



## SEMPOZYUMLAR / SYMPOSIUMS

## Eritropoietinin ve VEGF'nin Beyin Hasarı Tedavisi ve Plastisitesine Olan Etkileri

### The Effects of Erythropoietin and VEGF on Brain Injury and Plasticity

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 2010;16(Ek 1):37**

#### ÖZET

Son yıllarda gen teknolojisi ve moleküler biyolojik tekniklerin gelişimine paralel olarak, beyin felci gibi nörodejenaratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek birçok yeni molekül tanımlanmıştır. Bu moleküllerin nöroprotektif etkileri in vitro ve in vivo nörodejenereasyon modellerinde gösterilebilmelerine rağmen aynı etki klinik çalışmalardan elde edilememiştir. Bu sonuçlar deneysel çalışmaların planlanmalarının tekrar gözden geçirilip, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ihtiyacını ortaya koymuştur. Bunlar; (1) beyin endojen olarak kendisini korumak ve onarmak için ürettiği moleküllerin, tedavi amacıyla kullanılmasına öncelik verilmesi, (2) bu moleküllerin etki mekanizmalarının deneysel modellerde ayrıntılı olarak çalışılması, (3) beyin felci sonrası morfolojik ölçümlerin yanı sıra fonksiyonel olarak düzelleme analizlerinin de yapılması ve (4) beyin felcinin akut fazında etkili olan ilaç denemelerinin yanında subakut ve kronik fazda da etkili olabilecek tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi şeklinde özetlenebilir. Bu konuşmada eritropoietinin ve VEGF'nin nöroprotektif (Kilic et al 2005a;b; 2006a;b) ve onarıcı (Kilic et al 2010; ongoing studies) etkileri üzerine yapmış olduğumuz çalışmalar özetlenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Eritropoetin, VEGF, beyin felci, sinyal iletim, apoptoz, sinaptik reorganizasyon.

#### ABSTRACT

A large number of neuroprotective molecules have been identified in the recent years. Several of them shown to be efficacious in cell culture and animals were tested in humans in cost-expensive trials. Unfortunately none of these studies have been able to demonstrate efficacy under clinical conditions in patients. In order to establish treatments that are of benefit not only in animals but also in humans, new strategies are clearly needed, comprising (i) new factors mimicking intrinsic mechanisms that the brain itself makes use of, (ii) their mechanism of action, (iii) better, functionally relevant readouts of brain recovery and plasticity and (iv) effective strategies in the acute and also post-acute stroke phase. In this presentation our recent studies about neuroprotective- (Kilic et al 2005a;b; 2006a;b) and restorative- effects of EPO and VEGF (Kilic et al 2010; ongoing studies) will be reviewed.

**Key Words:** Erythropoietin, VEGF, stroke, signal transduction, apoptosis, synaptic reorganization.

# İskemi/Reperfüzyon Sırasında Mikrodolaşımın Beyinde ve Retinada Görüntülenmesi

## The Imaging of Microcirculation in Brain and Retina During Ischemia/Reperfusion

Müge Yemişçi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Ankara, Türkiye  
Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):38-39**

### ÖZET

Beyinde iskemi/reperfüzyon sonrasında mikrodolaşım-da yoğun olarak oluşan oksijen/nitrojen radikalleri enfarkt hacminin büyümesine neden olur. Histolojik kesitlerde, iskemi ile mikrodamarların üzerinde yer alan perisitlerin kasıldığını ve eritrositleri mikrodolaşımda hapsettiklerini ve bunun da dokunun tekrar kanlanmasını engellediğini gözlemledik. Oksijen/nitrojen radikalleri toksisitesini baskılayan farmakolojik ajanların bu kasılmaları anlamlı olarak azalttığını saptadık.

Bu bulguları in situ olarak araştırmak amacıyla anestezi altındaki farelerde pariyetotemporal korteks üzerinde dura intakt olacak şekilde kraniyal pencere açarak ve arteryel yoldan FITC-dextran-70S vererek intravital floresan mikroskopi ve aydınlık saha görüntüleri aldık. İskemi/reperfüzyon boyunca mikrodolaşımı gözlemledik.

