şöyledi:Fasikül sayısı, TSA, TFA ve BDA yüzdeleri sırasıyla 2. trimestirda 11.6, 785.8 µm², 719.25 µm², %27, 3. trimestir 11.9, 2028.74 µm², 1215.5 µm², %38.

Nervus medianus'un fasikül sayısı değerlendirmesinde 2. ve 3. trimestir arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Fasikül alanı ve TSA değerlendirildiğinde 2. ve 3. trimestirler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. BDA yüzdesi 3. trimestirda artış göstermektedir.

Yorum: Periferik sinirlerle ilgili çalışmalar literatürde bulunmaktadır (2). Bağ dokusunu oluşturan epinörüm ve perinörüm oranlarında 3. trimestirdaki artışın; artan mekanik strese, sinire yastıklama gerektiren pozisyonların artmasına ve intranöral iyonik çevrenin stabilitesinin korunmasına bağlı olarak gözlenebileceği düşünülmüştür (3).**Anahtar Kelimeler:** Nervus medianus, insan fetusu, stereoloji.**ABSTRACT****Objective:** The aim of this study was to investigate the morphological development of the median nerves from human fetuses with using microscopic and stereological techniques.**Materials and Methods:** Total 25 fetuses aged between 13-40 weeks were used in the study. Median nerves were removed 1 cm proximal to the elbow. After routine histological investigations six cross sections 5 µm in thickness were prepared. The crosscuts were stained and were evaluated under light microscope.In the first part the nerve fascicles were counted. In the second part four times magnified photographic images of the nerve from each week were used to calculate the total area of the nerve (TAN) with the total area of the fascicles (TAF) inside the nerve section using the stereological point grid method. The TAF was subtracted from the TAN to calculate the connective tissue area of the nerve (CTA). The results each week evaluated by dividing to two groups as either 2nd trimester or 3rd trimester.**Results:** The means of the fascicle numbers, TAN, and the TAF for 2nd and 3rd trimester are as follows;Number of fascicles TAN TAF Percentage of CTA 2nd trimester 11.6, 785.8 µm², 719.25 µm², %27; 3rd trimester 11.9, 2028.74 µm², 1215.5 µm², %38. The number of fascicles of the median nerve didn't show difference between second trimester and third trimester. The TAN and TAF had both significant increase at the 3rd trimester compared two 2nd trimester. The percentage of the CTA of the nerve showed significant increase at the 3rd trimester.**Conclusion:** Development of the peripheral nerves has been documented in the literature (2). The increase at the percentage of the connective tissue at the 3rd trimester can be attributed to the increase in the mechanical stresses and shearing forces as the fetus size increases. As the percentage of the connective tissue increases it may help the stability of the intraneural ionic environment (3).**Key Words:** Median nerve, human fetuses, stereology.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S ve ark. Toplam Hacim, Hacim Yoğunluğu ve Hacim Oranlarının Hesaplanmasında Kullanılan Bir Stereolojik Yöntem: Cavalieri Prensibi. *Türk Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri Tıp bilimleri Dergisi Özel Sayısı; Stereolojide Temel Kavram ve Yöntemler. Şubat 2002;22(1-Ek):7-14.*
2. Liang Y, Fang M, Li J, Wai MS, Lam WP, Yew DT. Vagus, hypoglossal, and median nerves in human development. *Int J Neurosci 2007;117:453-64.*
3. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş* Abraham L. Kierszenbaum, MD, PhD ÇevEditörü: Prof. Dr. RDemir, 2006:214-216.

P-53

Akut Açlık, C Vitamini Yükleme ve Beslenmenin Kobaylarda Hipokampus, Temporal ve Parietal Korteks Malondialdehid, Glutatyon ve NOx Düzeylerine Etkisi

Effect of Acute Fasting, Vitamin C Supplementation and Food Intake on Malondialdehyde, Glutathione and NOx Levels of Ginea Pig Hippocampus, Parietal Cortex and Temporal Cortex

Ferihan Çetin¹, Birsen Kaplan², Şehri Elbeg³

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, Ankara, Türkiye

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Beyinde yaşamsal bir antioksidan molekül olan C vitamini önemli çok sayıda fonksiyonunun yanı sıra, birçok enzim reaksiyonunda kofaktör olarak rol alır. En yüksek C vitamini düzeyleri beyinde ve adrenal gibi nöroendokrin dokularda bulunur (1). C vitamininin farklı beyin bölgelerindeki asimetrik dağılımı bu molekülün beyinde önemli bir role sahip olduğunu gösterir (2). C vitamini normal hücrel metabolizma sırasında ortaya çıkan oksijen veya nitrojen bazlı radikalleri yakalar (3).

Tablo 1. 1. A24, 2. K, 3. Cvit + K, 4. A24 + B24, 5. Cvit + A24, 6. Cvit + A24 + B24 gruplarında hipokampus, parietal korteks, temporal kortekste MDA, GSH, NOx düzeyleri.

Gruplar	1. A24	2. K	3. Cvit + K	4. A24 + B24	5. Cvit + A24	6. Cvit + A24 + B24
Hipokampus MDA (nmol/g)	38.1 ± 5.2 (n= 7)	29.2 ± 1.7 (n= 8)	25.6 ± 2.6 (n= 6)	39.5 ± 5.5 (n= 9)	32.7 ± 1.9 (n= 10)	57.6 ± 6.6 (n= 6)
Hipokampus GSH (µmol/g)	33.5 ± 2.3 (n= 7)	35 ± 2.1 (n= 8)	36.1 ± 2.8 (n= 6)	44.06 ± 4.2 (n= 9)	35.7 ± 3.5 (n= 10)	42.6 ± 2.3 (n= 6)
Hipokampus NOx (µmol/g)	5.9 ± 0.9 (n= 7)	4.3 ± 0.45 (n= 10)	5.86 ± 0.73 (n= 7)	4.09 ± 0.46 (n= 8)	3.97 ± 0.56 (n= 10)	3.28 ± 0.34 (n= 6)
Parietal korteks MDA (nmol/g)	38.1 ± 4.6 (n= 8)	32.6 ± 2.8 (n= 6)	42.9 ± 4.2 (n= 6)	82 ± 20 (n= 8)	190 ± 49.5 (n= 6)	189.8 ± 32.5 (n= 7)
Parietal korteks GSH (µmol/g)	42.5 ± 4.08 (n= 8)	57.1 ± 6.2 (n= 6)	52.01 ± 2.4 (n= 6)	48.7 ± 3.5 (n= 8)	53.4 ± 4.9 (n= 6)	59.9 ± 5.2 (n= 7)
Parietal korteks NOx (µmol/g)	16.38 ± 1.01 (n= 8)	19.95 ± 2.55 (n= 6)	19.33 ± 2.3 (n= 10)	22.42 ± 4.17 (n= 8)	18.58 ± 1.47 (n= 8)	20.49 ± 1.32 (n= 8)
Temporal korteks MDA (nmol/g)	334.8 ± 34.1 (n= 6)	208.2 ± 16.4 (n= 9)	322.8 ± 32.5 (n= 6)	189.5 ± 39.9 (n= 6)	345.7 ± 27.2 (n= 10)	229.8 ± 49.3 (n= 6)
Temporal korteks GSH (µmol/g)	59.7 ± 4.9 (n= 6)	60.4 ± 4.6 (n= 9)	48.2 ± 2.5 (n= 6)	63.4 ± 11.07 (n= 6)	77.6 ± 8.8 (n= 10)	57.5 ± 5.7 (n= 6)
Temporal korteks NOx (µmol/g)	6.56 ± 0.59 (n= 9)	6.52 ± 0.6 (n= 9)	13.67 ± 2.97 (n= 10)	7.05 ± 1.84 (n= 7)	5.24 ± 0.87 (n= 10)	5.71 ± 1.33 (n= 8)

Amaç: Bu çalışmada kobaylarda 24 saat süreyle oluşturulan akut açlıkta, C vitamini yüklemeli veya yüklemesiz beslenmenin hipokampus, temporal ve pariyetal korteks malondialdehid (MDA), glutatyon (GSH) ve nitrit + nitrat (NOx) düzeylerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Kobaylar (*Cavea aperea porcellus*) 6 gruba ayrıldı. Gruplar; 1. kontrol grubu (K) , 2. C vitamini yüklenen (tek doz, 500 mg/kg, ip) kontrol grubu (Cvit + K), 3. 24 saat açlık grubu (A24), 4. C vitamini yüklenen (tek doz, 500 mg/kg, ip) 24 saat açlık grubu (Cvit + A24), 5. 24 saat açlığı takiben 24 saat beslenme grubu (A24 + B24) ve 6. C vitamini yüklenen (tek doz, 500 mg/kg, ip) 24 saat açlığı takiben 24 saat beslenme (Cvit + A24 + B24)'dir. MDA, GSH ve NOx düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edildi.

Bulgular: Açlık grubunda hipokampus, temporal ve pariyetal korteks MDA ve NOx düzeylerinde negatif korelasyon gözlemlendi. VitC + K grubunda; hipokampus MDA ve GSH düzeylerinde negatif korelasyon, A24 + B24 grubunda; temporal korteks MDA ve GSH düzeylerinde pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi.

VitC + K grubunda temporal korteks NOx düzeyleri; K, A24, Cvit + A24 ve Cvit + A24 + B24 gruplarına göre anlamlı derecede artış gösterdi. Cvit + A24 + B24 grubunda hipokampus MDA düzeyleri A24, K, Cvit + K, A24 + B24 grubuna göre anlamlı bir artış gösterdi. Hipokampus GSH düzeyleri Cvit + A24 + B24 grubunda A24, K, Cvit +K grubuna göre anlamlı artış gösterdi.

Yorum: C Vitamini yüklemesi; açlık ve beslenme durumlarında hipokampus, temporal korteks ve pariyetal korteks MDA, GSH and NOx düzeylerini etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut açlık, vitamin C yüklemesi, beslenme, beyin, malondialdehid, glutatyon, NO.

ABSTRACT

Vitamin C, vital antioxidant molecule in the brain has a number of important functions, participating as a cofactor in several enzyme reactions. The highest concentrations of ascorbate in the body are found in the brain and in neuroendocrine tissues such as adrenal (1). Regional asymmetry in ascorbate distribution within different brain areas suggests an important role for ascorbate in the brain (2). Ascorbate directly acts to scavenge oxygen-or nitrogen based radical species generated during normal cellular metabolism (3).

Objective: We investigated effect of acute fasting (24 hour), with or without vitamin C supplementation (single dose, 500 mg/kg, ip) and food intake on malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and nitrit plus nitrat (NOx) levels of hippocampus, parietal cortex and temporal cortex in guinea pig.

Materials and Methods: Animals (*Cavea aperea porcellus*) were divided into six groups. 1. Control group (C), 2. Control with vitamin C supplementation group (C+VitC), 3. Acute fasting group (F24), 4. Vitamin C supplemented acute fasting group (VitC +

Table 1. MDA, GSH, NOx levels in hippocampus, parietal cortex and parietal cortex of groups; 1. F24, 2. C, 3. vitC + C, 4. F24 + FI24, 5. vitC + F24, 6. vitC + F24 + FI24.

Groups	1. F24	2. C	3. vitC + C	4. F24 + FI24	5. vitC + F24	6. vitC + F24 + FI24
Hippocampus MDA (nmol/g)	38.1 ± 5.2 (n= 7)	29.2 ± 1.7 (n= 8)	25.6 ± 2.6 (n= 6)	39.5 ± 5.5 (n= 9)	32.7 ± 1.9 (n= 10)	57.6 ± 6.6 (n= 6)
Hippocampus GSH (µmol/g)	33.5 ± 2.3 (n= 7)	35 ± 2.1 (n= 8)	36.1 ± 2.8 (n= 6)	44.06 ± 4.2 (n= 9)	35.7 ± 3.5 (n= 10)	42.6 ± 2.3 (n= 6)
Hipocampus NOx (µmol/g)	5.9 ± 0.9 (n= 7)	4.3 ± 0.45 (n= 10)	5.86 ± 0.73 (n= 7)	4.09 ± 0.46 (n= 8)	3.97 ± 0.56 (n= 10)	3.28 ± 0.34 (n= 6)
Parietal cortex MDA (nmol/g)	38.1 ± 4.6 (n= 8)	32.6 ± 2.8 (n= 6)	42.9 ± 4.2 (n= 6)	82 ± 20 (n= 8)	190 ± 49.5 (n= 6)	189.8 ± 32.5 (n= 7)
Parietal cortex GSH (µmol/g)	42.5 ± 4.08 (n= 8)	57.1 ± 6.2 (n= 6)	52.01 ± 2.4 (n= 6)	48.7 ± 3.5 (n= 8)	53.4 ± 4.9 (n= 6)	59.9 ± 5.2 (n= 7)
Parietal cortex NOx (µmol/g)	16.38 ± 1.01 (n= 8)	19.95 ± 2.55 (n= 6)	19.33 ± 2.3 (n= 10)	22.42 ± 4.17 (n= 8)	18.58 ± 1.47 (n= 8)	20.49 ± 1.32 (n= 8)
Temporal cortex MDA (nmol/g)	334.8 ± 34.1 (n= 6)	208.2 ± 16.4 (n= 9)	322.8 ± 32.5 (n= 6)	189.5 ± 39.9 (n= 6)	345.7 ± 27.2 (n= 10)	229.8 ± 49.3 (n= 6)
Temporal cortex GSH (µmol/g)	59.7 ± 4.9 (n= 6)	60.4 ± 4.6 (n= 9)	48.2 ± 2.5 (n= 6)	63.4 ± 11.07 (n= 6)	77.6 ± 8.8 (n= 10)	57.5 ± 5.7 (n= 6)
Temporal cortex NOx (µmol/g)	6.56 ± 0.59 (n= 9)	6.52 ± 0.6 (n= 9)	13.67 ± 2.97 (n= 10)	7.05 ± 1.84 (n= 7)	5.24 ± 0.87 (n= 10)	5.71 ± 1.33 (n= 8)

F24), 5. Food intake during 24 h after acute fasting group (F24 + FI24) and 6. Vitamin C supplemented acute fasting (24 h) following food intake during 24 h group (VitC + F24 + FI24). MDA, GSH and NOx levels analysed spectrophotometrically.

Results: Hippocampus, temporal and parietal cortex MDA and NOx levels showed negative correlation in (F24). In (C + VitC) group, hippocampus MDA and GSH levels showed negative correlation. In (F24 + FI24) group temporal cortex MDA and GSH levels were positively correlated.

Temporal cortex NOx increased significantly in (C + Vit C) compared to (C), (F24), (VitC+ F24), and (VitC + F24 + FI24). In (VitC + F24 + FI24); hippocampus MDA levels increased significantly compared to (F24), (C), (VitC + C), (F24 + FI24). Hippocampus GSH levels increased significantly in (VitC + F24 + FI24) compared to (F24), (C), (VitC + C).

Conclusion: Vitamin C supplementation might affect levels of MDA, GSH and NOx in hippocampus, temporal and parietal cortex during fasting and food intake.

Key Words: Acute fasting, vitamin C supplementation, food intake, brain, malondialdehyde, glutathione, NO.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine* 2009;46:719-30.
2. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: Much more than just an antioxidant. *Biochim. Biophys. Acta Gen Subj* 2002; 1569:1-9
3. Rice ME. Ascorbate regulation and its protective role in the brain. *Trends Neurosci* 2000;23:209-16.

P-54

Huzursuz Bacak Sendromuna Eşlik Eden Komorbid Durumlar

The Comorbid Conditions Associated with Restless Leg Syndrome

Sevki Şahin, Nilgün Çınar, Kübra Batum, Sibel Karşıdağ

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Güncel literatürde anemi, böbrek yetmezliği, romatoid artrit, fibromiyalji ve periferik nöropatiler gibi birçok hastalığın huzursuz bacak sendromu (HBS)'nu tetikleyebildiği ya da ona sıklıkla eşlik edebildiği bildirilmektedir. Bu hastalıkların varlığı saptanmadığında HBS "primer" ya da "idiyopatik" olarak adlandırılmaktadır (1). Son günlerde psikiyatrik bozukluklar başta olmak üzere HBS'ye eşlik eden yeni komorbid durumların varlıkları tanımlanmaktadır (2). Bu çalışmada HBS pratiğinde karşımıza çıkan komorbiditelerin ayrıntılı olarak dokümanite edilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2006-2008 yılları arasında polikliniğimizde takipleri yapılan 4500 hasta geriye yönelik olarak tarandı ve 76 HBS olgusunun bilgisine ulaşıldı. Hastalar telefonla arandı ve yeniden değerlendirilme önerildi. Hastalardan 55'i (34 kadın-21 erkek) bunu kabul etti. Yeniden değerlendirilmeyi kabul eden hastaların tıbbi özgeçmiş değerlendirmeleri, nörolojik muayeneleri, biyokimyasal incelemeleri ve eğer gerekiyorsa elektromiyografik incelemeleri yapılmıştır. Bunların yanı sıra tüm olgulara Hamilton Depresyon ve Anksiyete ölçekleri de uygulanmıştır.

Bulgular: Genel nöroloji polikliniğine başvuran hastaların %1.6'sında HBS tanısı konmuştur. Yeniden değerlendirilebilen 55 olgunun %61.8'i kadın (ortalama yaş: 55 ± 14) ve %38.2'si erkek (ortalama yaş: 61 ± 11) idi. Ortalama HBS semptom süresi 5.8 ± 7.4 yıl (aralık 1-35 yıl) olarak bulunmuştur. Hafif ve orta düzeyde depresyon 3 (%5.4) olguda, anksiyete bozukluğu 13 (%23.6) olguda saptandı. Eşlik eden diğer komorbiditeler ise demir eksikliği anemisi (%7.3), tip II diabetes mellitus (%7.3), parkinsonizm (%5.4), lomber disk hernisi (%10.9), hipertansiyon (%12.7) ve obstruktif uyku apne sendromu (%9) olarak saptanmıştır.

Yorum: HBS ile mental ve fiziksel birçok hastalık birlikte görülebilmektedir. Sonuçlarımız son yıllarda üzerinde durulan yüksek orandaki anksiyete bozukluğunun varlığına işaret etmektedir (3). Bu durum, iki hastalık arasındaki karşılıklı etkileşime ve ortak patofizyolojilere bağlı olabilir. Deneysel modelleri de içeren ileri çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacak sendromu, komorbid bozukluklar, anksiyete bozukluğu, parkinsonizm.

ABSTRACT

Objective: Several conditions were shown to be associated with restless leg syndrome (RLS), especially anemia and, renal failure, rheumatoid arthritis, fibromyalgia and peripheral neuropathy. In absence of those medical disorders, RLS is called "primary" or

"idiopathic" RLS, the most frequent form of this condition (1). Nowadays, new comorbidities and risk factors including mood disorders have been described in the literature (2). Based on recent data about the association between RLS and different medical conditions, we performed a study on the occurrence of comorbid disorders in patients with RLS.

Patients and Methods: Four thousand five hundred patients which have been seen in the general neurology outpatient clinic between 2006 and 2008 were evaluated retrospectively and 76 patients with RLS were selected, a telephone interview was made with them, and they were invited. Fifty-five patients (34 females and 21 males) accepted and they were re-evaluated. The presence of associated conditions was determined by clinical interviews, complete physical and neurological examinations, and blood chemistry and electromyogram when clinically recommended. Also, Hamilton depression and anxiety scales were applied to all patients.

Results: Seventy-six patients (1.6%) of the general neurology outpatient clinic were suffering from RLS. We re-evaluated 55 of them. Among the RLS subjects, 61.8% was female (mean age 55 ± 14 years), and 38.2% was male (mean age 61 ± 11 years). RLS symptoms were reported for a mean duration of 5.8 ± 7.4 years (range= 1-35 years). Mild-moderate depression was noted in 3 patients (5.4%) and generalized anxiety disorder (generalised anxiety disorder can not be diagnosed by Hamilton anxiety scale, this scale only determines the degree of anxiety like mild-moderate- severe anxiety, you should change the terminology in that way) were found in 13 patients (23.6%) with RLS. Other comorbid conditions were iron deficiency anemia (7.3%), type 2 diabetes mellitus (7.3%), parkinsonism (5.4%), Alzheimer's disease (5.4%) lumbar disc herniation (10.9%), hypertension (12.7%), and obstructive sleep apnea syndrome (9%).

Conclusion: There is a significant relationship between physical and mental health problems and RLS. Our results strongly suggested that there was a clear association between anxiety disorders and RLS which described in current literature (3). That relationship might indicate a reciprocal interaction and common pathophysiologies. Further investigations are needed.