Ayrıca izole fare retinalarında mikrodamarların iskemiye taklit eden oksijen-glukoz deprivasyonuna ve peroksinitrite yanıtlarını direkt olarak her 10-20 sn'de bir in vitro görüntüleyerek inceledik. Benzer şekilde reperfüzyonu taklit eden durum ve oksijen radikalleri toksisitesini baskılayan farmakolojik ajanların bu kasımlara etkilerini görüntüledik.

Histolojik kesitlerdekine benzer şekilde iskemi sonrasında perisitlerin kasılarak mikrodamarlarda kasılmaya neden olduğu ve reperfüzyon ile kanlanma sağlanmasına rağmen doku kanlanmasının sağlanamadığını bulduk. Oksijen/nitrojen radikalleri toksisitesini baskılayan ajanların reperfüze edilen dokunun hayatta kalım şansını artırdığını saptadık.

### ABSTRACT

Oxygen and nitrogen radicals that are formed in the cerebral microcirculation during ischemia/reperfusion lead to enlargement of the infarct size. We previously observed in histological sections that, following ischemia, pericytes on cerebral microvessels contract which in turn cause trapping of erythrocytes and impeded reperfusion. The suppression of the oxygen/nitrogen radical toxicity by pharmacologic agents alleviated pericyte contraction and improved reperfusion.

In order to replicate our observations under in situ conditions, we performed intravital fluorescent microscopy in anesthetized mice following intraarterial FITC-dextran-70S injections. We continuously monitored cerebral microcirculation during ischemia/reperfusion through

a cranial window over the parietotemporal cortex, with dura intact.

In addition, we obtained sequential (every 10-20 seconds) in vitro images from isolated mice retina in order to observe direct effects of ischemic-like conditions such as oxygen-glucose deprivation and peroxynitrite administration on retinal microvessels. We also evaluated the effects of conditions mimicking reperfusion and agents suppressing oxygen radical toxicity on contracted pericytes.

Similar to our findings in histological sections, we observed that following ischemia, pericytes contracted and caused constriction of microvessels. More importantly, microvessels remain constricted despite reopening of the proximal artery. The suppression of oxygen and nitrogen radical toxicity by pharmacologic agents improved capillary reflow and tissue survival.

# Embolik İşaretlerin Algılanması ve Analizi

## Detection and Analysis of Embolic Signals

Nizamettin Aydın

Yıldız Teknik Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye  
Department of Computer Engineering, University of Yıldız Technical, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):40

### ÖZET

Dolaşım sistemindeki kan hücrelerinden biraz daha büyükçe olan asemptomatik beyinsel emboli, transkranial Doppler ultrasound kullanılarak tespit edilebilir. Birçok durumda asemptomatik embolik sinyaller (ES) yüksek seviyedeki felç riskine işaret eder. Klinik uygulama olarak bu teknik ES deteksiyonunda güvenilir otomatik sistemin azlığından dolayı problem olur. Hastalardan elde edilen kayıtlar saatlerce sürebilir. Spektral görüntünün analiz edilmesi zaman kaybıdır ve bu gözlemcinin yorulmasına, dolayısıyla hatalara neden olur. Embolus tarafından oluşturulan ES'in kendine özgü özellikleri vardır. Bu sinyaller, kan akışı tarafından meydana getirilen sinyallerden (DS) daha büyük genliğe sahiptir ve geçici karakteristik özellik taşıyır. Bu sinyaller kısıtlı osilasyonlu sinyallerdir ve dalgacıklara benzerler. Artifakt denen prob hareketinden veya konuşmadan oluşan işaretlerden farklı olarak ES tek yönlüdür ve çoğunlukla akış spektrumunda yer alır. Literatürde beyinsel emboliyi ayırmak için birçok metod çalışılmıştır. Bu çalışmada, ES özellikleri ve ilgili algılama ve analiz yöntemleri sunulacaktır.