Key Words: Restless leg syndrome, comorbid disorders, anxiety disorders, parkinsonism.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. D'Onofrio F, Bussone G, Cologno D, Petretta V, Buzzi MG, Tedeschi G, et al. Restless legs syndrome and primary headaches: A clinical study. *Neurol Sci* 2008;29:169-72.
2. Aigner M, Prause W, Freidl M, Weiss M, Izadi S, Bach M, et al. High prevalence of restless legs syndrome in somatoform pain disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:54-7.
3. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen HU, et al. *Anxietas tibiaram. Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. J Neurol* 2005;252: 67-71.

P-55

Şıçan Serebellar Granüler Hücre Kültürlerinde NMDA ile İndüklenmiş Nörotoksisitede Ruthenium Red, Dantrolene ve Nimodipine'in Tek Başına veya Kombine Halde Etkileri

The Effects of Ruthenium Red, Dantrolene and Nimodipine Alone or in Combination in NMDA Induced Neurotoxicity of Cerebellar Granular Cell Culture of Rats

Selma Düzenli¹, Kakhi Bakuridze², Akçahan Gepdiremen³

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Tiflis Tıp Üniversitesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Tiflis, Gürcistan

³ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada NMDA ile indüklenmiş nörotoksisitenin L-tipi kalsiyum kanal blokeri nimodipin, endoplazmik retikulum (ER) kalsiyum salınımı blokeri dantrolen ve mitokondride kalsiyum transport blokeri rythenium red (RuR) (1) ile şıçan serebellar granüler hücre kültürlerinde en uygun nöroprotektif kombinasyonları araştırılmıştır. Karşılaştırma amacı ile de bunlara ek olarak NMDA verilmiş ortamda RuR'un intakt nöronal hücrelerdeki etkisine bakılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Serebellar granül hücrelerin primer kültürleri 1 günlük yenidoğan Sprague Dawley şıçanlarından Xu ve Wojcik'e göre oluşturulmuştur (2). Nöronal hücreler tripsin ile muamele edildi, hücre süspansiyonu kültüre edildi ve in vitro inkübasyonu takiben 8-10 gün içinde nörotoksisite deneyleri gerçekleştirildi.

Bulgular: Beklendiği üzere kontrollerle karşılaştırıldığında, NMDA nöronal hücre ölümünü indüklemiştir. NMDA ile indüklenmiş nörotoksisitede test edilen üç komponent içine RuR en nöroprotektif madde olarak tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde NMDA olmaksızın mu-

amele edilmiş kültürlerde RuR tek başına nörotoksik olarak tespit edilmiştir. Yine NMDA toksisitesinde RuR doza bağımlı bir nöroprotektif etki göstermiştir. Sıçan serebellumunda dantrolen ve nimodipinin de NMDA ile indüklenmiş hücre ölümünde nöroprotektif özellikleri ortaya çıkmıştır. Diğer taraftan bu maddelerin kombine şekilde uygulanması RuR'in tek başına olduğu kadar nöroprotektif değildir.

Yorum: Çalışmamızda RuR'un nöroprotektif etkisini ve de NMDA aracılığıyla nöron kültürlerindeki nöroprotektif rolünü göstermiş bulunuyoruz. Bu sonuç RuR'un parsiyel agonist etkisinin bir sonucu olarak yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Ruthenium red, dantrolene, nimodipine, kalsiyum kanalları, serebellum, hücre kültürü, sıçan.

ABSTRACT

Objective: In the present study, we used the L-type calcium channel blocker nimodipine, the endoplasmic reticulum (ER) calcium release blocker dantrolene and the calcium transport blocker in mitochondria, ruthenium red (RuR) (1), in NMDA induced neurotoxicity, to observe the most suitable combination for neuroprotection in cerebellar granular cell culture of rat pups. In addition we tested the effect of RuR on intact neuronal cells without adding NMDA into the flask, in order to compare the effects.

Materials and Methods: Primary cultures of cerebellar granule cells were prepared from 1 day old newborn Sprague Dawley rats as previously described by (2). The neuronal cells were digested with trypsin, the cell suspension was cultured and neurons were used for neurotoxicity experiments following 8-10 days in vitro incubation.

Results: As was expected, NMDA induced neuronal cell death in respect to control. In NMDA induced neurotoxicity, RuR was the most neuroprotective agent of all three compounds tested, but interestingly, RuR alone was found to be neurotoxic in non-NMDA treated cultures. RuR showed neuroprotectivity in a dose dependent manner in NMDA toxicity. Dantrolene and nimodipine were also found to have neuroprotective properties in NMDA induced cell death in rat cerebellum. On the other hand, the combined application of the compounds was not found as protective as ruthenium red applications alone.

Conclusion: The present study revealed a neurotoxic feature of ruthenium red, however we also demonstrated a neuroprotective role for it in NMDA-mediated neuron culture. This could be interpreted as a result of the partial agonistic effect of ruthenium red.

Key Words: Ruthenium red, dantrolene, nimodipine, calcium channels, cerebellum, cell culture, rats.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bakuridze K, Düzenli S, Gepdiremen A. The role of ruthenium red as a partial agonist in caffeine induced neurotoxicity in cerebellar granular cell culture of rats, *Int J Neurosci* 2005;115: 13-21.
2. Zhu HJ, Liu GQ. Glutamate up-regulates P-glycoprotein expression in rat brain microvessel endothelial cells by an NMDA receptor-mediated mechanism, *Life Sci* 2004;30:1313-22.
3. Hamilton MG, Lundy PM. Effect of ruthenium red on voltage-sensitive Ca²⁺ channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:940-7.

P-56

Erken Başlangıçlı Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi: Mitokondriyal DNA'nın ve Kalıtım Şeklinin Etkileri

Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Early Onset: Impact of Mitochondrial DNA and Inheritance Patterns

**Selma Düzenli¹, Burcu Altunrende², Serpil Yıldız², Nebil Yıldız², Esra Tuğ¹,
Sait Erceylan¹, Dilek Doğruer¹, Ebru Kaplan¹**

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON) maternal kalıtmı bir hastalık olup retina gangliyon hücrelerinin ve optik sinirin fokal dejenerasyonu sonucu akut veya subakut, ağrısız santral bilateral görme kaybı ile karakterizedir (1). Peripapiller mikroanjyopati başlangıçtan itibaren mevcuttur. LHON orta yaşlarda (12-30) ortaya çıkan bir hastalık olup daha çok genç erkekleri etkiler. Etkilenmiş ailelerin %95'inde primer mutasyon olarak adlandırılan G3460A/ND1, G11778A/ND4 ve T14484C/ND6 mutasyonları bulunur ve bunların tümü respiratuar zincirde görevli genleri kodlar.

LHON'un transmisyonu penetransı ve kalıtımı heteroplazmi, doku dağılımının etkileri ile komplike bir hal almaktadır. Biyokimyasal, ROS (reaktif oksijen radikalleri) ve apoptotik teoriler hücresel temelde tartışılmaktadır.

Biz burada görme kaybı, ışığa duyarlılık ve saldırganlık şikayetleri 8 yaşında başlamış olan ki bu erken bir başlama yaşıdır, iki kardeşi sunmaktayız. Hastalarımızda ek bulgu tespit edilmemiştir (2).

Kardeşlerin ek olarak benzer bulgulara sahip 11 tane ikinci derece akrabası bulunmaktaydı fakat dikkat çekici bir şekilde ebeveynleri ve onların da ebeveynleri etkilenmemişti. Kalıtım şekli tipik mitokondriyal kalıtım ile uyumlu ve kadın/erkek oranı 7/6 bulundu. Her ne kadar aile hikayesi, klinik prezentasyonu, başlama yaşı ve ek bulgular hastalıkları ayırt etse de, kesin tanı genetik testler ile konmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Venöz kandan DNA izolasyonu sonrasında PCR-RFLP uygulandı. En sık görülen üç mutasyon olan G3460A, G11778A ve T14484C mutasyonları taranmıştır.

Bulgular: Primer mtDNA mutasyonları olan G3460A/ND1, G11778A/ND4, or T14484C/ND6'nın tanı değerinin %95 olduğu bilinmekle birlikte bu iki hastada bu mutasyonlar saptanamamıştır.

Yorum: Diğer LHON mutasyonlarından taşıma ihtimalinin yanında, öne çıkan inkomplet penetrans (3) ek genetik (nükleer ve mitokondriyal) ve epigenetik faktörlerin de bu ailede etkili olduğunu düşündürülebilir.

Anahtar Kelimeler: LHON, mtDNA, optik nöropati, penetrans.

ABSTRACT

Objective: Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a maternally transmitted disease characterized by acute or subacute painless central bilateral visual loss owing to focal degeneration of the retinal ganglion cell layer and optic nerve (1). Peripapillary microangiopathy is present from the beginning. LHON presents in mid-life (12-30 years) and predominantly affects young men. It is known that three primary point mutations are present in 95% of affected families. These are G3460A/ND1, G11778A/ND4, or T14484C/ND6 which all involve genes encoding complex I subunits of the respiratory chain. The transmission of LHON, its penetrance and inheritance is complicated by heteroplasmy, tissue distribution. Biochemical, ROS (reactive oxygen species) and apoptotic theories are considered on the cellular level.

Here we present two siblings with vision loss, photosensitivity and personality changes like irritability with an onset age of 8 for both, which is a relatively early age for manifestation. Our patients present no other abnormal findings (2).

The siblings have 11 additional second degree relatives with similar findings but interestingly no affected parents and grandparents. The inheritance pattern is a typical mitochondrial one, the male to female distribution is 6 to 7 for females. Though a combination of family history, clinical presentation, age of onset, and associated findings may distinguish disorders, diagnosis was tried to be facilitated by genetic testing.

Materials and Methods: After venopuncture DNA was extracted and subjected to PCR-RFLP. The most common three mtDNA mutations for LHON were G3460A, G11778A, and T14484C.

Results: The primary mtDNA mutations G3460A/ND1, G11778A/ND4, or T14484C/ND6 were diagnostic for 95% of all patients but were found not to be mutated in these patients.

Conclusion: Besides the possibility of carrying other LHON mutations, the marked incomplete penetrance (3) indicate that additional genetic (nuclear or mitochondrial) and epigenetic factors may also be involved in this family.

Key Words: LHON, mtDNA, optic neuropathy, penetrance.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics* 2001;3:119-25.
2. Yen MY, Yen MY, Wang AG, Wei YH. Leber's hereditary optic neuropathy: A multifactorial disease. *Prog Retin Eye Res.* 2006; 25:381-96 (Epub 2006 Jul 7).
3. Mroczek-Tonska K, Kisiel B, Piechota J, Bartnik E. Leber hereditary optic neuropathy-a disease with a known molecular basis but a mysterious mechanism of pathology. *J Appl Genet* 2003; 44:529-38.

P-57

Elektronik Beyin Fırtınası Gruplarında Grup Büyüklüğü, Bellek Yönergesi ve Oturum Süresinin Yaratıcı Performansa Etkisi

The Effects of Group Size, Memory, and Session Length on the Creative Performance in Electronic Brainstorming Groups

Hamit Coşkun

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Literatürde elektronik beyin fırtınası gruplarında üretkenlik artışına işaret edilmekte, ancak bu artışın temelinde yatan mekanizmalar aydınlatılmamakta ve araştırmalarda yöntem sorunları (örn. düşüncelerin ve yazma hızının değerlendirilmesi, farklı formatların kullanılması) devam etmektedir (1-3). Bu sorunları ortadan kaldırmaya yönelik olarak bir seri araştırma TÜBİTAK 104K067 nolu proje kapsamında yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Denekler, daha önceki araştırmalarda göz ardı edilen iki dakikalık yazma hızı testine tabi tutulmuştur. Birinci deneyde grup sayısının etkisi (4, 6, 8 kişilik), 2. deneyde grup sayısı (4, 6, 8, 10 ve 12 kişilik) ile bellek yönergesi, 3. deneyde grup sayısı (4 ve 10 kişilik) ve beyin fırtınası süresinin (15 dakika ve 25 dakika) beyin fırtınası performansına etkileri incelenmiştir.

Bulgular ve Yorum: Araştırmanın bulguları, grup sayısı arttıkça özgün ve orijinal düşünce sayısının arttığını göstermektedir. Ancak grup içindeki bireyin performansı grup büyüklüğünden etkilenmemektedir. Bellek yönergesinin kısa süreli beyin fırtınası oturumunda (örn. 15 dakika) düşünce üretimini engellediği; öte yandan, uzun süreli (örn. 25 dakika) beyin fırtınası oturumunda düşünce üretimini artırdığı gözlenmiştir. Yazma hızı özgün düşünce performansını etkilememekte ancak düşüncelerin orijinalliğini ve uygulanabilir olmasını etkilememektedir. Bu bulgular literatürdeki bulgular ışığı altında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beyin fırtınası, elektronik beyin fırtınası, bellek, yaratıcı düşünce.

ABSTRACT

Objective: In the literature there has been a focus on the effectiveness of larger sized electronic brainstorming groups; however, mechanisms for its effectiveness still remains open to question and some methodological concerns (e.g., evaluation of ideas and typing speed, and using different formats) continue to be important problems (1-3). To overcome such problems, a series of experiments were conducted by a means of TUBITAK 104K067 project.

Materials and Methods: All subjects were exposed to the two minute typing speed test which was overlooked in the previous studies in electronic brainstorming. In the first experiment the effect of group size (4, 6, and 8 person groups); in the 2nd experiment that of group size (4, 6, 8, 10, and 12 person groups) with the memory instruction, and in the 3rd experiment that of group size (4 and 10 person groups) with two length of brainstorming session (15 and 25 minutes) was investigated on the brainstorming performance.

Results and Conclusion: Results showed that unique and original ideas increased as group size increased. However, group size did not affect the performance of one individual within these groups. Memory instruction inhibited performance in the shorter session (15 minutes) of brainstorming but enhanced it in the longer session (25 minutes) of brainstorming. Typing speed affected unique ideas but not the originality and feasibility of ideas. These findings were discussed in light of the relevant brainstorming literature.

Key Words: Brainstorming, electronic brainstorming groups, memory, creative ideas

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Dennis AR, Valacich JS. Electronic brainstorming: Illusions and patterns of productivity. *Information Systems Research* 1999;10:375-7.
2. Paulus PB. Groups, teams, and creativity: The creative potential of idea generating groups. *Applied Psychology: An International Review*, 2000;49:237-62.
3. Paulus PB, Brown V. Toward more creative and innovative group idea generation: A cognitive-social-motivational perspective of brainstorming. *Social and Personality Psychology Compass* 2007;1:248-65.

P-58

Vazoaktif İntestinal Peptidin Sempatektomi Uygulanmış Sıçanların Duramater Nitrik Oksit Düzeylerine ve Damar Kasılma Yanıtlarına Etkisi

The Effects of Vasoactive Intestinal Peptide on Duramater Nitric Oxide Levels and Vessel Contraction Responses at Sympathectomized Rats

Fatma Töre¹, Orhan Tansel Korkmaz², Dilek Doğrukol Ak³, Neşe Tunçel²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³ Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Nitrik oksit (NO) ve duramater nosiseptör aktivasyonu ile oluşan nörojenik inflamasyon, primer baş ağrılarının fizyopatolojisinden sorumlu tutulmaktadır (1,2). Ayrıca, sempatik refleks distrofi nedeniyle gangliyon blokajı yapılan hastalarda migren geliştiği görülmüştür (3). Vazoaktif intestinal peptid antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif bir nöropeptiddir. Sunulan araştırmada Vazoaktif intestinal peptidin sempatektomi uygulanmış sıçanların duramater NO düzeylerine ve damar kasılma yanıtlarına etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Deneyler beş grupta 30 erkek sıçan kullanılarak gerçekleştirildi. Grup 1 Sempatektomize: 60 mg/kg ketamin 6 mg/kg xylacine anestezisi altında boyun bölgesinden orta hatta insizyon yapılarak superior servikal sempatik gangliyon bilateral çıkarıldı. Boyun kapatılıp 5 gün serum fizyolojik intraperitoneal uygulandı. Grup 2 Sempatektomize + Vazoaktif intestinal peptid: Aynı işlemlere maruz bırakılan sıçanlara postoperatif vazoaktif intestinal peptid 25 ng/kg/gün uygulandı. Grup 3 Sham: boyun bölgeleri açılıp, gangliyon çıkarılmadan kapatıldı. Grup 4 Kontrol: Sıçanlar hiçbir işleme maruz kalmadı. Grup 5 Vazoaktif intestinal peptid: Sadece vazoaktif intestinal peptid uygulandı.

Tüm gruplarda doku örnekleri yüksek doz anestezisi altında duramater ve 3 mm'lik aorta ring çıkarılması yoluyla alındı. Duramater NO düzeyleri kapiller elektroforez ile tayin edildi (4). Aorta norepinefrin kasılma yanıtları organ banyosunda gerçekleştirildi.

Bulgular: Sempatektomi duramater NO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa yol açtı (5681 ± 1600 nmol/gr doku, $p < 0.01$). Vazoaktif intestinal peptid sağlıklı hayvanlarda NO düzeyini etkilemezken (2132 ± 96 nmol/g doku), sempatektomili hayvanlarda NO artışını kontrol düzeylerine getirdi (2441 ± 594 nmol/g doku). İn vitro damar düz kası üzerine gevşetici etki göstermesine rağmen vazoaktif intestinal peptid sistemik uygulandığında sempatektomili sıçanların norepinefrin kasılma yanıtlarını da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdı ($p < 0.01$).

Yorum: Kısa süreli sempatektominin duramaterde nitrik oksit düzeyini artırması ve vazoaktif intestinal peptidin koruyucu etkisi primer baş ağrılarının etyolojisi ve tedavisine yeni bakış açıları getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sempatektomi, baş ağrısı, nitrik oksit.

ABSTRACT

Objective: Nitric oxide (NO) and neurogenic inflammation in duramater due to nociceptor activation has been implicated pathophysiology of primary headache disorders (1,2). Development of migraine has also been observed in patients treated with ganglion blockage for sympathetic reflex dystrophy (3). Vasoactive intestinal peptide (VIP) is an antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective neuropeptide. In this study it is intended to investigate the effects of VIP on dura mater NO levels and vessel-contraction responses at sympathectomized rats.

Materials and Methods: In the experiments 30 male rats in five groups were used. Group 1 Sympathectomized: 60 mg/kg ketamin 6 mg/kg xylacine anesthetized, superior cervical sympathetic ganglion removed via incision by center line at neck area. Neck was closed and after treatment of intraperitoneal serum physiologic for five days. Group 2 Sympathectomized + VIP: Post-op VIP of 25 ng/kg/day administered to the rats exposed to the same operations. Group 3 Sham: Neck area opened and closed without removal of ganglion. Group 4 Control: No treatment was done. Group 5 VIP: Only VIP was administered.

In all groups, tissue samples were taken via removal of dura mater and aorta ring of 3 mm under overdosed anaesthesia. Dura mater NO levels were measured by capillary electrophoresis (4). The aorta norepinephrine vessel-contraction responses were made in organ bath.

Results: Sympathectomy induced a statistically significant increase in dura mater NO levels (5681 ± 1600 nmol/g doku, $p < 0.01$). VIP had no effect on NO levels of healthy animals (2132 ± 96 nmol/g doku), but it modulated NO to control levels on sympathecto-

mized rats (2441 ± 594 nmol/g doku). Although it has a vessel smooth muscle relaxant effect in vitro, VIP caused a statistically significant increase on the norepinephrine vessel-contraction responses when applied systemically (p< 0.01).

Conclusion: The increase at dura mater NO levels caused by short term sympathectomization and the protective effects of VIP brought new perspectives to etiology and treatment of primary headaches.

Key Words: Sympathectomized, headache, nitric oxide.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Peroutka SJ. Neurogenic inflammation and migraine: Implications for the therapeutics. *Mol Interv* 2005;5:304-11.
2. Offenhauser N, Zinck T, Hoffmann J, Schiemann K, Schuh-Hofer S, Rohde W, et al. CGRP release and c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis of the rat following glyceryltrinitrate infusion. *Cephalgia* 2005;25:225-36.
3. Spierings ELH. Headache Following Cervical Sympathectomy and Results of a Blood Flow Study in the Cat. *Headache* 2003;43:410-4.
4. Tunçel M, Dogrukol-Ak D, Erkasap N. Modified method for the determination of capillary electrophoresis nitric oxide-correlated nitrate in tissue homogenates. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;751:257-63.

P-59

Sıçan Serebellumunda İnhibitör 7-Nitroindazol Etkisiyle İmmünreaktif Nöronal Nitrik Oksit Sentaz (nNOS) Azalmıştır

Immunoreactive Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) is Decreased in Rat Cerebellum By NOS Inhibitor 7-Nitroindazole

Süheyla Gonca¹, Pelin Coştur Bıyık¹, Cannur Dalçık², Fûruzan Yıldız³, Hakkı Dalçık¹

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ÖZET

Amaç: Nitrik oksit (NO), çözünebilir, multifonksiyonel bir sinyal molekülüdür. NO spesifik nöronal yollarda, nörotransmitter ya da ikincil haberci olarak rol almaktadır. NO, beyinde birçok bölgede bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız, NOS inhibitörü 7-nitroindazol etkisiyle sıçan serebellumundaki nöronal NO sentaz (nNOS) immünreaktivitesini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Sıçan beyincğinde nNOS immünreaktivitesi dağılımı, kontrol ve NO sentaz (NOS) inhibitörü 7-NI (10 mg/kg) tedavi gruplarında değerlendirildi. Kontrol grubunda 16 adet ve tedavi grubunda 17 adet hayvan kullanıldı. Derin anestezi altında perfüzyon uygulanan sıçanlara transkardiyal olarak %0.9 NaCl infüzyonunu takiben %30 sukroz içeren %4 paraformaldehid tampon solüsyonu uygulandı. Beyin kesitleri, koronal planda 30 µm kalınlığında vibrotom ile seri kesitler halinde alındı. nNOS immünreaktivitesi "free-floating" (yüzdürme) yöntemiyle anti-nNOS (1/50 oranında dilüsyon) antikoru kullanılarak yapıldı.

Bulgular: nNOS immünreaktif hücreler serebellumda hem korteks de hemde medullada belirgin olarak görülmüştür. Serebellum'un moleküler tabakasındaki muhtemel Golgi ve Basket hücrelerinde çok yoğun bir şekilde immünboyanma gözlenmiştir. Purkinje hücreleri ise daha çok membransal boyanma ile kendisini göstermiştir. Serebral korteksin granüler tabakasındaki granüler hücreler de belirgin nNOS immünboyanma göstermiştir. Ancak, 7-NI verilen hayvanlarda, serebellumun birçok alanlarında bir azalma görülmüştür.

Yorum: nNOS, serebellumda hem kortikal alanlarda hemde medullada varlığı gösterilmiştir. Bu bölgelerde nNOS, nörotransmitter salınımında kontrol etkisinin olabileceği düşünülmektedir. 7-NI, NOS sentezini azaltarak inhibitör etkisini nNOS immünreaktif nöronlar üzerinde göstermiştir. Serebellumda NO'nun biyolojik etkisinin araştırılmasında NOS inhibitörü olan 7-NI kullanılması uygun bir molekülüdür.

Anahtar Kelimeler: Nöronal nitrik oksit sentaz, 7-nitroindazol, immünsitokimya, serebellum, sıçan.

ABSTRACT

Objective: Nitric oxide (NO) is a diffusible, multifunctional signaling molecule. In specific neuronal pathways, NO functions alternatively as a neurotransmitter, and as a second messenger. NO is found in many areas of the brain, including cerebellum (1,2). The

aim of the present study is to investigate the possible effects of NOS inhibitor 7-nitroindazole on neuronal nitric oxide synthase (nNOS) immunoreactivity in rat cerebellum (3).

Materials and Methods: The distribution of nNOS immunoreactivity in rat cerebellum was investigated by using the NO synthase (NOS) inhibitor 7-nitroindazole (7-NI) treatment group (10 mg/kg) and control group. The number of animals was sixteen in a control group and seventeen in a 7-NI treated group. Deeply anesthetized rats were perfused transcerebrally with 0.9% NaCl followed by 4% buffered formaldehyde containing 30% sucrose. Each brain was sectioned in the coronal plane at 30 µm using a vibrotome, into twelve sets of serial sections, thus separated by a rostral-to-caudal distance of 360 µm. Brain sections were processed (free-floating) for nNOS immunocytochemistry exposing the sections to rabbit anti-nNOS (at dilution of 1:25) antibody for 24 h.

Results: nNOS immunoreactive cells were highly distinct in various cerebellar areas including cortex and medulla. Immunoreactivity of the possible Golgi cells and the Basket cells present in the molecular layer of the cerebellar cortex were highly intense. The Purkinje cells showed a membranous immunostaining. In the granular layer of the cerebellar cortex, the granular cells were intensely stained for nNOS. In 7-NI treated animals however, nNOS immunoreactivity was demonstrated to be decreased in many cerebellar areas.

Conclusion: nNOS has been demonstrated both in the cortical and the medullary region of the cerebellum. NOS can act as a neuromodulator on the neurotransmitter transmission. 7-NI has been shown to inhibit the synthesis of the nNOS in the nNOS immunoreactive neurons. 7-NI inhibitor of NOS may provide useful tool to evaluate the biological roles of NO in the cerebellum.

Key Words: Nitric oxide synthase, NO, 7-nitroindazole, immunocytochemistry, cerebellum, rat.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Moore PK, Babbedge RC, Wallace P, Gaffen ZA, Hart SL. 7-Nitroindazole, an inhibitor of nitric oxide synthase, exhibits anti-nociceptive activity in the mouse without increasing blood pressure. *Br J Pharmacol* 1993;108:296-7.
2. Abbott LC, Nahm SS. Neuronal nitric oxide synthase expression in cerebellar mutant mice. *Cerebellum* 2004;3:141-51.
3. Yıldız-Akar F, Ulak G, Tanyeri P, Erden F, Utkan T, Gacar N. 7-Nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase inhibitor, impairs passive-avoidance and elevated plus-maze memory performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;87:434-43.

P-60

Problem Çözmenin Bilişsel Modeli

Cognitive Model of Problem Solving

Hatice Kafadar

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Deneysel Psikoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu araştırmada bilişsel psikoloji literatüründe ele alınan problem çözmenin ve problem çözmenin bilişsel aşamalarının çeşitli bilişsel süreçlerle olan ilişkisi, kuramsal bir model çerçevesinde ele alınmaktadır. Araştırmada problem çözmenin, akıl yürütme, dikkat, çalışma belleği, planlama, strateji kurma ile ilişki örüntüsü bir modelle açıklanmaya çalışılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Denek olarak sağlıklı 78 üniversite öğrencisinin katıldığı araştırma, iki aşamadan oluşmuştur. İlk aşamada, deneklere Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM) uygulanmıştır. Bu ilk aşamada deneklerden RSPM testinde yer alan test maddelerini çözerken, hangi zihinsel aşamaları gerçekleştirdiklerini yazmaları istenmiştir. İkinci aşamada ise üniversite öğrencisi deneklere, RSPM, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), Londra Kulesi (LK), Stroop Testi TBAG Formu, İşaretleme Testi (İT), Karmaşık Uzam Görevi (KUG), Görsel Bellek Uzamı (GBU) uygulanmıştır.

Bulgular: Araştırmadan elde edilen bulgular, Yapısal Eşitlik Modeli (YEM) kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlara göre, RSPM, WCST, Stroop ve İT süre puanları arasında anlamlı model elde edilmiştir. Kafadar (2004a ve b) tarafından Carpenter, Just ve Shell'in (1990) kuramsal modeli temel alınarak, nöropsikolojik testlerin kendi aralarında oluşturduğu ilişki örüntüsünü açıklamaya yönelik, iki boyutlu bir şematik model oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu modeldeki birinci boyut, karşılaşılan problem durumunda sağlıklı bir insanın, problemin çözümüne yönelik olarak zihinsel süreçlerinde gerçekleşen aşamaları (problemin özelliklerini belirleme, kural belirleme, karar verme); ikinci boyut ise problem çözme, akıl yürütme, soyut düşünme, seçici dikkat, sürekli dikkat arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Yorum: Problem çözme aşamalarının ve çeşitli bilişsel süreçlerle ilişkilerinin ortaya konmasının, sağlıklı insan zihinsel süreçlerinin işleyiş mekanizmasının nasıl gerçekleştiğinin anlaşılması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Olayın sağlıklı insan zihnindeki aşamalarının ve başka bilişsel süreçlerle ilişkilerinin ortaya konması, özellikle nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların daha iyi anlaşılması açısından da ve rehabilitasyon programlarının oluşturulmasında yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Problem çözme, yürütücü işlevler, dikkat, çalışma belleği, yapısal eşitlik modeli.

ABSTRACT

Objective: In this study problem solving, as tackled in cognitive psychological literature and the relationship of its cognitive stages with various cognitive processes are analyzed within the framework of a theoretical model. In the study the relationship pattern of problem solving with reasoning, attention, working memory, planning, and establishing a strategy was tried to be addressed by a model.

Patients and Methods: The study was conducted on a total of 78 healthy university students. The study is made up of two stages. In the first stage Raven Standard Progressive Matrices Test (RSPM) was exerted to subjects. While performing the test, the subjects were asked to write down which mental stages they went through. In the second stage the university student subjects took RSPM, Wisconsin Card Sorting Test, Tower of London, Stroop TBAG Form, Cancellation Test, Complex Span Task and Visual Memory Span.

Results: The findings obtained from the study were analyzed with Structural Equation Model. A two dimensional model was attempted to be established in order to explain the relationships between neuropsychological tests implemented. The first dimension in this model shows the mental stages a healthy person goes through for the purpose of problem solving when s/he is encountered with a problem (characterization of problem, rules determining and decision making); the second dimension shows the relationship pattern among problem solving, reasoning, abstract thinking, selective attention, sustained attention, and working memory (1-3).

Conclusion: In the study, the cognitive processes of problem solving was explaining as well as putting together a theoretical framework of problem solving. In this context, once again we aim to explain the relationship of problem solving with perseverative reactions. In this way we aim to reach explanations related to failure in problem solving. Suggesting the problem solving processes seems to be the most important contribution to the field. The number of studies that works on the predicted relationship between so many cognitive processes is few. The handling of various cognitive processes, showing the problem solving processes, will show the relationship of failure in problem solving in relation to perseverative impacts. It is also thought that the results taken from the research will have clinical applications especially for rehabilitation of neurological treatments.

Key Words: Problem solving, executive functions, attention, working memory, structural equation model.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Carpenter P, Just MA, Shell P. What one intelligence test measures, a theoretical account of the processing in the raven progressive matrices test. *Psychological Review* 1990;97:404- 31.
2. Kafadar H. Akıcı Zekanın Performans Zeka, Sözel Zeka, Yönetici İşlevler, Çalışma Belleği, Seçici Dikkat ve Kısa Süreli Bellek Süreçlerinden Yordanması. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji ABD, Doktora Tezi, 2004a.
3. Kafadar H. Zeka ve Bilişsel Süreçler Arasındaki İlişki. *3P Dergisi* 2004b;12:171-90.

P-61

Yüksek Yağ ile Beslenmenin Strese Maruz Kalan Sıçanların Striatum ve Kortekslerinde HVA ve 5-HIAA Düzeyleri ile Motor Aktivitelerine Etkileri

Effect of High Fat Intake on Motor Activity, HVA and 5-HIAA Levels in Striatum and Cortex of Rats Exposed to Stress

Deniz Kırac¹, İnci Özden¹, Alper Yıldırım², Ece Genç³

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Beyin monoaminerjik sistemlerinin davranışsal ve nörokimyasal stres yanıtları ve bu yanıtlara yüksek yağ içeren diyetlerin etkileri yaygın olarak araştırılmaktadır (1-3). Çalışmamızda yüksek yağ içeren diyet ile beslenmenin, stresin motor aktivite, striatal ve kortikal dopamin ve serotonin metabolitlerine etkilerini ne yönde değiştirdiğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda kullandığımız ağırlıkları 180-250 g arasında değişen erkek Wistar sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Kontrol (K), Stres (S), Lipid (L) ve Stres + Lipid (S+L).

K ve S grupları günde 25 g standart yem ile; L ve S+L grupları da günde 25 g yüksek oranda yağ içeren yem ile 4 hafta süresince beslendi. Stres grupları her gün +4°C'de 15 dakika süresince hareket kısıtlılığı stresine maruz bırakıldılar. Grupların, lokomotor aktivite performansları her hafta motor aktivite izleme sistemi kullanılarak ölçüldü.

Çalışmanın sonunda, hayvanlar dekapite edilip; striatum ve serebral kortekslerinde homovanilik asit (HVA) and 5-hidroksiindolaetik asit (5-HIAA) düzeyleri elektrokimyasal detektör içeren yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-EC) kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Hareket kısıtlayıcı stresin lokomotor aktiviteyi artırdığı ve yüksek yağ içeren diyetin bu etkiyi önlediği saptandı. Stres ve yüksek yağ içeren diyetin, birlikte etki ederek striatal HVA'yı düşürdüğü belirlendi. 5-HIAA düzeylerinin ise hem yüksek yağ ile beslenen grupta hem de yüksek yağ ile birlikte stres uygulanan grupta stres grubuna göre düşük olduğu saptandı.

Yorum: Bu sonuçlar yüksek yağ içeren diyet ile beslenmenin sıçan beyinlerinde, striatal dopaminerjik ve serotonerjik nöronlarındaki stres yanıtını farklı etkilediğini ve bu etkinin lokomotor aktivite performansı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hareket kısıtlayıcı stres, yüksek içeren diyet, motor aktivite, HVA, 5-HIAA.

ABSTRACT

Objective: Brain monoaminergic systems in behavioral and neurochemical stress responses and effect of high fat diets on these have been extensively researched (1-3).

In the present study we investigated whether high fat consumption changes the effects of stress on motor activity performance, striatal and cortical dopamine and serotonin metabolites in rats.

Materials and Methods: Male Wistar rats weighing 180-250 g were used and divided into four groups: Control (C), Stress (S), Lipid (L) and Stress + Lipid (S+L). C and S groups received 25 g of standard feeding pellets; and L and S+L groups received 25 g of high fat containing pellets daily for 4 weeks. Restraint stress lasting for 15 minutes at +4°C was applied daily to stress exposed groups. By using motor activity monitoring systems, locomotor activity performance was weekly measured.

At the end of the study, animals were sacrificed; Homovanilic acid (HVA) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels of the striatum and cerebral cortex were measured by using High Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detector (HPLC-EC).

Results: The study showed that restraint stress increased locomotor activity and high fat diet prevented this effect. Stress and high fat intake had an additive decreasing effect on striatal HVA levels. 5-HIAA levels, on the other hand, were lower in both high fat and high fat + stress groups compared to the stress group.

Conclusion: These results suggested that high fat intake differentially affected the stress response on striatal dopaminergic and serotonergic neurons in rat brain and this may be related to the effects observed in locomotor activity performance.

Key Words: Restraint stress, high fat diet, motor activity, HVA, 5-HIAA.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Buwalda B, Blom WAM, Koolhaas JM, van Dijk G. Behavioral and physiological responses to stress are effected by high-fat feeding in male rats. *Physiol Behav* 2001;73:371-7.
2. Kamara K, Eskay R, and Castonguay T. High-fat diets and stress responsivity. *Physiol Behav* 1998;64:1-6.
3. Prasad A, Prasad C. Short-term consumption of a diet rich in fat decreases anxiety response in adult male rats. *Physiol Behav* 1996;60:1039-42.

P-62

İlköğretim Öğrencilerinde Yaş, Cinsiyet ve Sosyoekonomik Seviye Farklılıklarının Dikkat Düzeyine Etkileri

The Effect of Age, Sex and Socioeconomic Standard Differences on Attention Levels Among Primary School Students

Ayşegül Küçük¹, Nazan Dolu², Hasan Erdoğan³

¹ Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kütahya, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³ Kütahya Hisarcık Cumhuriyet İlköğretim Okulu, Kütahya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Devlet ve özel ilköğretim okullarında öğrenim gören öğrencilere işaretleme testi uygulayarak, yaşın, cinsiyetin, el kullanma tercihinin (sağ el-sol el kullanımı) ve sosyoekonomik düzeyin, dikkat üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır (1).

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, sosyoekonomik seviyeleri göz önüne alınarak rastgele seçilmiş, Kütahya ilinde bulunan 3 devlet 3 özel okulun öğrencileri katılmıştır. Yaşın etkisini değerlendirebilmek için bu okulların 1. (7 yaş) ve 8. (14 yaş) sınıflarından 407 kız

ve 535 erkek olmak üzere toplam 942 öğrenci alınmıştır. Öğrencilerin el kullanma tercihleri, hemisferik dominantlık testi ile tespit edilmiştir. İşaretleme testi, düzenli harfler, düzenli şekiller, düzensiz harfler ve düzensiz şekillerin bulunduğu 4 alt testten oluşmaktadır (2,3). Öğrencilere bu testler sırası ile uygulanmış ve bu 4 alt testin tamamı değerlendirilerek; ortalama işaretlenen hedef sayısı (İHS), atlanan hedef sayısı (AHS), yanlış işaretlenen hedef sayısı (YHS), testi tamamlama süresi (TTS) hesaplanmıştır. Veriler Student-t testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: On dört yaş grubu öğrencilerde (n= 512), 7 yaş grubuna kıyasla (n= 430), İHS 7 yaş grubundakilere göre daha yüksek iken, AHS, YHS, TTS daha kısa bulundu ($p < 0.05$). Cinsiyetler arasında sadece İHS ve AHS’de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$). Her iki yaş grubunda da kız öğrencilerde İHS fazla iken, AHS daha düşük bulundu. Sağ el-sol el kullanımı ve sosyoekonomik düzeyde İHS, AHS, YHS’de anlamlı farklılık göstermezken, testleri işaretleme süresini gösteren TTS’de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$).

Yorum: Bulgular bize ilköğretim çağındaki öğrencilerde ilerleyen yaşla birlikte dikkat düzeylerinin arttığını, bu artışta kızların erkeklere oranla daha başarılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca sosyoekonomik seviyenin de öğrencinin dikkat düzeyi üzerinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İşaretleme testi, sürekli dikkat, yaş, cinsiyet, hemisfer testi.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of age, sex, handedness and the socio-economic status on attention among the students attending public or private primary schools in Kütahya City by the use of cancellation test (1).

Materials and Methods: The students who were chosen randomly according to their socio-economic status at 3 public and 3 private schools were included in the study. In order to evaluate the effect of age a total of 942 students (407 girls and 535 boys) from 1st (age 7) and 8th (age 14) grades were recruited. The hand preference of the subjects was ascertained using the Hemispheric Dominance Test. The students took all 4 subtests including regular letters, regular shapes, irregular letters and irregular shapes of the Cancellation Test (2,3). In these four tests, the Number of Total Marked Targets (NTMT), the Number of Skipped Targets (NST), the Number of Erroneous Markings (NEM), the Duration of Completing Test (DCT) were calculated. Data were analyzed by student-t test.

Results: When compared with the younger group (n= 430), the older student group (n= 512) had a higher NMT and lower NST, NEM and DCT scores ($p < 0.05$). Between sexes only NMT and NST had a statistically meaningful difference ($p < 0.05$). In both of the age groups, girls had higher NMT and lower NST scores. While hand preference and the socio-economic status did not have a significant effect on NMT, NST and NEM scores, the latter, but not the former showed a significant effect on DCT ($p < 0.05$).

Conclusion: These results indicate that the attention level increases among the primary school students by the age and girls are more attentive regardless of age. Moreover, the socio-economic standards might have some effect on particular aspects of attention function.

Key Words: Cancellation test, sustained attention, age, sex, hemisphere test.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: Bellek ve dikkatin ölçülmesi, Şizofreni Dizisi 1999;4:132-52.
2. Weintraub S, Mesulam MM. Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. In: Mesulam MM, (ed). Principles of Behavioral Neurology, Philadelphia: FA Davis Company, 1985.
3. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış bir nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. Türk Nöroloji Dergisi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. İstanbul: Ufuk Matbaası, 1996.

P-63

Gelişen Sıçan Beyninde İnsan Kanalomunun Ekspresyonu

The Expression of the Human Channelome in the Developing Rat Brain

Murat Burak Yaylaoğlu, Volodymyr Shcherbatyy, Halenur Yavuz, Katharina Jaeckle, Gregor Eichele

Max Planck Institute of Biophysical Chemistry, Department of Genes and Behavior, Göttingen, Germany

ÖZET

Amaç: Sinirbilimin zorlu hedeflerinden bir tanesi nöronların nasıl haberleştikleri ve bilgiyi ilettiklerini anlamaktır. İyon kanalları hücre zarlarının iyonlara geçirgenliğini kontrol ederek nöronların iletkenliğini değiştirirler ve bu sayede belirtilen vazifeleri yerine getirirler. Genepaint isimli, yüksek kapasiteli robotik in situ hibridizasyon teknolojisi (Genepaint) kullanılarak 14 günlük sıçan beyinde bilinen

insan iyon kanallarının sıçan ortologlarının ekspresyonu belirlendi. Bilinen bütün insan iyon kanallarını sıçan ortologlarını içeren gen koleksiyonumuz ayrıca insan kanal-patik rahatsızlıklar ile ilişkilendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Yöntemler detaylı olarak www.genepaint.org sayfasında ve Yaylaoglu MB et al., 2005'de açıklanmıştır (1).