### ABSTRACT

Asymptomatic circulating cerebral emboli, which are particles bigger than blood cells, can be detected by transcranial Doppler ultrasound. In certain conditions asymptomatic embolic signals (ES) appear to be markers of increased stroke risk. A major problem with clinical implementation of the technique is the lack of a reliable automated system of ES detection. Recordings in patients may need to be hours in duration and analyzing the spectra visually are time consuming and subject to observer fatigue and error. ES, reflected by an embolus, has some distinctive characteristics. They have usually larger amplitude than the signals from normal blood flow (Doppler speckle) and show a transient characteristic. They are finite oscillating signals and resemble wavelets. Unlike many artifacts such as caused by probe movement or speech, ES are unidirectional and usually contained within the flow spectrum. A number of methods to detect cerebral emboli have been studied in the literature. In this study, properties of ES and relevant detection and analysis methods will be presented.

# Nanoneuroprotection and Nanoneurotoxicology in CNS Injury and Repair

Hari Shanker Sharma, Aruna Sharma

Laboratory of Cerebrovascular Research, Institute of Surgical Sciences, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital, Uppsala University, SE-75185 Uppsala, Sweden

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):41-42

## ABSTRACT

Nanoscale materials and their possible effects on the biological system have attracted great attention of neuroscientists to unravel their effects on the human health system (1-3). Thus, a possibility exists that nanoscale materials comprising "microfine particles" that are normally present in the environment, or "engineered nanomaterials from metals" emanating from some industrial sources at certain work places could affect our central nervous system (CNS) (4-6). On the other hand, nanoneuropharmacologists developed several nanoformulation of drugs to enhance brain drug delivery to achieve better therapeutic values (6) or to enhance neurodiagnostics capabilities (7). Based on these studies, a new discipline "Nanoneuroscience" has emerged (2,3). The new discipline is aimed to deal with the effects of nanoparticles on the CNS related to their both beneficial and harmful effects (2-5).

The need of the hour is to focus on research related to nanoparticles on the CNS toxicity in vivo situations (4,8). It appears that our brain function is severely compromised following exposure to these microfine particles. We need to find out whether presence of carbon nanoparticles in the environment due to motor vehicle exha-

usts, or silica dust in desert environment could influence our reactions to stress or CNS injuries (1,8-10). Furthermore, whether the effects of neuroprotective drugs are also altered in CNS injuries during nanoparticles intoxication (2,9). In such situations, pharmacological use of nanoparticles to enhance drug delivery to the brain could be another possibility to enhance the neurotherapeutic capabilities of the known neuroprotective agents (2,3,9,10). However, the potential neurotoxic effects caused by nano-drug delivery should be examined first in great details.

There are evidences that nanoparticles derived from metals could induce profound neurotoxicity probably by inducing breakdown of the blood-brain barrier (BBB) (8,9) and exacerbate the adverse effects of hyperthermia induced brain injury. This indicates that nanoparticles exposure alters the physiological response of the organisms following CNS injury or stress. This may result in aggravation of cellular and molecular reactions within the CNS. Thus, new investigations are needed to further expand our knowledge in the field of nanoneurosciences, nanoneuropharmacology, nanoneuroprotection and nanoneurotoxicity. In conclusion, the effects of nanoparticles on our CNS health can't be ignored now.

## REFERENCES

1. Sharma HS, Sharma A. Conference Scene: New perspectives on nanoneuroscience, nanoneuropharmacology and nanoneurotoxicology. *Nanomedicine* 2009;4:509-13.
2. Sharma HS. Nanoneuroscience and nanoneuropharmacology. *Prog Brain Res* 180:1-264.
3. Sharma HS. Birth of a New Journal. *Journal of Nanoneuroscience*. American Scientific Publishers, Los Angeles, CA, USA 2009;1:1-2.
4. Sharma HS. Nanoneuroscience: Nanoneurotoxicity and nanoneuroprotection. *J Nanosci Nanotechnol* 2009;9:4992-5.
5. Sharma HS. Nanoneuroscience: emerging concepts on nanoneurotoxicity and nanoneuroprotection. *Nanomedicine* 2007;2:753-8.
6. Hekmatara T, Gelperina S, Vogel V, Yang SR, Kreuter J. Encapsulation of water-insoluble drugs in poly (butyl cyanoacrylate) Nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol* 2009;9:5091-8.
7. Pathak S, Tolentino R, Nguyen K, D'Amico L, Barron E, Cheng L, et al. Quantum dot labeling and imaging of glial fibrillary acidic protein intermediate filaments and gliosis in the rat neural retina and dissociated astrocytes. *J Nanosci Nanotechnol* 2009;9:5047-54.
8. Oberdörster G, Elder A, Rinderknecht A. Nanoparticles and the brain: Cause for concern? *J Nanosci Nanotechnol* 2009;9:4996-5007.
9. Sharma HS, Sharma A. Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation and brain pathology. *Prog Brain Res* 2007;162:245-73.
10. Andrews RJ. Nanotechnology and neurosurgery. *J Nanosci Nanotechnol* 2009;9:5008-13.