Bulgular ve Yorum: Bu yöntem ile belirlenen ekspresyon haritaları hücre düzeyinde çözünürlüğe sahiptir ve ekspresyon şiddeti hakkında bir fikir vermektedir. Kantitatif PCR ve RNA in situ hybridizasyon yöntemi ile bütün gen koleksiyonumuzun ön çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada üretilen veriler GeneAtlas veritabanına yüklenip, internet üzerinden (www.geneatlas.org) erişmek mümkün olacaktır. Alt bölüm ızgaralarına uyarlanmış veriler, bilgisayar yazılımları kullanılarak gen ekspresyon bölgelerinin belirlenmesi için analiz edilecektir (2,3).

Anahtar Kelimeler: İyon kanalları, genepaint, robotik, geneatlas.

ABSTRACT

Objective: Understanding how neurons cooperate and transmit information is a major challenge. By regulating the flow of ions across membranes ion channels play a central role in these processes by modulating the electrical conduction properties of neurons. Using a high throughput in situ hybridization technology (Genepaint) we determine the expression patterns of all known rat orthologues of the human ion channels in the postnatal 14-day-old rat brain. Our gene collection covers nearly all channels known to be expressed in the postnatal nervous system and includes rat orthologues of human channelopathy genes.

Materials and Methods: Have described in detail at www.genepaint.org and by Yaylaoglu MB et al., 2005 (1).

Results and Conclusion: Expression patterns determined by the Genepaint methodology provide cellular resolution, and allow an estimate of the level of expression. Using quantitative PCR and RNA in situ hybridization we have the preliminary analysis of our gene collection. The massive amounts of information generated in this project is placed into a subdivision mesh-based atlas (www.geneatlas.org) that allows for a number of computational analyses such as automated identification of site(s) of expression (2,3). Geneatlas.org is accessible to the public via standard web browsers.

Key Words: Ion channels, genepaint, robotic, geneatlas.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Yaylaoglu MB, Titmus A, Visel A, Alvarez-Bolado G, Thaller C, Eichele G. Comprehensive expression atlas of fibroblast growth factors and their receptors generated by a novel robotic in situ hybridization platform. *Dev Dyn* 2005;234:371-86.
2. Carson JP, Ju T, Lu HC, Thaller C, Xu M, Pallas SL, et al. A digital atlas to characterize the mouse brain transcriptome. *PLoS Comput Biol*. 2005 Sep;1(4):e41. Epub 2005 Sep 23.
3. Visel A, Carson J, Oldekamp J, Warnecke M, Jakubcakova V, Zhou X, et al. Regulatory pathway analysis by high-throughput in situ hybridization. *PLoS Genet* 2007;3:1867-83.

P-64

Rat Primer Hipokampal Nöron Kültürü

Rat Primary Hippocampal Neuron Culture

Nuhan Puralı, Onur İnan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı Rat hipokampusundan primer nöron kültürleri hazırlamaktır.

Gereç ve Yöntem: İki haftalık Wistar ratları dekapite edildi. Kafalar %95 O₂ %5 CO₂ ile gazlandırılmış yapay serebrosipinal sıvıya kondu. Beyinler %20 FCS içeren Hank sıvısına (HS) kondu. Hipokampuslar dişe edildi, dilimlendi ve tüpte toplandı. Sıvının üstü atıldı çökelti kalsiyum ve magnezyum içermeyen Hank sıvısına asıldı. Dilimler HS mg/mL tripsin sıvısında 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Dilimler HS %20 FCS içinde 10 dakika inkübe edildikten sonra 2-3 kez HS ile yıkandı. Hücreler silikon kaplı cam pipetle tritüre edilerek ayrıştırıldı.

Bulgular ve Yorum: Ortam HS %20 FCS ile değiştirilip 1000 g da 5 dakika santrifüj edildi. Hücreler glutamin ve insülin ile zenginleştirilmiş HS %10 FCS ortamı içinde süspansiyon haline getirilip cover glass tabanlı petrilere ekildi. Hücreler inkübatörde 37°C %5 CO₂ de tutuldu ve her iki günde bir B27 ve sitozin arabinosid ile zenginleştirilmiş HS %5 FCS sıvısıyla beslendi. Bir başka grup deneyde tripsin yerine papain kullanıldı. İzolasyon işleminin etkinliği bir miktar arttı. Bazı deneylerde fluoresan işaretlemek için hücreler karbosiyanin esalı boya dil ile 30 dakika inkübe edildi. Hücre morfolojisi konfokal mikroskopla görüntüldü. Hücreler gayet iyi büyüdü.

ler ve her yönde uzantılar verdiler. Patch clamp deneyleri hücrelerin uyarılabilir olduğunu gösterdi. Fluo-3 ile yapılan deneylerde hücrelerde NMDA muamelesiyle kalsiyum sinyalleri oluşturduğu tespit edildi. Mevcut veriler rat yavrularından elektrofizyoloji ve görüntüleme deneylerinde kullanılabilecek fonksiyonel nöronların kültür edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipokampus nöron kültürü.

ABSTRACT

Objective: The study was designed to construct primary neuron cultures from rat hippocampal slices.

Materials and Methods: Two weeks old Wistar rats were decapitated, heads placed into an ice cold artificial cerebrospinal fluid gassed by 95% O₂ 5% CO₂. Brains were removed into ice cold Hank's solution (HS) containing 20% fetal calf sera (FCS). Hippocampuses were dissected, sliced and pooled in a tube. The supernatant was removed and the pellet was re-suspended in Hank's solution free of calcium and magnesium. Slices were exposed to 10 mg/mL trypsin in HS at 37°C for ten minutes. Slices were incubated in HS 20% FCS for ten minutes and washed in HS 2-3 times. The cells were dissociated by gently triturating the digested samples through a silicon coated glass pipette.

Results and Conclusion: Medium was replaced by HS 20% FCS and centrifuged at 1000 g for 5 minutes. Cells were re-suspended in HS 20% FCS and centrifuged at 1000 g for 5 minutes. Cells were re-suspended in HS 10% FCS enriched by glutamine and insulin and plated onto cover-glass-bottom dishes. Cells were kept in an incubator at 37°C and 5% CO₂ and nourished every other day by HS 5% FCS solution enriched by glutamine B-27, cytosine arabinoside. In another serious of experiment trypsin was substituted by papaine. The efficiency of the isolation was somewhat improved. In some of the experiments the cells were incubated in fluorescent carbocyanine dye Dil for 30 minutes for fluorescently labeling. The cell morphology was imaged by using a confocal microscope. Cells have grown well and given multiple extensions. Patch clamp experiments indicated that the cells were excitable. By using Fluo-3 it was demonstrated that the intracellular calcium signals were evoked by NMDA exposure. Present data indicates that functional neurons could be cultured from rat pups to be used for electrophysiological and imaging experiments.

Key Words: Hippocampus Neuron culture.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bunge RP. *Changing uses of nevre tissue culture. The basic neurosciences Raven press, New York. 1975.*
2. Federof S, Richardson A. *Protocols for neural cell culture. Humana Pres 2001.*
3. Banker G, Goslin K. *Culturing nevre cells. MIT Pres, Cambridge, MA. 1998.*

P-65

Sistemik ve Spinal Olarak Uygulanan TNF-alfa Antagonisti Etanersept Diyabetik Farelerde Antiallodinik Etki Göstermektedir

Systemical and Spinally Administered Etanercept, a TNF-alpha Antagonist, Produce Antiallodynic Activity in Diabetic Mice

Ahmet Doğrul¹, Hüsametin Gül¹, Özgür Yeşilyurt¹, Ümit H. Ulaş², Oğuzhan Yıldız¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Diyabetik polinöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Daha önceki çalışmalar kronik hipergliseminin nöronal dokuda endojen tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) yapımını artırdığını göstermiştir (1). TNF- α , nöropatik ağrıda ana medyatörlerden biridir. Bu çalışmamızda diyabetik farelerde diyabetik nöropatik ağrının davranışsal parametreleri üzerine TNF-alfa inhibitörünün etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Etanersept bir dimerik füzyon proteini olup, 2 TNF-alfa molekülünü bağlayarak TNF-alfa'nın reseptörleri ile birleşmesini engeller (2). Etanersept çalışmamızda intravenöz (IV), intratekal ve pençe içi olarak uygulandı. Diyabet tek doz streptozotocin (200 mg/kg, IV) uygulanarak oluşturuldu. Bulb-C fareler diyabet indüksiyonu sonrası nöropati gelişmesi için 45-60 gün bekletildi (3). Mekanik ve termal ağrı eşiği, Von frey filamentleri ve hot plate testi ile gerçekleştirildi.

Bulgular ve Yorum: Diyabetik farelerde taktıl allodini belirgin olarak gerçekleşirken, termal hiperaljezi gelişmedi. IV (1, 10 ve 20 mg/kg) ve intratekal (1, 5 ve 10 µg/fare) uygulanan etanersept doza bağlı olarak diyabetik taktıl allodiniyi bloke etti. Buna karşın, lokal olarak pençe içine uygulanan etanersept (1, 10 ve 20 µg/fare) taktıl allodini üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir. Sonuç olarak çalışmamız TNF-alfa antagonisti etanersept'in diyabetik nöropatik ağrı üzerine etkili bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: TNF-alfa, diyabet, nöropatik ağrı, etanersept, allodini.

ABSTRACT

Objective: Diabetic polyneuropathy is one of the most common complications of diabetes. Previous studies showed that under chronic hyperglycemia, endogenous tumor necrosis factor-alpha; (TNF- α) production was accelerated in neural tissues (1). TNF- α has been implicated as a key pain mediator in neuropathic conditions. In this study, we assessed the effects of pharmacological inhibition of TNF-alpha on behavioral sign of diabetic neuropathic pain in diabetic mice. Etanercept is a dimeric fusion protein and it can bind to two TNF-alpha molecules blocking their interaction with cell surface TNF-alpha receptors and rendering TNF-alpha biologically inactive.

Materials and Methods: Etanercept was given by either intravenous (IV), intrathecal (i.th.), or intraplantar (i.pl.) injection. Diabetes was induced by streptozotocin (STZ) (200 mg/kg, i.p.) and Bulb-C mice were tested between 45 and 60 days after onset of diabetes. Mechanical and thermal sensitivities were measured by Von Frey filaments and hot-plate test, respectively.

Results and Conclusion: Tactile allodynia, but not thermal hyperalgesia developed in diabetic mice. Etanercept produced dose dependent reversal of tactile allodynia in diabetic mice following administration either IV (1, 10 and 20 mg/kg) or i.th. (1, 5 and 10 µg/mouse). Etanercept was inactive against allodynia when given locally (1, 10 and 20 µg/mouse).

Our results suggest that etanercept, a TNF-alpha antagonist have a promising effects on diabetic neuropathic pain.

Key Words: TNF-alpha, diabetes, neuropathic pain, etanercept, allodynia.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Skundric DS, Lisak RP. Role of neuropoietic cytokines in development and progression of diabetic polyneuropathy: From glucose metabolism to neurodegeneration. *Exp Diabetes Res* 2003;4:303-12.
2. Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1999;21:75-87.
3. Doğrul A, Gül H, Yıldız O, Bilgin F, Güzeldemir ME. Cannabinoids blocks tactile allodynia in diabetic mice without attenuation of its antinociceptive effect. *Neurosci Lett* 2004;368:82-6.

P-66

Çeşitli Promoterlerin Pea3 Mutantları Tarafından Regülasyonu

Regulation of Various Promoters By Pea3 Mutants

Berrak Çağlayan, Aslı Dedeoğaç, Işıl Aksan Kurnaz

Yeditepe Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Mühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: ETS (E26 transformation specific)-domain proteinleri 84 aminoasit uzunluğunda bir DNA bağlanma dizilimine (ETS domaini) sahip önemli transkripsiyon aktivatörleri ve respresörleridir ve dizi özgünlüğüne ve bu domainin konumuna göre çeşitli alt-ailelere ayrılmaktadırlar (1). ETS domainin üyeleri hedef genlerin promoter bölgelerinde yaklaşık 10 bp'lik elementlere (ETS bağlanma bölgeleri) bağlanarak transkripsiyonu düzenlemektedir [2]. Pea3 alt-ailesi son derece homolog Pea3, Erm ve Er81 transkripsiyon faktörlerini içermektedir. Diğer ETS ailesi üyeleri gibi Pea3 de transkripsiyonu MAPK kaskadı yoluyla etkinleştirdiği düşünülmektedir (1). Pea3'ün motor nöron havuzunda farklılaşmayı yönettiği gözlenmiştir (3). Amacımız çeşitli promoterlerin Pea3'ün fosforilasyon mutantları tarafından ifade edilmesini sağlayan önemli fosforilasyon bölgelerinin tanımlanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Potansiyel MAPK fosforilasyon bölgelerini tanımlamak amacıyla, mPea3 proteini üzerindeki ortak Ser-Pro motifleri bölge hedefli mutajenez yöntemiyle Ala-Pro'ya mutasyon oluşturulmuştur. Nörit uzantısı ve aksonal yol bulma ile ilgili muhtemel Pea3 hedef proteinleri mevcut literatürün taranmasıyla seçilmiştir. Bu promoterler üzerinde Pea3 bağlanma bölgeleri farklı çevrimiçi biyoinformatik araçlar kullanılarak tahmin edilmiştir. Pea3 Ser-Pro mutantlarının bu promoterlerden transaktivasyon üzerine etkileri analiz edilmiştir. Mutantların işlevi ve düzgün katlanıp katlanmadığı Western Blot ve immünfloresans analizleriyle doğrulanmıştır.

Bulgular ve Yorum: Oluşturulan mutantların Western Blot analizi düzgün katlanmayı doğrularken, immünfloresans analizi mutantların çekirdek lokalizasyonunu göstererek işlevi doğrulanmıştır. Sonuçlarımız, Ser-90'ı, yani susturma mutasyonu bütün promoter

yapılarında tutarlı şekilde etkinliği azaltan önemli bir fosforilasyon bölgesini ortaya çıkarmıştır. Benzer şekilde, başka bir bölge olan Ser-143'ün çalışılan promotorlerin etkinliği üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Pea3 kaynaklı düzenlemenin yapısal ve moleküler mekanizmaları bilinmemektedir, ancak Pea3'ün farklı fosforilasyonu için yolağın yukarısındaki düzenleyici faktörler şu anda laboratuvarımızda incelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: ETS-domain ailesi, Pea3, nörit uzantısı.

ABSTRACT

Objective: ETS (E26 transformation specific)-domain proteins are important transcription activators or repressors with a 84 amino acid long DNA binding sequence (ETS domain) and they are divided into a number of different subfamilies according to the sequence specificity and the location of this domain (1). ETS domain members regulate transcription through binding to ~10 bp long elements (ETS binding sites) on the promoter regions of target genes (2). PEA3 subfamily includes three highly homologous transcription factors; Pea3, Erm and Er81. Pea3 is believed to activate transcription through the MAPK cascade, like other members of ETS family (1). Pea3 was observed to direct motor neuron pool differentiation (3). Our purpose is to identify the critical phosphorylation residues for regulating the expression of various promoters by phosphorylation mutants of Pea3.

Materials and Methods: To identify potential MAPK phosphorylation sites, consensus Ser-Pro motifs on mPea3 protein were mutated to Ala-Pro via site directed mutagenesis method. Possible Pea3 target proteins that are involved in neurite outgrowth and axonal path-finding were chosen through screening the current literature. Pea3 binding sites were predicted by using different online bioinformatics tools. The effects of Pea3 Ser-Pro mutants on the transactivation from these promoters were analyzed. Functionality and appropriate folding of mutants were confirmed with Western Blot and immunofluorescence analyses.

Results and Conclusion: Western Blot analysis of generated mutants confirmed the appropriate folding and immunofluorescence analysis proved the functionality, by demonstrating nuclear localization of the mutants. Our results revealed an important phosphorylation residue, Ser-90, whose silencing mutation reduced the activity consistently in all promoter constructs. Accordingly, another residue, Ser-143 was found to have a negative effect on the activation of the promoters studied. The structural and molecular mechanisms of Pea3-induced regulation is unknown, however, upstream regulatory factors for the differential phosphorylation of Pea3 are currently under investigation in our laboratory.

Key Words: ETS-domain family, Pea3, neurite extension.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Sharrocks AD. The ETS-domain transcription factor family. *Nature Reviews-Molecular Cell Biology* 2001;2:827-37.
2. Sharrocks AD, Brown AL, Ling Y, Yates PR. The ETS-domain transcription factor family. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 1992;1371-87.
3. Livet J, Sigris M, Stroebel S, De Paola V, Price SR, et al. ETS gene Pea3 controls the central position and terminal arborization of specific motor neuron pools. *Neuron* 2002;35:877-92.

P-67

Parmak Ucunun Mekanik Titreşimle Uyarılmasına Karşı Beyinden Ölçülen Frekans Uyumlu Cevaplar

Frequency Following Responses Evoked By Vibrotactile Stimulation of the Distal Phalanx in Normal Subjects

Duygu Torun, Mustafa Yıldız, Burak Güçlü

Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Titreşimli-dokunsal uyarılara karşı verilen duyuşsal cevaplar, deneysel araştırmalar için birçok alanı içermektedir. Önceki çalışmalarda, mekanoreseptif aferentlerden ve kortikal nöronlardan tekil hücre cevapları araştırılmıştır. Titreşimli-dokunma duyuşu uyarılarının varlığı, büyüklüğü ve frekansı hakkında ilgili derinlemesine yapılmış psikofiziksel çalışmalar vardır (1-3). Ancak, kafatası üzerinden girişimsel olmayan uyarılmış cevaplar ölçümü, sadece elektriksel uyarılar kullanılarak yapılmıştır.

Uyarılmış cevapların titreşimli-dokunsal uyarılara bağlı olma durumu, frekans uyumlu cevaplar, insan beyninin kendi baskın EEG frekanslarını dışarıdan gelen uyarıların frekansına göre değiştirme eğilimi olduğu önceden tahmin edilebilen bir olgudur. Bu durum, birden fazla kortikal nöronun eş zamanlı ateşlenmesi ile açıklanabilir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmada, 5'i erkek 5'i kadın 10 yetişkine 40 ve 230 Hz frekanslarında mekanik titreşim uyarıları verilmiştir ve psikofiziksel eşik değerleri çift aralıklı zorlanmış seçenek yöntemi ile belirlenmiştir. Frekans takipli beyin cevaplarını ölçmek için kullanılan uyarı genlikleri psikofiziksel duyu seviyeleri temel alınarak belirlenmiştir. Verilen uyarıların seviyeleri duyu eşik değerlerinden 10 (SL= 10), 20 (SL= 20) ve 30 (SL= 30) dB daha yüksektir. EEG kayıtları beden duyusu korteks bölgesi üzerinde, kafatası derisindeki Cpi (+) ve Cpc (-) noktalarına yerleştirilen altın elektrotlarla alınmıştır. Elde edilen sonuçlar, dalgacık dönüşümü ve hızlı Fourier dönüşümü ile incelenmiştir. Kayıt alınırken ve analiz sırasında kullanılan programlar Matlab yazılımında çalıştırılmıştır.

Bulgular: Dalgacık dönüşümü grafikleri göstermiştir ki, mekanik uyarın şiddeti arttıkça, beyin geri plan aktivitesi baskılanır ve aynı zamanda uyarı süresince frekans uyumlu aktivite artar.

Yorum: Psikofiziksel eşik değerleri mevcut literatür ile tutarlı olarak bulunmuştur (t-test, n= 10, p< 0.05). Dalgacık dönüşümü sonuçları istatistiksel olarak anlamlıdır (tek kuyruklu eşli t-test, 40 Hz için, SL10-SL20 p< 0.05, SL20-SL30 p= 0.058, SL10-SL30 p< 0.05 ve at 230 Hz için, SL10-SL20 p< 0.05, SL20-SL30 p< 0.05, SL10-SL30 p< 0.05). Frekans takipli cevapların kaynağı tekil hücre kayıtları açısından açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Dokunma duyusu, beden duyusu korteksi, mekanoreseptör, dalgacık dönüşümü.

ABSTRACT

Objective: The sensory response upon vibrotactile stimuli is still an untouched field for the experimental investigations. Previously, the responses of single units from mechanoreceptive afferents and cortical neurons have been studied. There is a thorough psychophysical literature on judgements of the presence, magnitude, and frequency of vibrotactile stimuli (1-3). However, non-invasive recording of evoked responses on the scalp has solely been determined for electrical stimuli.

Dependency of the evoked response to vibrotactile stimuli, the frequency following response, is a predictable phenomenon in which the human brain has a tendency to change its dominant EEG frequency towards the frequency of the external stimulus. This may arise from the synchronous firing of many cortical neurons.

Materials and Methods: In this study, 40 and 230 Hz vibrotactile stimuli were applied to 10 adult subjects (5 females and 5 males) and psychophysical detection thresholds were measured at various frequencies using the two-interval forced choice paradigm. To measure the frequency following brain responses, stimulus intensities were determined based on psychophysical sensation levels. Stimuli values were set at 10, 20 and 30 dB higher than the thresholds (SL= 10, SL= 20 and SL= 30 dB respectively). EEG recordings were obtained over the primary somatosensory cortex with gold surface electrodes placed on the scalp at Cpi (+) and Cpc (-). The results were examined by wavelet transforms and Fast Fourier transform. The recording and data analysis programs were written in Matlab.

Results: Wavelet transform plots showed that, as the mechanical stimulus intensity was increased, the background activity was suppressed and the frequency-following activity during stimulus period increased.

Conclusion: Psychophysical threshold results were consistent with the literature (t-test, n= 10, p< 0.05). Wavelet transform results were statistically significant (one tail paired t-test, at 40 Hz, SL10-SL20 p<0.05, SL20-SL30 p= 0.058, SL10-SL30 p< 0.05 and at 230 Hz, SL10-SL20 p< 0.05, SL20-SL30 p< 0.05, SL10-SL30 p< 0.05). We discuss the origin of frequency-following responses based on single unit data.

Key Words: Taction, somatosensory cortex, mechanoreceptor, wavelet transform.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kelly FE, Folger SE, "EEG evidence of stimulus-directed response dynamics in human somatosensory cortex". *Brain Research* 1999;815:326-36.
2. Kelly FE, Trulsson M, Folger SE, "Periodic Microstimulation of Single Mechanoreceptive Afferents Produces Frequency-Following Responses in Human EEG". *J Neurophysiology* 1997;77: 137-44.
3. Güçlü B, Bolanowski SJ, "Vibrotactile thresholds of the Non-Pacinian I channel: II. Predicting the effects of contactor location on the phalanx". *Somatosensory and Motor Research*, March/June 2005;22:57-68.

P-68

Serebral Korteks Nöronlarına Beta Amiloid Uygulamasının iNOS Ekspresyonu Üzerine Etkileri

The Effects of Beta Amyloid Treatment on iNOS Expression in Cerebral Cortex Neurons

Erdinç Dursun, Duygu Gezen Ak, Selma Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Ana bileşeni beta amiloid peptidi olan amiloid plaklar Alzheimer hastalığının önemli patolojik bulgularından biridir. Amiloid plakların nöronda oksidatif strese sebep olduğu gösterilmiştir (1-3). Biz bu ön çalışmada sıçan serebral korteksinden hazırlanan primer nöron kültürüne beta amiloid uygulayarak bir model oluşturmayı, bu modelde oksidatif stres ile ekspresyonu arttığı bilinen indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'ın bu uygulamadan etkilenip etkilenmediğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Serebral kortekse ait primer nöron kültürü için 15-16 günlük hamile Sprague-Dawley cinsi sıçandan elde edilen embriyolar kullanıldı. Nöron kültürüne 48 saat boyunca beta amiloid 1-42 uygulandı. mRNA seviyelerinin saptanması amacıyla RT-qPCR, proteinlerin lokalizasyonun gösterilmesi için immüno Floresan yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: Beta amiloid uygulaması sonucunda iNOS ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla arttığı saptandı. Serebral korteks nöronlarında iNOS varlığı immüno Floresan yöntemi ile gösterildi.

Yorum: Serebral korteks nöronlarına beta amiloid 1-42 uygulamasının iNOS ekspresyonunu arttırması, beta amiloidin oksidatif stresini iNOS aracılığı ile arttırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, iNOS, beta amiloid.

ABSTRACT

Objective: Amyloid plaques that have amyloid beta peptide as a core component are one of the major pathological hallmarks of Alzheimer's disease. Induction of oxidative stress by amyloid plaques has been reported. On the other hand, the levels of inducible nitric oxide synthase (iNOS) were shown to be elevated by oxidative stress (1-3). In this study our aim was to determine the effects of beta amyloid 1-42 treatment on iNOS expression in primary cortical neuron cultures.

Materials and Methods: Cerebral cortex dissected from brains of Sprague Dawley rat embryos on the embryonic day 16 was cultured. The groups including 48 hours of beta amyloid 1-42 treated group and control groups were established. mRNA isolation and cDNA synthesis were performed. The levels of iNOS expressions were determined by RT-qPCR. Localization of iNOS was identified by immunofluorescent labeling.

Results: Expression of iNOS in beta amyloid 1-42 treated group was found to be increased when compared with control group.

Conclusions: Relative elevation in the levels of iNOS expression by beta amyloid treatment in cortical neurons might indicate the potential role of beta amyloid to induce oxidative stress via regulation of iNOS expression.

Key Words: Alzheimer's disease, iNOS, beta amyloid.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kim HC, Yamada K, Nitta A, et al. Immunocytochemical evidence that amyloid beta (1-42) impairs endogenous antioxidant systems in vivo. *Neuroscience* 2003;119:399-419.
2. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol Med* 1997;23:134-47.
3. Law A, Gauthier S, Quirion R. Say NO to Alzheimer's disease: The putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Res Rev* 2001;35:73-96.

P-69

İnek Sütü Laktoferrinin Nöropatik Ağrıda Olası Etkisi ve Bu Etki ile Opioid Reseptörleri, cFOS, Nitrik Oksit ve TNF-alfa İlişkisi

Potential Effect of Bovine Milk Lactoferrin in Neuropathic Pain and Involvement of Opioid Receptors, cFOS, Nitric Oxide and TNF-alpha

Ayşe Parlar¹, Aytül Önal¹, Sibel Göksel¹, Gülgün Kayaloğlu², Ayşegül Keser³

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: İmmünolojik çalışmalar, patolojik ağrıda ilk basamak olarak immün sistemin yer aldığını göstermektedir (1). Laktoferrin sütte, nötrofillerde, biyolojik sıvılarda bulunan bir proteindir. Mikrobiyal infeksiyonlarda primer defansın başlatılmasında immünmodülasyonda hücre büyümesinin düzenlenmesinde rol oynar (2). Çalışmamızda sıçan nöropatik ağrı modelinde inek sütü laktoferrinin (İSL) hiperaljezi, allodini üzerindeki akut-kronik etkilerinin araştırılması ve bu etkide cFOS, TNF- α , nitrik oksit ve opioidergik sistem rolünün incelenmesi amaçlanmıştır (3).

Gereç ve Yöntem: Nöropatik ağrı, sıçanların sağ ayak siyatik sinirinin bağlanması ile oluşturuldu. Mekanik (n= 5-8), termal hiperaljezi (n= 8-10) ve allodiniyi (n= 8-10) ölçen testlerle değerlendirildi. Nöropatik ağrılı sıçanlarda i.p yolla, İSL (50, 100, 200 mg/kg, akut ve kronik) tek başına, nalokson, CTOP, norBNI, naltrindol 1 mg/kg dozunda tek başlarına uygulandı. Sıçanların lumbal spinal kordunda, cFOS, NADPH immünohistokimyası, TNF- α , iNOS, nNOS için western blotting çalışmaları yapıldı. Plazma TNF- α seviyeleri naif, 50, 100, 200 mg/kg İSL ve serum fizyolojik verilen sıçanlarda ELİSA ile değerlendirildi.

Bulgular: Akut uygulanan İSL (50,100, 200 mg/kg) nosiseptif eşikleri değiştirmezken, kronik uygulandığında antihiperaljezik ve antiallodinik etki oluşturdu. Bu etki opioidergik antagonist ilaçlar (n= 4-6) ile azaldı. Hiperaljeziyi ve allodiniyi 7 nitroindazol etkilemedi. L-NAME ve L-kanavanin bu etkileri azalttı (n= 6-12). Kronik İSL uygulaması 50, 100 mg/kg dozlarında cFOS (n= 3-5), NADPH (n= 3-5), TNF- α (n= 3), iNOS ekspresyonunu (n= 3), 100 mg/kg dozunda ise nNOS ekspresyonunu (n= 3) spinal kord lomber segmentinde azalttı. Tüm dozlarda plazma TNF- α (n= 5-21) düzeylerini değiştirmede.

Yorum: Nöropatide, İSL'nin kronik uygulaması antihiperaljezik ve antiallodinik etki göstermektedir. Lomber spinal kord dokusunda cFOS, TNF- α , nNOS, iNOS düzeylerindeki düşme ve opioidergik sistem bu etkide rol oynayabilir.

Bu çalışma TÜBİTAK Kariyer Projesi (No: 104S287) Programı tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Laktoferrin, nöropatik ağrı, opioid reseptör, cFOS, TNF- α , nitrik oksit.

ABSTRACT

Objective: Recent immunologic studies have shown that the initial step triggering the pathophysiological development of pain passes through immune system (1). Lactoferrin is a protein that is present in milk, neutrophils and in biological fluids. It plays a role in inducing primary defense against microbial infections (2). We aimed to investigate acute and chronic effects of cow milk lactoferrin (CML) on hyperalgesia and allodynia in rat neuropathic pain model (3) and the roles of cFOS, TNF- α , nitric oxide and opioidergic system in these effects.

Materials and Methods: Neuropathic pain is constituted by tying up the right leg sciatic nerve and investigated with tests evaluating mechanic (n= 5-8), thermal algisia (n= 8-10) and allodynia (n= 8-10). Rats with neuropathic pain were given either only CML (50, 100, 200 mg/kg, acute and chronic), or nalokson, CTOP, norBNI, naltrindol (1 mg/kg) without or with CML (100 mg/kg), or only L-NAME, 7-nitroindazol, L-kanavanin (50 kg/mg) via IP route. Immunohistochemical analysis for c-Fos and NADPH; and Western blot analysis for TNF- α , iNOS, nNOS were performed in lomber spinal cord of the rats. In rats with neuropathic pain which were given 50, 100, 200 mg/kg CML or saline or left as naive, plasma TNF- α ; levels were tested by ELISA.

Results: Acute CML (50, 100,200 mg/kg) didn't change the nociceptive threshold but when administered chronically showed antihyperalgesic and antiallodynic effect. This effect decreased with opioidergic antagonist drugs (n= 4-6). 7nitroindazol didn't effect hyperalgesia and allodynia, L-NAME and L-kanavanin decreased these effects (n= 6-12). Chronic CML decreased c-FOS (n= 3-5), NADPH (n= 3-5), TNF- α (n= 3), iNOS expression (n= 3) with 50 and 100 mg/kg dosage and decreased nNOS expression (n= 3) with 100 mg/kg dosage in lomber segment of spinal cord. Plasma TNF- α levels were not changed in all dosages (n= 5-21).

Conclusion: Chronic administration of CML shows antihyperalgesic and antiallodynic effects. Decrease in levels of cFOS, TNF- α , nNOS, iNOS in lomber spinal cord tissue and opioidergic system may play role in these effects.

Key Words: Lactoferrin, neuropathic pain, opioid receptor, cFOS, TNF- α , nitric oxide.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Zimmermann M, Pathobiology of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology* 2001;429:23-7.
2. Brock JH. The physiology of lactoferrin. *Biochem Cell Biol* 2002;80:1-6.
3. Bennett GJ. An animal model of neuropathic pain: A review. *Muscle and Nerve* 1993;16:1040-8.

P-70

Şıçan Red Nükleusunda İyonotropik Glutamat Reseptörlerinin İmmünohistokimyasal Yöntemle Belirlenmesi

Immunohistochemical Localization of Iontropic Ilutamate Receptors in the Rat Red Nucleus

F. Zehra Minbay, Özhan Eyigör

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda red nükleusta (RN) iyonotropik glutamat reseptörlerinin varlığı ve dağılımlarındaki farklılıkların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dişi Sprague Dawley şıçanlar (n= 3) perfüzyon fiksasyonu ile sakrifiye edildi ve beyinlerden 20 μ m kalınlığındaki koronal kriyostat kesitleri alındı. Histolojik olarak değerlendirilecek RN kesitlerinin aralığı, en rostralde Bregma -5.16 mm ve en kaudalde Bregma -6.60 mm olarak belirlendi. Kesitlere AMPA (GluR1, GluR2, GluR3 ve GluR4) ve kainat (GluR5, GluR6/7 ve KA2) reseptör alt birimlerine karşı geliştirilen antikorlarla reseptör immünohistokimyası uygulandı.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar tüm alt birimlerin RN'ye eksprese edildiğini göstermiştir. RN'nin magnosellüler bölümündeki büyük nöronlarında AMPA reseptör alt birimlerinden GluR2 ve GluR4 için yoğun immünreaktivite belirlendi. GluR3 immünreaktivitesi çekirdeğin kaudal kısmında ve nöron somalarında daha belirgindi. Parvisellüler bölümde az sayıda nöronda tutulum izlenirken nöropil boyanmasının olduğu gözlemlendi. Parvisellüler bölümde AMPA reseptör alt birimi proteinleri karşılaştırıldığında, GluR1 eksprese eden nöron sayısının daha fazla olduğu görüldü. Kainat reseptör alt birimi KA2 reseptör proteinini tanıyan antikor ile yapılan işaretlemelerde, RN'nin kaudal kısmında yerleşik nöronların immünreaktif olduğu gözlemlendi. Nöronların hücre gövdeleri ve proksimal dentritleri kolayca ayırt edildi. Çekirdeğin rostral kısmında yerleşik küçük nöronlar da KA2 için immünopozitif. GluR5 ve GluR6/7-pozitif nöronların dağılımı KA2 içeren nöronlarla benzerlik gösterdiği izlendi. GluR6/7 ile karşılaştırıldığında, parvisellüler bölümde daha fazla sayıda nöronun GluR5 için pozitif olduğu belirlendi. RN'nin lateral boynuzundaki nöronların da GluR5 proteinini içerdiği belirlendi.

Yorum: Glutamatın, RN'de eksprese edilen farklı AMPA ya da kainat reseptör alt birimlerinin, değişik kombinasyonlarla bir araya gelerek oluşturdukları ve olasılıkla farklı fonksiyonlar gösterebilen iyon kanalları aracılığıyla etkisini gösterdiği düşünülmüştür.

Bu bildiri IX. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi'nde (20-23 Mayıs 2008, Adana) poster formatında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Red nükleus, AMPA, kainat, immünohistokimya.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to determine the presence and diverse distribution of different glutamate receptor subunits in the rat red nucleus (RN).

Materials and Methods: Female Sprague Dawley rats (n= 3) were sacrificed by perfusion fixation and 20 μ m-thick coronal brain sections were cut with cryostat. The red RN sections taken between Bregma -5.16 mm and -6.60 mm, most rostral and caudal, respectively, were included in the histological examination. Receptor immunohistochemistry was employed on the sections with antibodies raised against AMPA (GluR1, GluR2, GluR3, and GluR4) and kainate (GluR5, GluR6/7, and KA2) receptor subunits.

Results: The results showed that all subunits are expressed in the RN. Dense immunoreaction was detected for GluR2 and GluR4 in the large neurons of magnocellular part of RN. GluR3 immunoreaction was imminent in the neuronal perikarya at the caudal part of the nucleus. In the parvicellular part, very few neurons were stained and neuropil staining was detected. When the AMPA recep-

tor subunits were compared in the parvicellular part, the number of GluR1-expressing neurons was noted to be highest. The labeling with the kainate receptor subunit KA2 receptor protein-recognizing antibody revealed immunoreactive neurons located in the caudal part of RN. The cell bodies as well as the proximal dendrites were easily distinguished. The smaller neurons located in the rostral part of RN showed KA2 immunoreaction. The distribution pattern of GluR5- and GluR6/7- positive neurons was similar to the pattern of KA2-expressing neurons. When compared to GluR6/7, more neurons in the parvicellular part were detected to be GluR5-positive. In addition the neurons in the lateral horn of the RN were found to possess GluR5 protein.

Conclusion: Glutamate in the rat RN is suggested to act through ion channels which were structured by different combinations of ionotropic receptor subunits and which possibly have diverse functions.

Key Words: Red nucleus, AMPA, kainate, immunohistochemistry.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. *Ruigrok TJH, Cella F. Precerebellar nuclei and red nucleus. In: Paxinos G (ed). The Rat Nervous System. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1995:277-308.*
2. *Reid JM, Flumerfelt BA, Gwyn DG. An ultrastructural study of the red nucleus in the rat. J Comp Neurol 1975;162:363-85.*
3. *Keifer J, Carr MT. Immunohistochemical localization of glutamate receptor subunits in the brain stem and cerebellum of turtle *Chrysemys Picta*. J Comp Neurol 2000;427:455-68.*
3. *Satoh Y, Ishizuka K, Murakami T. Facilitation of the jaw reflexes by stimulation of the red nucleus in the rat. Brain Res 2003;978:51-8.*
4. *Yamaguchi K, Goto N. Development of the human magnocellular red nucleus: A morphological study. Brain&Development 2006;28:431-5.*

P-71

Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Kortikal Odakta Diken-ve Dalga Deşarj Aktivitesinin Lokal Etosüksimid Uygulaması ile Baskılanmasının Kindling Üzerine Etkisinin İncelenmesi

The Effect of Spike and Wave Activity Suppression in the Cortical Focus with Ethosuximide Treatment on Kindling Progress in Genetic Absence Epilepsy Rats

Kutluhan Tezcan¹, Nihan Çarçak², Eren Sakallı¹, Filiz Onat¹, Rezzan Gülhan Aker¹, Osman Özdemir³

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

³ Sanovel İlaç, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Genetik absans epilepsi modellerinde yapılan çalışmalarda:

1. Beyinde limbik bölgelere uygulanan elektriksel ve kimyasal uyarılar ile oluşturulan fokal limbik nöbetlerin absans epilepsisinin EEG bulgusu olan diken ve dalga deşarj (DDD) aktivitesinin ontojenik gelişimi ile paralel olarak ikincil jeneralizasyonuna direnç gösterdiği (1-3),
2. DDD aktivitesinin somato-sensoriyal korteksin perioral bölgesinde bir odaktan köken aldığı ve kortikal odağa uygulanan etosüksimid enjeksiyonları ile baskılandığı gösterilmiştir (4,5).

Bu çalışmada DDD odağının baskılanmasının immatür DDD'leri olan 30 günlük (PN30) yavru ve matür DDD'leri olan erişkin (> 4 ay) "Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg (GAERS)"lerde kindling gelişimine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: GAERS ve Wistar sıçanlara, stereotaksik cerrahi ile sağ bazolateral amigdala uyarı elektrodu, kortikal odak bölgesine bilateral enjeksiyon kanülü ve kortekse kayıt elektrotları yerleştirilmiştir. Cerrahi sonrasında yavru sıçanlarda bir gün, erişkinlerde bir hafta dinlenme süresinin ardından bazal EEG kaydı alınarak art deşarj eşikleri belirlenmiştir. Yavru sıçanlar 20 dakikada bir, erişkin sıçanlar ise 60 dakikada bir 400 µA şiddetinde uyarılmıştır, bilateral etosüksimid enjeksiyonları 2 saatlik aralıklarla tekrarlanmıştır. Erişkin sıçanlar günde 2 kez enjeksiyon ve artdeşarj eşğinde uyarı almıştır. Uyarılar sıçanlar Racine'in skalasına göre Evre 5 nöbet geçirene kadar tekrarlanmıştır (maksimum 36 uyarı). DDD süreleri ve uyarı sonrası artdeşarj süreleri hesaplanmış, oluşan davranış değişiklikleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kontrol ve etosüksimid gruplarındaki bütün Wistar sıçanlar (PN30 ve erişkin) Evre 5 nöbet geçirmişlerdir. GAERS gruplarında, PN30 grubunda hayvanların %47'si, erişkinlerde %100'ü kindlingin ikincil jeneralizasyonuna direnç göstermişlerdir. Etosüksimid uygulanan gruplarda, PN30 grubunun hepsi, erişkin grubunun ise %70'i Evre 5 nöbet geçirmiş, diğer kısmı 36 uyarı sonunda Evre 2'de kalmıştır.

Yorum: DDD aktivitesinin kortikal odakta baskılanması DDD'leri geliştirmekte olan yavru sıçanlarda kindling nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna direnci ortadan kaldırdığını ancak absans epilepsi mekanizmalarının tam olarak geliştiği erişkin grupta ise direnci kısmen değiştirdiğini göstermektedir. Bu durum absans epilepside direnç mekanizmalarının DDD aktivitesi ile ilişkili olmakla birlikte başka mekanizmaların da önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Absans epilepsi, diken-dalgı deşarjları, elektroensefalogram, etosüksimit, GAERS.

ABSTRACT

Objective: Studies on genetic absence epilepsy models have shown

1. There is a resistance to secondary generalization of focal limbic seizures correlating with ontogenic development of spike-and-wave discharges (SWDs, an EEG hallmark of absence seizures) (1-3).

2. Perioral region of somato-sensory cortex is a cortical focus for SWDs and can be suppressed with local ethosuximide injection into this site (4,5).

Here, we studied the effect of SWD focus suppression on kindling progress in postnatal 30 day old (PN30, with immature SWD) and adult (> 4 month, with mature SWD) "Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg" (GAERS).

Materials and Methods: All GAERS and Wistar control rats were stereotaxically implanted with a stimulation electrode into right basolateral amygdala, bilateral injection cannulas into the cortical focus and cortical recording electrodes. After a recovery period (pubs-1 day, adults-1 week), a baseline EEG was recorded and after discharge thresholds were determined. Pub rats were stimulated at 400 µA every 20 min, adult every 60 min, and ethosuximide injections were repeated every two hour. Stimulations continued until the observation of Racine's stage 5 seizures or up to 36 stimulations.

Results: All Wistar rats (PN30 and adult) treated with vehicle or ethosuximide reached stage 5. In GAERS, 47% of PN30 and all adult animals in the vehicle group were resistant to secondary generalization of kindling. Ethosuximide treatment in PN30 GAERS led to all animals reach stage 5, however 30% of adults stayed at stage 2 with 36 stimulations.

Conclusion: Our findings demonstrated that suppression of the SWD activity through the cortical focus eliminated the resistance to secondary generalization of limbic seizures in the pubs were as partially changed in adults. These findings imply the mechanisms underlying resistance is related but not limited to SWD activity.

Key Words: Absence epilepsy, electroencefalogram, ethosuximide, spike-wave discharges, GAERS.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Onat FY, Aker RG, Gurbanova AA, Ateş N, van Luijtelaar G. The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 5):150-6.
2. Gurbanova AA, Aker RG, Sirvanci S, Demiralp T, Yılmaz Onat F. Intra-amygdaloid injection of kainic acid in rats with genetic absence epilepsy: The relationship of typical absence epilepsy and temporal lobe epilepsy. *The Journal of Neuroscience* 2008;28:7828-36.
3. Çarçak N, Aker RG, Özdemir O, Demiralp T, Yılmaz Onat F. The relationship between age-related development of spike-and-wave discharges and the resistance to amygdaloid kindling in rats with genetic absence epilepsy. *Neurobiology of Disease* 2008;32:355-63 (Epub 2008 Aug 3).
4. Meeran HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 2002;22:1480-95.
5. Manning JPA, Richards DA, Leresche N, Crunelli V, Bowerly NF. A Cortical-area specific block of genetically determined absence seizures by ethosuximide. *Neuroscience* 2004;123:5-9.

P-72

Sinirbilim ve Toplum: Sinirbilimcinin Toplumsal Sorumluluğu

Neuroscience and Society: Neuroscientist's Commitment to Society and Community Outreach

**Gönül Ö. Peker, Vedat Evren, Emre Yıldırım, Merve Uluğ, Aysegül Keser,
Gonca Mola, Oytun Erbaş, Burcu Balkan**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencileri Tiyatro (ETO), Sinema (ETST), Bilimsel Araştırma (EBAT) Toplulukları,
Türkiye Beyin Araştırmaları ve Sinirbilimleri Derneği Genel Merkezi (TÜBAS), SfN Türkiye Şubesi,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Beyin ve sinir sistemi konusunda üretilen bilimsel bilgiyi, araştırmaların sonuçlarını ve bunların topluma yansiyabilecek yararlarını, gerçekçi ve dürüst bir yaklaşımla toplumun her yaşta her kesimi ile paylaşmaya çalışmak ve soru ve sorunlar için kılavuzluk sağlamayı, sinirbiliminin temel sorumluluğu olarak görme eğilimi, gelişmiş ülkelerin kamuoyunda gün geçtikçe daha güçlü biçimde gündeme oturmaktadır. Bundan 13 yıl önce ABD’de bu anlayışla başlatılmış olan “Beyin Haftası” kutlamaları giderek Avrupa ve tüm dünya ülkelerine yayılmış durumdadır. Bu alandaki öncülerden TÜBAS, “Beyin Haftası” etkinliklerini (TBHE), 1998 yılından beri düzenli bir biçimde sürdürmeye çalışmakta, giderek daha çok paydaşla işbirliği yapmakta ve daha geniş toplum kitlelerine ulaşmaktadır.

Görsel ağırlıklı posterimizde, özellikle İzmir’deki TBHE’nin üç popüler klasiği kısaca tanıtılmaktadır:

1. “Beyin ve Davranış Bilimi ve Sağlığı”: Kentin dezavantajlı ve bilgiye/kültüre erişim sorunlu liselerindeki 2.- 3. sınıf öğrencileri için, doktora/uzmanlık öğrencileri tarafından hazırlanıp, uygulanan ve yordanan, toplam 6 saatlik örgün, renkli ve etkileşimli eğitim modülü.
 2. Seyirlik Panel “Beyin Ozanı Shakespeare”: Sinirbilimci, psikiyatrist, beyin görüntüleme uzmanı, tiyatro bilimci ve tiyatro sanatçıları ile psikiyatristlerin, triyadlar ve canlandırmalarla bezenmiş bir oturumda, en ünlü Shakespeare kahramanlarından yola çıkarak, beyin ve davranış çözümü deneyleri.
 3. “Sanatsal Sinemada Beyin ve Davranış”: Hafta boyunca, en dürüst ve en otantik, aynı zamanda ödüllü sinema filmlerinin; birer sinemabilimci, nörolog, psikolog veya psikiyatrist tarafından tanıtılması, topluca izlenmesi ve disiplinlerarası irdeleme keyfine dönüştürülmesi.
- Öğrenci, asistan, öğretim üyesi ve STK işbirliği içeren ve hedef kitlesi öncelikle tüm lise ve üniversite öğrencileri olan bu etkinlikler, Mart 2008’de tüm halktan en az 1000 kişiye ulaşmış bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dünya beyin haftası, sinirbilim ve toplum, toplumsal sorumluluk, beyin ve davranış sağlığı.

ABSTRACT

The tendency of judging and valuing neuroscientist with respect to his/her commitment to the community in translation and transfer of knowledge relevant to brain science, and devotedness to promotion of brain health is getting more stronger every day. To meet these objectives world-wide, the Brain Awareness Week (BAW) was introduced by SfN and DANA 13 years ago in the USA, then to be adopted by European and many other countries. Turkey has been among the pioneers. The NST recognized and started observing BAW in 1997. BAW activities have been gradually recruiting more stakeholders and out-reaching much wider community since then.

In this illustrative poster, three of the most popular classics of the TÜBAS BAW Activities in Izmir are being briefly introduced:

1. “Brain and Behavior Science and Health”: A six hour lively, comprehensive, interactive module prepared, instructed, and then assessed by the graduate students targeting the 11th-12th grade high school students of the underprivileged ghetto districts.
2. “Shakespeare, the Bard of the Brain”: An amusing, almost burlesque plenary inspired by the “Bard on the Brain”; introduced by neuroscientists, actors/actresses, playwrights, drama directors, psychiatrists, and brain imaging experts “ornamented” by triads and dramatizations.
3. “Brain and Behavior in Artistic Cinema”: A well structured cinematographic and scientific/clinical introduction, viewing, and discussion of a series of award-winning celebrated movies on brain and its states.

Public interest and participation in all of the above exceeded our optimism by outnumbering 1000 during the BAW 2008 events in Izmir.

Key Words: Brain awareness week, brain and behavior health, neuroscience and society, social commitment, community outreach.

P-73

Farklı Zaman Kiplerinin İşleyen Bellek Üzerine Etkileri Farklı mıdır?

Do Different Tenses Have Different Effects on Working Memory?

Orhan Murat Kocak, Serhat Yüksel, Derya Canlı

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZET

Amaç: Eylemin içinde bulunduğu durumu ve zamanını anlamamızı sağlayan gramatik yapıya zaman kipi (tense) adı verilmektedir. Hemen bütün diller geniş bir çeşitlilik gösteren zaman kiplerine sahiptir ancak bu çeşitliliği sağlayan nöral mekanizmaların neler oldu-

ğu henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Dekleratif/prosedürel modele göre gramerin işlenmesi prosedürel sistemce yürütülürken anlam/leksikonun işlenmesi (semantik/lexicon) deklaratif sistemce olur (1). Eğer gramer prosedürel sistemce işleniyor ise bu sistemin bütün zaman kiplerini temsil edebilme becerisine sahip olması beklenir. Ancak, bugünkü bilgilerimizle, prosedürel sistemin bütün zaman kiplerini nasıl temsil edebildiğini açıklayamamaktayız. Literatürde prosedürel sistemin farklı hallerinin (eylemin ya da niyetin olması ya da olmaması gibi), deklaratif süreçlere farklı etkilerinin olduğu söylenilebilir (2,3). Zaman kipinin bir eylemin ya da bir fiilin durumunun tanımlaması olduğu düşünüldüğünde, ve her bir zaman kipinin prosedürel sistemin farklı durumlarınca temsil edilmesi gerektiği kabul edilirse, farklı zaman kiplerinin, prosedürel sistemdeki farklı durumların yansımaları olarak, deklaratif süreçlere farklı etki oluşturabileceği öne sürülebilir. Bu çalışmada da farklı zaman kiplerinin kısa süreli bellek performansı ve hatırlama süresi üzerine farklı etkiler oluşturup oluşturmadığı test edilmiştir.

Gereç ve Yöntem: İşleyen bellek süreçlerini göstermede sıkça kullanılan “n-back” paradigması modifiye edilerek, “yazardım”, “yazmıştım”, “yazacaktım” ve “yazıyordum” kelimeleri, bilgisayar ekranında rasgele bir şekilde ardışık olarak gelirken deneklerden gelen fiilin kendisinden bir önceki ya da iki önceki fiille aynı olup olmadığını belirtmesi istenmiştir. Paradigma uygulanırken deneklerin reaksiyon zamanları ve doğru sayıları her bir kip için ayrı ayrı kaydedilmiştir. İki oturum yapılmış ve önce 1-geri (1-back) ve sonraki oturumda 2-geri (2-back) ile gelen kelimeyi karşılaştırması istenmiştir.

Bulgular: “yazmıştım” kelimesinin hatırlanma süresi en kısa iken, “yazacaktım” kelimesinin hatırlama süresi en uzun olarak saptanmıştır.

Yorum: Prosedürel sistemin farklı kipleri temsil eden farklı durumları (state), işleyen bellek üzerine farklı etki gösteriyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Deklaratif/prosedürel model, zaman kipi, işleyen bellek, eylem etkisi, niyet etkisi.

ABSTRACT

Objective: The grammatical structure that provides information about the state and the time of an action is called a “tense”. In many languages, as in Turkish and English, number of tenses can exceed ten; however the neural mechanisms underlying this diversity have not been clarified well yet. The declarative/procedural model of Ullman supports the rule based processing, and according to the model, grammar is processed by the procedural system and semantic is processed by the declarative system (1). If grammar is processed by procedural system, it can be stated that different states of procedural system can provide the diversity of tenses. However, this statement has not been tested, yet. Studies have shown that the presence or absence of enactment or intention (2,3), which is theoretically represented by different states of the procedural system, was shown to have different effects on recognition latency of verbal material. Since tense is a structure which also describes the state of action or intention, different tenses can influence declarative processes differently like different effects of presence or absence of enactment or intention. It was aimed, in this study, to explore whether different tenses have different effects on the declarative processing.

Materials and Methods: “n-back” paradigm which is used frequently in order to show working-memory processes was modified. Because of suffixes are conjugated to verbs in Turkish, four words “yazardım”, “yazmıştım”, “yazacaktım” and “yazıyordum” ([aorist past “yazardım”= “I used to write it, I have/had done it sometimes certainly”], [pluperfect “yazmıştım”= “I had written it but I do not remember precisely when and how”], [future past “yazacaktım”= “I was writing, I did not write it yet but I was prepared to do”], [present past “yazıyordum”= “I was writing it”]) were displayed on the screen in random order. Subject was required to determine whether the word on the screen was same with 1-back or 2-back word. The correct responses and reaction latencies of the subjects were recorded. There are two sessions, the first is 1-back and the second is 2-back.

Results: It was shown that “pluperfect” had the shortest recall latency whereas “future past” had the longest of it.

Conclusion: Different tenses may be represented by different states of procedural system and these states can affect working-memory differentially.

Key Words: Declarative/procedural model, tense, working-memory, enactment effect, intention effect.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ullman MT. Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition* 2004;92:231-70.
2. Freeman JE, Ellis JA. The representation of delayed intentions: a prospective subject-performed task? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2003;29:976-92.
3. Steffens MC. Memory for goal-directed sequences of actions: is doing better than seeing? *Psychon Bull Rev* 2007;14:1194-8.

P-74

Akut Açlık, C Vitamini Yükleme ve Beslenmenin Beyin Dokusu C Vitamini Düzeylerine Etkisi

Effect of Acute Fasting, Vitamin C Supplementation and Food Intake on Brain Vitamin C Levels

Birsen Kaplan¹, Ferihan Çetin², Şehri Elbeg¹¹ Gazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye² Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, İzmir, Türkiye**ÖZET**

C vitamini beyin için yaşamsal önemi olan antioksidan bir moleküldür. C vitamininin en yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu nöroendokrin dokular, beyin ve adrenal bez gibi dokulardır (1). Merkezi sinir sistemi ve beyindeki fonksiyonları çok önemlidir (2). C vitamininin nörondan zengin merkezi sinir sistemi bölgelerinde milimolar konsantrasyonlarında bulunduğu saptanmıştır (3).

Amaç: Bu çalışmada 24 saat süre ile oluşturulan akut açlıkta, C vitamini yüklemeli veya yüklemesiz beslenmenin farklı beyin bölgelerinin C vitamini düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Toplam 60 adet kobayda (*Cavea aperea porcellus*) çalışılmıştır. Çalışma 6 grupta planlanmıştır. Gruplar; kontrol grubu (K), C vitamini yüklenen (tek doz, 500 mg/kg, ip) kontrol grubu (Cvit + K), 24 saat açlık grubu (A24), C vitamini yüklenen (tek doz, 500 mg/kg, ip) 24 saat açlık grubu (Cvit + A24), 24 saat açlığı takiben 24 saat beslenme grubu (A24 + B24), C vitamini yüklenen (tek doz, 500 mg/kg, ip) 24 saat açlığı takiben 24 saat beslenme (Cvit + A24 + B24) gruplarıdır. Beyin dokusu frontal lob, parietal lob, temporal lob, oksipital lob, mezensefalon, pons, bulbus, hipofiz, hipotalamus, serebellum, hippokampus ve amigdala ait C vitamini düzeyleri Roe ve Kuether'in metoduna göre çalışılmıştır (4).

Bulgular: Tablo 1 ve 2'de gösterilmektedir. Bulgular ortalama değer \pm SE olarak ifade edilmektedir. Gruplararası karşılaştırmalar $p \leq 0.05$ düzeyinde analiz edilmiştir.

Yorum: Beyin dokusunun farklı alanlarında farklı pekçok role sahip olan C vitamininin konsantrasyonu, akut açlık, C vitamini uygulaması ve beslenme durumlarındaki fonksiyonlarına bağlı olarak değişebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut açlık, vitamin C yüklemesi, beslenme, mezensefalon, frontal lob.

ABSTRACT

Vitamin C is a vital antioxidant molecule in the brain. The highest concentrations of vitamin C in the body are found in the brain and in neuroendocrine tissues such as adrenal (1). The functions of vitamin C in the CNS and brain are numerous (2). It is present in millimolar concentrations in neuron-rich areas (3).

Objective: In this experimental study, we planned to investigate the effect of acute fasting (24 h), with or without vitamin C supplementation and food intake on the vitamin C levels of different brain areas.

Materials and Methods: A total of sixty guinea pigs (*Cavea aperea porcellus*) were used in the study. Animals were divided into six groups, as follows. Control group (C), Control with vitamin C supplementation (single dose, 500 mg/kg, ip) group (VitC + C), acute fasting (24 h) group (F24), vitamin C supplemented (single dose, 500 mg/kg, ip) acute fasting (24 h) group (VitC + F24), food intake during 24 h after acute fasting (24 h) group (F24 + FI24), vitamin C supplemented (single dose, 500 mg/kg, ip) acute fasting (24 h) following food intake during 24 h group (VitC + F24 + FI24). The vitamin C levels of lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, lobus occipitalis, mesencephalon, pons, bulbus, hypophysis, hypothalamus, cerebellum, hippocampus, and amygdala were determined for each animal. Tissues vitamin C levels were assayed using a modification of the method of Roe and Kuether (4).

Results: Data are expressed as means \pm SEM (Table 1 and 2). In all comparisons, the level of significance was set at $p \leq 0.05$.

Conclusion: Vitamin C has many different functions in various brain areas. Brain vitamin C levels may change according to the role of vitamin C in the acute fasting, vitamin C supplementation and food intake.

Key Words: Acute fasting, vitamin C supplementation, food intake, mesencephalon, lobus frontalis.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: Much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2002;1569:1-9.
2. Lönnrot K, Metsä-Ketela T, Molnar G, Ahonen JP, Latvala M, Peltola J, et al. The effect of ascorbate and ubiquinone supplementation on plasma and CSF total antioxidant capacity. *Free Radic Biol Med* 1996;21:211-7.
3. Rice ME. Ascorbate regulation and its protective role in the brain. *Trends Neurosci* 2000;23:209-16.
4. Berger J, Shepard D, Morrow F, Taylor A. Relationship between dietary intake and tissue levels of reduced and total vitamin C in the nonobese guinea pig. *J Nutr* 1989;119:734-40.

Tablo 1. Beyin serebral korteks lobları C vitamini düzeyleri

Gruplar/Serebral korteks lobları	C vitamini düzeyleri (µM/g)			
	Frontal lob	Pariyetal lob	Temporal lob	Oksipital lob
K	2.59 ± 0.71	3.06 ± 0.13	3.04 ± 0.11	2.56 ± 0.11
Cvit + K	2.9 ± 0.09 ¹	3.34 ± 0.12	3.32 ± 0.21	3.02 ± 0.9 ¹
A24	2.72 ± 0.06	3.02 ± 0.12	3.33 ± 0.10	2.49 ± 0.15 ^{5,6}
Cvit + A24	3.08 ± 0.09 ^{1,2,3,4}	3.48 ± 0.08 ²	3.3 ± 0.09	3.02 ± 0.11 ¹
A24 + B24	2.48 ± 0.05 ⁵	2.83 ± 0.06 ^{5,6}	2.83 ± 0.06 ^{2,4,6}	2.52 ± 0.03 ^{2,4,6}
Cvit + A24 + B24	2.78 ± 0.07	3.32 ± 0.06 ^{1,3}	3.33 ± 0.06	2.8 ± 0.08

¹ K grubundan, ² A24 grubundan, ³ A24 + B24 grubundan, ⁴ Cvit + A24 + B24 grubundan, ⁵ Cvit + K grubundan, ⁶ Cvit + A24 grubundan anlamlı düzeyde farklılık gösteren gruplar.

Tablo 2. Mezensefalon, pons, bulbus, hipofiz, hipotalamus, serebellum, hipokampus ve amigdalya ait C vitamini düzeyleri

Gruplar	C vitamini düzeyleri (µM/g)							
	Mezensefalon	Pons	Bulbus	Hipofiz	Hipotalamus	Serebellum	Hipokampus	Amigdala
K	3.47 ± 0.45	3.0 ± 0.09	3.38 ± 0.12	15.8 ± 0.93	3.34 ± 0.4	3.03 ± 0.11	3.20 ± 0.07	1.96 ± 0.07
Cvit + K	2.63 ± 0.08 ^{1,4,6}	2.38 ± 0.16 ^{1,4}	3.7 ± 0.5 ^{3,4}	10.11 ± 1.2 ¹	3.32 ± 0.17 ²	4.37 ± 0.41 ¹	3.87 ± 0.18 ^{1,2}	2.14 ± 0.1
A24	3.06 ± 0.25 ^{4,5}	2.83 ± 0.07	2.86 ± 0.07 ¹	9.5 ± 0.67 ¹	4.47 ± 0.16 ¹	3.29 ± 0.09 ^{3,5}	3.30 ± 0.12	2.44 ± 0.09 ¹
Cvit + A24	3.27 ± 0.12	2.74 ± 0.09	3.05 ± 0.13 ¹	15.17 ± 0.73 ^{2,3,5}	2.66 ± 0.29 ²	3.66 ± 0.08 ^{1,2,3}	3.86 ± 0.15 ^{1,2}	2.57 ± 0.11 ^{1,5}
A24 + B24	2.4 ± 0.11 ^{1,2}	2.5 ± 0.1 ¹	2.83 ± 0.09 ¹	9.52 ± 0.36 ¹	3.08 ± 0.18 ²	2.69 ± 0.12 ⁵	2.97 ± 0.07 ^{2,5}	1.96 ± 0.12 ^{2,6}
Cvit + A24 + B24	3.5 ± 0.13	3.0 ± 0.17	2.83 ± 0.37 ¹	13.47 ± 1.56 ^{2,3}	2.87 ± 0.04 ²	3.52 ± 0.06 ^{1,3}	4.01 ± 0.08 ^{1,2,3}	2.62 ± 0.08 ^{1,3,5}

¹ K grubundan, ² A24 grubundan, ³ A24 + B24 grubundan, ⁴ Cvit + A24 + B24 grubundan, ⁵ Cvit + K grubundan, ⁶ Cvit + A24 grubundan anlamlı düzeyde farklılık gösteren gruplar.

Table 1. Vitamin C levels in the lobes of the cerebral cortex

Groups/lobes of the cerebral cortex	Vitamin C levels (µM/g)				
	Lobus frontalis	Lobus parietalis	Lobus temporalis	Lobus occipitalis	
C	2.59 ± 0.71	3.06 ± 0.13	3.04 ± 0.11	2.56 ± 0.11	
VitC + C	2.9 ± 0.09 ¹	3.34 ± 0.12	3.32 ± 0.21	3.02 ± 0.9 ¹	
F24	2.72 ± 0.06	3.02 ± 0.12	3.33 ± 0.10	2.49 ± 0.15 ^{2,4}	
VitC + F24	3.08 ± 0.09 ^{1,3,5,6}	3.48 ± 0.08 ³	3.3 ± 0.09	3.02 ± 0.11 ¹	
F24 + F24	2.48 ± 0.05 ²	2.83 ± 0.06 ^{2,4}	2.83 ± 0.06 ^{3,4,6}	2.52 ± 0.03 ^{2,4,6}	
VitC + F24 + F24	2.78 ± 0.07	3.32 ± 0.06 ^{1,5}	3.33 ± 0.06	2.8 ± 0.08	

^{1,2,3,4,5,6} indicate a significant differences from C, vitC + C, F24, vitC + F24, F24 + F24 and vitC + F24 + F24 (respectively).

Table 2. Vitamin C levels in the mesencephalon, pons, bulbus, hypophysis, hypothalamus, cerebellum, hippocampus and amygdala

Groups	Vitamin C levels (µM/g)							
	Mesencephalon	Pons	Bulbus	Hypophysis	Hypotalamus	Cerebellum	Hippocampus	Amygdala
C	3.47 ± 0.45	3.0 ± 0.09	3.38 ± 0.12	15.8 ± 0.93	3.34 ± 0.4	3.03 ± 0.11	3.20 ± 0.07	1.96 ± 0.07
VitC + C	2.63 ± 0.08 ^{1,4,6}	2.38 ± 0.16 ^{1,6}	3.7 ± 0.5 ^{5,6}	10.11 ± 1.2 ¹	3.32 ± 0.17 ³	4.37 ± 0.41 ¹	3.87 ± 0.18 ^{1,3}	2.14 ± 0.1
F24	3.06 ± 0.25 ^{2,6}	2.83 ± 0.07	2.86 ± 0.07 ¹	9.5 ± 0.67 ¹	4.47 ± 0.16 ¹	3.29 ± 0.09 ^{2,5}	3.30 ± 0.12	2.44 ± 0.09 ¹
VitC + F24	3.27 ± 0.12	2.74 ± 0.09	3.05 ± 0.13 ¹	15.17 ± 0.73 ^{2,3,5}	2.66 ± 0.29 ³	3.66 ± 0.08 ^{1,3,5}	3.86 ± 0.15 ^{1,3}	2.57 ± 0.11 ^{1,2}
F24 + F24	2.4 ± 0.11 ^{1,3}	2.5 ± 0.1 ¹	2.83 ± 0.09 ¹	9.52 ± 0.36 ¹	3.08 ± 0.18 ³	2.69 ± 0.12 ²	2.97 ± 0.07 ^{2,3}	1.96 ± 0.12 ^{3,4}
VitC + F24 + F24	3.5 ± 0.13	3.0 ± 0.17	2.83 ± 0.37 ¹	13.47 ± 1.56 ^{3,5}	2.87 ± 0.04 ³	3.52 ± 0.06 ^{1,5}	4.01 ± 0.08 ^{1,3,5}	2.62 ± 0.08 ^{1,2,5}

^{1,2,3,4,5,6} indicate a significant differences from C, vitC + C, F24, vitC + F24, F24 + F24 and vitC + F24 + F24 (respectively).

P-75

Bilgisayar Destekli Üç Boyutlu Görsel Materyalin Sinirbilimde Kullanımı: İnsan Periferik İşitme Sisteminin Yapısal ve İşlevsel Özelliklerinin Modellenmesi

Computer Aided Three Dimensional Visual Applications in Neuroscience: Modeling of Structural and Functional Properties of Human Peripheral Auditory System

Merve Uluğ, Vedat Evren, Ersin Koylu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Eğitim ve araştırmalarda üç boyutlu uygulamaların kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Tıp ve biyoloji gibi yaşam bilimleri ile ilgili birçok alanda da iki boyutlu resimler yerine üç boyutlu modeller kullanılmaya başlanmıştır. Duyusal sistemler, sinirbilim konuları arasında işlevsel mekanizmaların anlaşılması açısından en karmaşık olanlardır. İnsanda duyuşal sistemlerle ilişkili vücut parçalarının doğru biçimde modellenmesi ve ilgili mekanizmaların sanal ortamda hareketlendirilmesi ile sinirbilim eğitimine önemli bir katkı sağlanacaktır. Çalışmamızda duyuşal sistemlerden işitme sistemi seçilmiştir.

Amaç: Çalışmanın amacı, dış, orta ve iç kulaktaki yapıların bilgisayar ortamında simüle edilerek elde edilen materyalin eğitim ve ya araştırma amaçlı kullanılabilmesidir (1).

Gereç ve Yöntem: Atlas ve kitaplardaki mevcut görsel materyal ile maketlerden yararlanılarak kulaktaki yapılar bilgisayar ortamında yeniden çizildi. Çizim sırasında yapıların ölçü ve oranları korundu (2,3).

Bulgular: Çalışmanın bu aşamasında elde edilen üç boyutlu modellerin fotoğrafları posterimizde sunulacaktır.

Yorum: İnsan kulağındaki yapıların üç boyutlu modellenmesi tamamlandıktan sonra elde edilen sanal modellerin bilgisayar ortamında animasyonunu yapılacak ve işlevsel özellikler bu hareketli modeller ile gösterilecektir.

Anahtar Kelimeler: İşitme sistemi, üç boyutlu modelleme, simülasyon.

ABSTRACT

The usage of three-dimensional applications in education and research has been increasing in recent years. Three-dimensional models were started to employ instead of two-dimensional illustrations in many life sciences related areas such as medicine and biology. Sensory systems are the most complex ones among the neuroscience themes in terms of interpretation of their functional mechanisms. Accurate modeling of related anatomical parts and simulation of mechanisms of the sensory systems in human will provide an important contribution to the neuroscience education. Peripheral auditory system has been selected in our study.

Objective: The objective of the study is to simulate the external, middle and internal ear in computer to be used for educational and research purposes (1).

Materials and Methods: Existing visual material in atlas and books were screened and redrawn in computer. Measures and aspect ratios of the structures were preserved (2,3).

Results: Photographs of the three-dimensional models which obtained at this stage of the study will be presented in our poster.

Conclusion: Following the completion of three-dimensional modeling of the structures in human ear, we will focus on computer animation of the generated models and demonstration of functional characteristics with using the animated models.

Key Words: Auditory system, three dimensional modeling, simulation.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lammers L, Gooding L, Maya 4 Temel Başvuru Kitabı, ALFA, 2003.
2. Netter F. The Ciba Collection of Medical Illustrations. CIBA, 1995.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Thomas MJ. Principles of Neural Science. 4th ed. McGraw-Hill Medical, 2000.

P-76

DRD1 ve DRD2 Gen Promotorlarında Histon H4 Asetilasyonu Patterninin Belirlenmesi

Determination of Histone H4 Acetylation Patterns in Dopamine Receptor DRD1 and DRD2 Gene Promoters

Oğuz Gözen, Emre Yıldırım, Ersin Oğuz KoyluEge Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı ve
Ege Üniversitesi Beyin Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye**ÖZET**

Yaklaşık 20 yıldır, diğer bağımlılık yapıcı maddelerde olduğu gibi nikotin bağımlılığında da mezolimbik dopamin (DA) düzeylerindeki artışın anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (1). Mikrodiyaliz ve lezyon çalışmaları, nikotinin ödül ekilerinin ventral tegmental alan (VTA) dopamin nöronlarının uyarılması yoluyla nükleus akkumbens'de DA salınması üzerinden gerçekleştiğini kanıtlamaktadır (2). Şartlı yer tercihi (CPP), DAe bağımlı bir ödül öğrenmesi olup, nikotinin pekiştirici etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (3). Nikotini tercih eden hayvanlar nikotin ile eşleştirilen bölgede daha fazla zaman geçirirler ve bu süreçte bireysel farklılıklar gözlenir. Diğer madde bağımlılıklarında olduğu gibi nikotin bağımlılığında da kalıtsal bir yatkınlık olduğu gösterilmiştir (4). Mezolimbik ödül sistemleri üzerinde kanıtlanmış etkileri nedeniyle, nikotin bağımlılığında aday gen çalışmaları dopaminerjik nörotransmisyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Diğer yandan, nikotinin fare frontal korteksinde DNA metiltransferaz 1 ekspresyonunu değiştirerek glutamik asit dekarboksilaz 67 promotoru üzerinde epigenetik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (5). Epigenetik kontrolde önemli mekanizmalarından biri de histon asetilasyonudur.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, nikotinin dopamin reseptörleri DRD1 ve DRD2 üzerinde histon asetilasyonu etkisinin araştırılabilmesi için gerekli primerlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Buna yönelik olarak, CPP düzeneğinde nikotin tercihi gösteren sıçanlar seçilerek VTA, hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinden DNA izolasyonu yapıldı. DRD1 ve DRD2 genlerinin transkripsiyon başlama bölgesinden 2 Kb yukarı sekanslarının taranması için primer çiftleri tasarlandı. DNA sonikasyonu ile DNA fragmantasyonun istenen 500-750 bp arasında tutulabilmesi için gerekli optimizasyonlar yapıldı. Her 500 bp bölgede 150 ila 200 bp amplicon oluşturacak şekilde oluşturulan primerler soniye DNA fragmanları üzerinde çalışıldı.

Bulgular ve Yorum: Tasarlanan primerlerin istenen bölgeyi spesifik olarak amplifiye ettiği PCR reaksiyonları jelde yürütülerek gösterildi. Bu şekilde, primerlerin optimizasyonu gerçekleştirildi. Çalışmamızın bundan sonraki aşaması, tasarlanan primerlerle kromatin immünpresipitasyonu (ChIP) yöntemi kullanarak nikotinin Histon 3 ve Histon 4 asetilasyonu üzerindeki etkilerini göstermektir. Bu sa- yede, nikotinin olası epigenetik etkileri daha iyi açıklanmaya çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, DRD1, DRD2, histon H4, histon asetilasyonu, nikotin.

ABSTRACT

For nearly two decades, the increase in mesolimbic dopamine (DA) levels has been considered to play a key role in nicotine addiction, as in other drugs of abuse (1). Microdialysis and lesion studies confirm the mediation of DA release in the nucleus accumbens in the rewarding effect of nicotine through stimulation of ventral tegmental area (VTA) dopamine neurons (2). Conditioned Place Preference (CPP) is a dopamine mediated incentive learning paradigm that has been used to evaluate the reinforcing effects of nicotine (3). Animals that have a preference for nicotine spend more time in the nicotine paired chamber, and individual differences between the animals emerge during this test. Similar to other drugs of abuse, a genetic predisposition for nicotine addiction has been established (4). Studies to identify candidate genes for nicotine addiction have focused on dopaminergic neurotransmission because of the confirmed effects of nicotine on mesolimbic reward systems. However, nicotine also decreases DNA methyltransferase 1 expression and glutamic acid decarboxylase 67 promoter methylation in mouse frontal cortex (5). Furthermore, histone acetylation is an important mechanism in epigenetic control.

Objective: The aim of this study is to evaluate the effects of nicotine on dopamine receptor DRD1 and DRD2 histone acetylation.

Materials and Methods: For this purpose rats that show CPP to nicotine have been selected and VTA, hippocampus and prefrontal cortex regions of the brain were dissected for DNA isolation. Five primer pair sets for each DRD1 and DRD2 were designed to scan 2 kb upstream of transcription start site. DNA fragmentation with sonication was optimized for a size between 500 to 750 bp. Each primer pair was designed to have an amplicon of 150 to 200 bp. Primers were tested on the sonicated DNA samples and the conditions were optimized.

Results and Conclusion: PCR reactions produced a single band when separated on an agarose gel. The next stage of our study is to evaluate the effects of nicotine on Histone 3 and Histone 4 acetylations by using chromatin immunoprecipitation with designed primers. Through these studies, we aim to better understand the epigenetic effects of nicotine.

Key Words: Epigenetics, DRD1, DRD2, histone H4, histone acetylation, nicotine.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996;382:255-7.
2. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: A preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res* 2004;6:899-12.
3. Le Foll B, Goldberg SR. Nicotine induces conditioned place preferences over a large range of doses in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:481-92.
4. Li MD. The genetics of smoking related behavior: A brief review. *Am J Med Sci* 2003;326:168-73.
5. Satta R, Maloku E, Zhubi A, Pibiri F, Hajos M, Costa E, et al. Nicotine decreases DNA methyltransferase 1 expression and glutamic acid decarboxylase 67 promoter methylation in GABAergic interneurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 16356-61.

P-77

Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda U-92032'nin Diken Dalga Deşarjları Üzerindeki Etkisi

The Effect of U92032 on Genetically Absence Epileptic Rats

Halil Eren Sakallı, Hasan Raci Yananlı, Rezzan Gülhan Aker, Filiz Onat

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Absans epilepsisi EEG'de diken dalga deşarjlarının (DDD) eşlik ettiği, kısa süreli bilinç kaybıyla seyreden nonkonvülsif jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Absans epilepsisi nöbetlerinin tipik EEG bulgusu olan diken dalga aktivitesinde, eksitator uyarı kortekste başlatılır ve talamus bu uyarıyı organize eder (1). DDD'lerin oluşmasında düşük eşikli kalsiyum akımlarının talamokortikal nöronların ateşlemesini etkilemesinin rol oynadığı düşünülmektedir (2). Strazburg Kaynaklı Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar (GAERS) insan absans epilepsisinin klinik ve farmakolojik özelliklerini paylaşan, iyi tanımlanmış bir hayvan absans epilepsisi modelidir (3). Bu çalışmanın amacı yeni bir Ca²⁺ kanal blokleri olan U-92032'nin GAERS'lerdeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Deneylerde 5-12 aylık GAERS'ler kullanıldı. Deneklerin kafataslarında bilateral frontal ve parietal korteksin üzerindeki ekstradural yüzeye kayıt ve toprak elektrodu olarak paslanmaz çelik vidalar yerleştirildi. Elektrodlar izole edilmiş kablolarla EEG kaydının yapılacağı mikrokonnektöre bağlandı. Cerrahiden bir hafta sonra deneklere sistemik olarak DMSO içinde çözölmüş U92032, DMSO ve salin uygulandı. Sistemik uygulamadan 1 saat önce başlayarak 7 saat süreyle kesintisiz EEG kaydı alındı ve DDD'ler toplam süre, sayı ve ortalama sürelerine göre 20 dakikalık zaman dilimleri içinde değerlendirildi.

Bulgular: Salin ve DMSO enjeksiyonlarından sonra DDD'lerde toplam süre, sayı ve ortalama süre açısından bir değişiklik görülmemiştir. Toplam DDD süresi, 0.25 mg/kg-1, 1 mg/kg-1 ve 5 mg/kg-1 i.p. U-92032 enjeksiyonlarından sonra anlamlı olarak azalmıştır. 0.25 mg/kg-1 U-92032 DDD sayısında ve ortalama süresinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmezken, 1 ve 5 mg/kg-1 U-92032 enjeksiyonları, DDD sayısı ve ortalama süresini bazal değerlere göre anlamlı olarak azaltmıştır.

Yorum: GAERS'lere sistemik U-92032 uygulanmasından sonra DDD sayısı ve süresinin doza bağımlı olarak azalması, U-92032'nin antiabsans bir ajan olma potansiyelini gösterir.

Anahtar Kelimeler: Absans epilepsisi, diken dalga deşarjları, GAERS, kalsiyum kanal blokleri.

ABSTRACT

Objective: Absence epilepsy is characterized by generalized non-convulsive seizures with loss of consciousness and spike-and-wave discharges (SWDs) in the EEG. In the spike-wave discharges of absence epilepsy, cortex leads the excitatory stimulus and thalamus organizes this (1). Low-threshold Ca²⁺ potentials have been suggested to underlie the firing of thalamocortical neurons during SWDs in absence epilepsy (2). Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) is a well defined animal model of absence epilepsy sharing pharmacologic and many clinical characteristics of absence epilepsy in humans (3). The aim of this study was to investigate the effect of U-92032, which is a novel Ca²⁺ channel blocker, in GAERS.

Materials and Methods: Experiments were carried out GAERS animals, aged 5-12 months. U-92032 was injected systemically (0.25, 1, 5 mg/kg; intraperitoneally) to GAERS. Electrical activity of cortex was recorded before and after each injection. The EEG in the non-epileptic Wistar control and GAERS groups were recorded continuously for 1 hour before and 5 hours after i.p. U-92032 injections. The cumulative total duration of SWDs, the number of SWD complexes, the mean duration of SWD complexes were analyzed over 20-min periods.

Results: In GAERS, no changes in cumulative duration, number and mean duration of SWD were detected after saline injection. The cumulative duration of SWD significantly decreased after 0.25 mg/kg-1, 1 mg/kg-1 and 5 mg/kg-1 i.p. U-92032 injections. 0.25 mg/kg-1 U-92032 did not produce any significant change in the number of SWD and mean duration of SWD in any time period, but 1 and 5 mg/kg-1 U-92032 injection caused a significant decrease in the number of SWD compared to the baseline values. 1 and 5 mg/kg-1 U-92032 injection also caused a significant decrease in the mean duration of SWD compared to the baseline values.

Conclusion: A dose-dependent decrease in duration and number of SWDs with systemic administration of U-92032 in GAERS shows that U-92032 is of value as an antiabsence agent.

Key Words: Absence epilepsy, spike wave discharges, GAERS, calcium channel blocker.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 2002;22:1480-95.
2. Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:542-9.
3. Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg - A review. *J Neural Trans* 1992;(Suppl) 35:37-69.

P-78

Migrende Tükürük Ürik Asit ve Malondialdehid Düzeyleri

Salivary Uric Acid and Malondialdehyde Levels in Migraine

Güler Buğdaycı¹, Burcu Altunrende², Serpil Yıldız², Özden Arısoy³, Erdiñç Serin¹

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

³ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Santral sinir sisteminin akut ve kronik hastalıklarının bir kısmında altta yatan bozukluk oksidanantioksidan dengenin bozulmasıdır (1). Migren patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2,3). Bu çalışmanın amacı migrenli olan kadınların tükürüklerinde lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesinin en önemli belirteci olan malondialdehidi (MDA) ölçmektir. Aynı zamanda total antioksidan kapasitenin tükürükteki en önemli göstergesi (%70) olan tükürük ürik asit ölçülmüştür.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya yaşları 17-56 arasında değişen 49 migrenli kadın hasta luteal dönemde alındı (ortalama \pm standart sapma: 37.69 ± 11.11 yaş). Kontrol grubu olarak ise yaşları 19-54 arasında değişen 57 sağlıklı gönüllü kadın alındı (ortalama \pm standart sapma: 38.51 ± 10.50 yaş). Tükürük MDA düzeyleri, 2-tiobarbitürik asit ile ölçüldü. Tükürük ürik asit düzeyleri, kinetik ürikaz metodu ile ölçüldü.

Bulgular: Migrenli grupta tükürük MDA düzeyleri kontrolden önemli oranda düşük bulundu (1.77 ± 0.38 nmol/mL karşı 2.06 ± 0.53 nmol/mL, $p= 0.003$). Migrenli grupta tükürük ürik asit düzeylerinin yüksek olduğu gösterildi (3.15 ± 0.76 mg/dL karşı 2.94 ± 0.56 mg/dL, $p= 0.032$).

Yorum: Bizim sonuçlarımız, lipid peroksidasyonunun bozulması ile antioksidan mekanizmanın aktive olduğu görüşünü desteklemektedir. Migrenli hastaların tükürüklerinde MDA azalması ve ürik asit yükselmesi bir belirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir. Konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Migren, tükürük, antioksidan durum, oksidatif stres.

ABSTRACT

Objective: The alterations in the oxidant-antioxidant balance may underlie a number of acute and chronic diseases of the central nervous system (1). It is believed that oxidative stress plays a role in the pathogenesis of migraine (2,3). The objective of this study

was to assess the lipid peroxidation with malondialdehyde (MDA) which is a major indicator, in the saliva of women patients with migraine. We determined salivary uric acid levels at the same time, because salivary uric acid is the major component of the total antioxidant system, constituting 70% of total antioxidant capacity.

Patients and Methods: The study group consisted of 49 female patients (during luteal phase) at the age of 17-56 years (mean \pm standard deviation: 37.69 ± 11.11 years), suffering from migraine. The control group included 57 healthy volunteer females, aged 19-54 years (mean age 38.51 ± 10.50 years). The salivary MDA levels were determined with 2-thiobarbituric acid. Salivary uric acids levels were measured with kinetic uricase method.

Results: In the migraine group, The MDA levels were significantly lower than those of the control subjects (1.77 ± 0.38 nmol/mL vs 2.06 ± 0.53 nmol/mL, $p= 0.003$). Salivary uric acid levels in the migraine group were higher than the control subjects (3.15 ± 0.76 mg/dL vs 2.94 ± 0.56 mg/dL, $p= 0.032$).

Conclusion: Our results support the idea that the antioxidant mechanism is activated when the lipid peroxidation processes is disturbed. The decreased level of MDA and increased level of uric acid in saliva of patients with migraine could be used as an indicator. Further studies are necessary.

Key Words: Migraine, salivary, antioxidant status, oxidative stres.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bockowski L, Sobaniec W, Kulak W, Smigielska-Kuzia J. Serum and intraerythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxides in children with migraine. *Pharmacol Rep* 2008;60:542-8.
2. Tuncel D, Tolun FI, Gokce M, Imrek S, Ekerbiçer H. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res* 2008;126:92-7.
3. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C, Marini C, Carolei A. Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation by-products in migraine. *Cephalalgia* 2003;23:39-42.

P-79

Uzun-Sürelili Egzersiz Yapmış Antrene Sıçan ve Antrene Olmayan Sıçan Hipokampusunda Tüketici Egzersizden Sonra Oluşan İnterlökin-6 İmmünreaktivitesi

Interleukin-6 Immunoreactivity of Hippocampus After Exhausted Exercise in Long-Term Trained and Non-Trained Rats

Eser Çağlayan Gökteş¹, Lamia Pınar², Elçin Taylan², Deniz Erdoğan¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: İmmün sistem çeşitli psikolojik ve fizyolojik stres doğurucu faktörlerden etkilenir. Fiziksel aktivite de bunlardan biridir (1). Şiddetli egzersiz, TNF- α , interlökin (IL)-1 β ve IL-6 gibi proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinlerin artışı indükler (2). IL-6 iskelet kasında egzersize cevap olarak, diğer sitokinlerden çok daha fazla üretilir ve miktarı egzersizin şiddet ve uzunluğuna bağlıdır (3). Bu sitokinler ayrıca immün sistem-beyin iletişimini sağlayan anahtar düzenleyicilerdir. Akut ve kronik stres doğurucu faktörler beyin bazı bölgelerinde, hipokampus de dahil proinflatuvar sitokinlerin üretilmesine neden olmaktadır (4).

Çalışmamızda tüketici egzersizin; sıçan hipokampusunda oluşturduğu IL-6 immünreaktivitesindeki farklılıkları, uzun-sürelili egzersiz yaptırılan, akut-egzersiz yaptırılan ve egzersiz yaptırılmayan sıçan guruplarında, immünhistokimyasal olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem: Uzun-sürelili egzersiz grubu (n= 8);15 m/dakika hızla, günde 30 dakika süreyle ve 12 hafta boyunca, haftada 5 gün olmak koşuluyla treadmill'de egzersiz yaptı. Son egzersizden 1 gün sonra bu guruba tüketici koşu uygulandı. Tükemelerinin hemen ardından sıçanlar feda edilerek, IL-6 antikorlarını incelemek üzere beyinleri alındı. Antrene olmayan gruba (n= 8) da tüketici koşu yaptırıldı ve koşunun hemen ardından aynı amaçla bu gruptaki sıçanlar da feda edilerek beyinleri alındı. Kontrol grubuna (n= 8) herhangi bir egzersiz uygulanmadı, hipokampuslarındaki IL-6 aktivitesine bakılarak, diğer gruplarla karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol gurubunda hipokampal alanda çok az ya da negatif IL-6 immünreaktivitesi bulundu. Antrene olmayan (akut) gurubun hipokampal IL-6 immünreaktivitesi, orta ve yüksek derecelerde bulundu. Halbuki uzun-sürelili egzersiz yapan (antrene) sıçanların hipokampusunda IL-6 immünreaktivitesi, zayıf ile orta düzeylerde olarak saptandı.

Yorum: Tüketici egzersiz (güçlü bir stres faktörü olarak), hem uzun-süreli egzersiz yaptırılan (antrene) hem de akut egzersiz yaptırılan (antrene olmayan) sıçanların beyinlerinde IL-6 immünreaktivitesine neden olmaktadır. Fakat hippokampus'de oluşan bu strese bağlı hasar, kronik egzersiz yapan grupta, akut koşu yaptırılan gruba göre daha düşük düzeydedir.

Anahtar Kelimeler: Tüketici egzersiz, hippokampus, sitokinler, Interlökin-6.

ABSTRACT

Objective: Immune system is influenced by various type psychological and physiological stressors including physical activity (1). Strenuous exercise induces an increase in the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, TNF α and IL-1 β and IL-6 (2). IL-6, more than any other cytokine, is produced in large amounts in response to exercise in the skeletal muscle and is tightly related with both the duration and the intensity of the exercise (3). These cytokines are also key mediators of immune-to-brain communication. Acute and chronic stressors can impact pro-inflammatory cytokine production in some of the brain areas including hippocampus (4).

We detected the differences between the amount of IL-6 reactivity of the hippocampus after an exhausted running, in long-term exercised, acute exercised and non-exercised rats, immunohistochemically (5).

Materials and Methods: Long-term exercised group (n= 8) exercised on a treadmill, in 15m/min speed, for 30 min a day, 5 days a week during 12 weeks. The day after the last session, they were forced to exhausted run. Immediately after exhaustion, they were sacrificed and their brains were taken for to detect the amount of the IL-6 antibodies. The non-trained rats (n= 8) were forced to exhausted run, and after exhaustion they were sacrificed too for taking their brain out for IL-6 antibody detection. A control group (n= 8) of non-exercised rats also used for hippocampal IL-6 immunoreactivity to compare this two-exercised group

Results: There was very little or negative IL-6 immunoreactivity in the hippocampal slices of controls. There was from mild-to-severe IL-6 immunoreactivity in the slices of non-trained rats' hippocampus comparing to long-term trained rats and controls. However hippocampal slices of long-term trained rats showed a weak-to-mild IL-6 immunoreactivity.

Conclusion: Exhausted exercise (as a strong stress factor) promoted cytokine IL-6 immunoreactivity in both the long-term exercised group's and acute exercised group's brain slices, but the destruction effect of this stress to the hippocampus was mild in chronic exercised group than the rats which run for the first time.

Key Words: Exhausted exercise, hippocampus, chymokines, interleukin-6.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jonsdottir IH. *Special Feature for the Olympics: Effects of Exercise on the Immune system. Immunology and Cell Biology* 2000;78:562-70.
2. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. *Pro-and antiinflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. The Journal of Physiology* 1999;1:287-91.
3. Pedersen BK. *Special feature for the Olympics: Effects of exercise on the immune system: Exercise and cytokines. Immunol Cell Biol* 2000;78-5:532-5
4. Watkins LR, Nguyen KT, Lee JE, Maier SF. *Dynamic Regulation of Proinflammatory Cytokines. Cytokines Stress and Depression, edited by Dantzer, et al. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999. Chapter 10.*
5. Tanaka K, Nagata E, Ito D, Dembo T, Fukuuchi Y. *Cerebral neurons express IL-6 after transient forebrain ischemia in gerbils. Neurosci Lett* 1999;262:117-20.

- A**
 Abad C 12
 Abolfathi PP 158
 Acarlar B 225
 Acer N 142
 Ademoğlu A 55
 Aebischer P 151
 Ahishali B 240
 Akan M 171
 Akbulut G 152
 Akbulut H 152
 Akçalı A 189
 Akdeniz KG 173
 Aker R 145, 147, 167, 174, 220, 235
 Aker RG 265, 274
 Akgün E 133
 Akıllı M 173
 Akın A 53
 Akın D 174
 Akman Ö 167, 235
 Akman Ş 24
 Aksan Kurnaz I 93, 194, 195, 214, 259
 Aksoy E 228, 229, 243
 Aktan TM 243
 Aktürk E 241
 Allahverdiyev O 192
 Altıntaş A 57
 Altunrende B 248, 275
 Ankaralı HC 236
 Ankaralı S 236
 Arıcan N 240
 Arıcan S 223
 Arifoğlu Y 184
 Arısoy Ö 275
 Artış AS 222
 Atabay KD 135
 Atalay EÖ 183
 Ateş N 167, 235
 Atış ES 153, 155
 Avcı B 162
 Avcı R 162
 Avcu P 223
 Ay H 221
 Aydın A 41
 Aypar Ü 140
 Aysev A 204
 Ayşit N 146, 214
- B**
 Bak TH 5
 Bakuridze K 247
 Bal R 78
 Balaban D 225
 Balcıoğlu A 34, 70
 Balkan B 266
 Barrueco L 230
 Başak AN 131, 219
 Başak N 199
 Battaloğlu E 128
 Batum K 246
 Bayraktaroğlu Z 166, 216, 231, 234
 Bayram A 216
 Belen S 142
 Bensusan K 223
 Bentivoglio M 4
 Beydağı H 172, 232
 Bilge T 171
 Bilgiç B 107, 216, 240
 Binboğa E 153, 155, 156
 Björklund T 151
 Bolam PJ 6
 Boskey A 188
 Boyacılar Ö 170
 Boz PB 198, 200
 Bozkurt SU 133
 Bozkurt Uyar S 135
 Börklü T 222
 Brown MTC 6
 Buğdaycı G 275
 Bulur S 236
- C**
 Can A 148
 Canan S 178
 Canbeyli R 223, 225
 Canlı D 267
 Cawley N 190
 Cebeci B 166
 Cengiz N 206, 207
 Clark B 99
 Clark BC 20
 Coşkun H 250
 Coştur Bıyıkısız P 252
 Cüce G 228, 229, 243
- Ç**
 Çadılayan B 195, 259
 Çamurdanoğlu M 142
 Çankaya MN 142
 Çankayalı İ 170
 Çapkan S 196
 Çapkın M 156
 Çarçak N 265
 Çavdar S 220
 Çavuşoğlu İ 159
 Çelebi H 237
 Çelik T 46
 Çetin F 152, 244, 269
 Çevik MÖ 95
 Çınar N 246
- D**
 Dağcı T 211, 212
 Dalçık C 252
 Dalçık H 252
 Dalkara T 119, 144, 148
 Daniş Ö 145
 Dedeadıaç A 195, 259
 Demir Ö 194, 214
 Demir S 145, 236
 Demiralp T 166, 167, 168, 231, 232, 234
 Demirci S 80
 Demirtaş Tatlıdede A 77
 Dıramalı M 184
 Doğan YH 170
 Doğru EJ 185
 Doğruer D 248
 Doğrukol Ak D 251
 Doğrul A 140, 258
 Dolu N 222, 255
 Dong H 12
 Duman S 243
 Dursun E 208, 209, 210, 262
 Dursun İ 185
 Düzenli S 247, 248
- E**
 Eichele G 256
 Eichenbaum H 139
 Eker E 209, 210
 Ekizoğlu O 240
 Elbeg Ş 244, 269
 Elibol B 72, 185
 Elmas İ 240
 Emre M 210
 Enginar N 192, 213

- Er N 98
 Erbaş O 170, 266
 Erceylan S 248
 Erdal ME 232
 Erdem ŞR 241
 Erdoğan AT 217
 Erdoğan B 216, 234
 Erdoğan D 276
 Erdoğan E 206, 207
 Erdoğan H 255
 Erdoğan M 186
 Eren V 212
 Ergen M 232
 Ergenoğlu T 172, 189, 217, 232
 Ergün R 238
 Ermutlu N 66
 Erol K 117
 Ertan T 209, 210
 Eruslu DE 219
 Eser O 215
 Esteban I 230
 Eşkazan E 147
 Evren V 226, 266, 272
 Eyigör Ö 159, 264
- F**
 Fazlıoğulları Z 227
 Fırat T 193
 Fujitani M 195
- G**
 Garip Ş 188
 Genç E 254
 Genç Ş 87
 Gençer E 225
 Gepdiremen A 247
 Gezen Ak D 208, 209, 210, 262
 Gezici AR 238
 Gideroğlu K 37, 193
 Gomariz RP 12
 Gonca S 252
 González P 230
 Gök Ş 63
 Gökçay D 52
 Gökçe FM 236
 Göksel S 263
 Göktalay G 48
- Göktaş EÇ 276
 Gören MZ 61
 Gözen O 230, 273
 Guillery RW 3
 Güçlü B 260
 Güdük M 135
 Gül H 258
 Gülcebi M 174
 Gülcebi İdrizoğlu M 220
 Gülcebi M 145
 Güler F 241
 Günay İ 13
 Gündüz B 18, 238
 Gündüz Ö 141
 Günel A 145
 Güneş Nalçacı E 186, 204
 Güney Ş 152
 Gürses C 240
 Gürsoy Özdemir Y 89, 144, 148
 Gürvit H 102, 209, 210
 Güzel Aİ 198, 200
- H-J**
 Hatipoğlu İ 192
 Henny P 6
 İnan O 257
 İnan ÜU 162
 Ioannides AA 17
 İşçi Ö 142
 Işıkoğlu ES 156
 İyilikçi O 223, 225
 Jaeckle K 256
- K**
 Kaderli B 162
 Kafadar H 253
 Kahya MC 153, 155, 156
 Kalaycı R 240
 Kalkan S 228, 229
 Kalkan SS 243
 Kaplan B 244, 269
 Kaplan DR 195
 Kaplan E 248
 Kara CO 183
 Karabay Korkmaz A 91
 Karabulut AK 227
 Karakaş A 238
 Karamürsel S 65
- Karamürsel Y 213
 Karan E 225
 Karataş Kurşun H 144
 Karhu J 74
 Karson A 235
 Karşıdağ S 246
 Kaşıkçı İ 166, 168
 Kaval Oğuz E 206, 207
 Kaya A 109
 Kaya M 240
 Kayalioğlu G 211, 263
 Kayıran S 68
 Kemikler G 240
 Keser A 211, 226, 263, 266
 Keskin Ergen Y 232
 Keskin İ 243
 Ketenci S 174, 220
 Kılıç E 15
 Kılıç T 131, 133, 135
 Kırış D 254
 Kırık D 151
 Kırmızıbekmez H 141
 Kırpıko O 215
 Kocatürk Sel S 198, 200, 219
 Koç F 198, 199, 200, 219
 Koçak OM 160
 Koçak OM 267
 Kodsak Ş 241
 Kokkinos V 17
 Komorowski R 139
 Korkmaz OT 175
 Korkmaz OT 251
 Kortunay S 183
 Kosif R 184
 Kostopoulos GK 17
 Koupparis A 17
 Koylu E 272
 Koylu EO 230, 273
 Kozak O 140
 Köseleler A 183
 Kurne A 59
 Kurt E 140
 Kurt P 165
 Kurtkaya Ö 135
 Kutlu N 173
 Küçük A 255
 Küçük M 240

Küçükbayrak ZS 236

Kükner A 193

L

Lacey CJ 6

Leceta J 12

Lee A 12

Liu S 12

Loh PY 190

Lohmann E 71

Lopez R 12

M

Magill PJ 6

Maharramov A 150

Mallet N 35

Maraşlıgil B 172, 217, 232

Marini JC 190

Mengi M 163, 164

Minbay FZ 159, 264

Mola G 170, 266

Moral AR 170

Moss J 6

Mutlutürk A 223

N

Nalçacı E 186, 204

Nazıroğlu M 82

Newton BW 8

Neyal M 189

Nurten A 213

O

Ogan A 145

Oğuz M 165

Okatan M 139

Olçum M 230

Onaran O 109

Onat F 85, 145, 147, 167, 174, 220,
235, 265, 274

Orhan N 240

Owens C 139

Ö

Ölmez T 166, 216

Önal A 211, 263

Öncü EM 175

Öner S 225

Özdemir C 241

Özdemir O 265

Özden İ 254

Özen OA 215

Özkan A 133, 135

Özkan K 131

Özkara Ç 234

Öztürk G 143, 146, 206, 207, 214

P-R

Pamir MN 133

Pamir N 135

Parlar A 263

Paulus PB 21

Peker GÖ 226, 266

Pınar L 276

Pitkänen A 11, 84

Psarropoulou C 22

Puralı N 257

Ravizza T 174

S

Sağınc G 194

Sağınç P 163, 164

Sakallı E 147, 265

Sakallı HE 274

Sara Y 111

Sarica Y 27, 219

Sarıyar B 195

Savcı V 44

Selimbeyoğlu A 168, 234

Serdaroğlu Oflazer P 100

Serin E 275

Sertel S 184

Severcan F 188, 201

Seyhan N 202, 203

Shcherbatyy V 256

Sırav B 202, 203

Sızlan A 140

Smith K 195

Songur A 215

Sorias S 29

Sowman PF 153

Stanford IM 33

Stavrinou M 17

Sungur MA 217

Süer C 222

Szulc J 151

Ş

Şahin A 140, 204

Şahin D 188, 201

Şahin E 189

Şahin G 151

Şahin Ş 246

Şahiner M 147

Şahiner T 105

Şahintürk V 175

Şaylan A 243

Şendemir Ürkmez A 153, 155, 156,
158

Şener Ö 75

Şengör NS 196

T

Tahtacı M 237

Tan YV 12

Tanör ÖÖ 96

Taştekin Y 241

Tataroğlu C 123

Taylan E 276

Temeltaş G 212

Temuçin ÇM 125

Terzi H 193

Tezcan K 147, 265

Tiftikcioğlu YÖ 42

Toktaş ZO 133

Topaloğlu H 130

Topuz B 183

Torun D 260

Tosun F 159

Töre F 251

Tuğ E 248

Tuğlu İ 212

Tuna E 166

Tunç Özcan E 223

Tunçel M 175

Tunçel N 175, 251

Turamanlar O 215

Turman B 9

Tümay M 217

Türker Görgülü S 201

Türker KS 126, 153, 155, 156, 158

U

Uğur Ö 109

Ulak G 115

Ulaş N 193
Ulaş ÜH 258
Uluğ M 266, 272
Ulupınar E 113, 221
Ulusoy A 151
Ulusoy M 227
Uslu A 231
Uysal H 121
Uysal İİ 228, 229, 243
Uzan M 234
Uzbay İT 50
Uzbay T 185

Ü

Ünal G 177
Ünsal Ç 195
Ünver Doğan N 227, 228, 229, 243
Üstsoy E 230
Ütsek D 240

V-W

Vezzani A 174
Vural A 144, 148
Waschek JA 12
Woronowicz A 190

Y-Z

Yalçın GÇ 173
Yananlı HR 274
Yanarates Ö 140
Yanık T 190
Yavuz H 256
Yavuz ŞU 153, 155, 156, 158
Yaylaoğlu MB 256
Yemişçi M 148
Yener G 165
Yenidünya Yardım E 143, 146
Yeşilada E 141
Yeşilyurt Ö 258
Yıldırım A 254
Yıldırım E 230, 266, 273

Yıldırım E 231
Yıldırım V 140
Yıldız F 252
Yıldız G 171
Yıldız M 260
Yıldız N 237, 248
Yıldız O 258
Yıldız S 237, 248, 275
Yılmaz D 178
Yılmaz H 173
Yılmaz A 173
Yılmaz MT 227
Yılmaz Ö 168, 234
Yılmaz ÖA 170, 226
Yılmaz S 208, 209, 210, 262
Yurdakoş E 163, 164
Yüksel F 39
Yüksel S 160, 267
Zengin A 213
Zeren T 173