# Nanoteknoloji ve Sinirbilim Araştırmalarında Uygulamaları

## Nanotechnology and Its Implications in Neuroscience Research

Mustafa ulha

Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü,  
Nanobiyoteknoloji Laboratuvarları, İstanbul, Türkiye

Nanobiotechnology Laboratories, Department of Genetics and Bioengineering, University of Yeditepe, Istanbul, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):43-44**

### ÖZET

Nanoteknoloji 1-100 nm boyutları arasındaki madde- nin seçkin fizikokimyasal özelliklerinden yararlanılarak, malzeme biliminden tıbbi bilimlere kadar geniş bir araştır- ma alanında kullanılmak üzere, yeni araçların hazırlanma- sı olarak tanımlanır. Öngörüldüğü üzere, sağlık bilimleri nanoteknolojinin en önce etkisini gösterdiği alanların ba- şında gelmektedir. Nanometre boyutlarındaki malzemeler- in kullanımıyla ilgili son gelişmelerle, "nanotıp" olarak isimlendirilen disiplinler arası yeni bir bilim alanı oluşmaya başlamıştır. Nanotıp ilaç hedeflenmesi, gen terapisi, tıbbi ve hücrel görüntüleme ve terapi uygulamaları gibi alan- lardaki sorunlara nanoteknoloji ve nanobilim kavramının kullanımıyla çözüm üretmeyi hedeflemektedir. Nanotıp kavramıyla geleneksel tıp yaklaşımının yerini alacak veya dahada etkinleştirecek yeni yöntemlerin geliştirileceği ön- görülmektedir. Bu alandaki gelişmelerin hızına bakıldığında, yeni nanometre boyutunda yeni malzemelerin hazırlanmasıyla bütün tıbbi alanların bu gelişmeden etkilenme- si kaçınılmazdır. Bu nedenle, nanometre büyüklüğündeki malzemelerin kan-beyin bariyerini geçmesi nedeniyle sinir- bilimlari bu gelişmelerden etkilenecek tıbbi alanların başı-

da gelmektedir. Bu sunumda, kısa bir nanoteknoloji ve na- nobilim tanımlaması sonrasında nanomalzemelerin sinirbi- limlari üzerine muhtemel etkileriyle bizim laboratuvarları- mızda yürütmekte olduğumuz araştırmalar hakkında bilgi verilecektir.

### ABSTRACT

Nanotechnology is defined as the use of unique physi- cochemical properties of 1-100 nm scale materials to ge- nerate novel tools that can be used in a variety of appli- cations from material science to medicine. As it has been envisaged, one of the first impact fields is medicine. With the recent advances in utility of nanometer scale materi- als in medicine, an interdisciplinary field named as "nano- medicine" has already emerged. In nanomedicine, the applications of nanomaterials in drug delivery, gene the- rapy, medical and cellular imaging, and therapeutic appli- cations are pursued. It is foreseen that the nanomedicine concept will help to improve or replace the conventional approaches in medicine. With the speed of the progress in the field, it is inevitable that all areas of medicine are going to be effected as the use of these new materials is



increased. Therefore, there is no question that neurosciences are going to be one of greater impact areas due to the ability of nanomaterials pass through the brain-blood barrier. In this presentation, the possible implications of

the nanomaterials on neuroscience research are presented along with the research activities in our laboratories after a brief introduction to nanotechnology and nanoscience concept.

# Serebral İskemi-Reperfüzyon Modelinde Bir Nano İlaç Uygulaması: Beyine Hedeflendirilmiş Kaspaz-3 İnhibitörü Yüklü Kitosan-peg-bio-sa/ox26 Nanoküreler

## A Nanomedicine Transports a Peptide Caspase-3 Inhibitor Across the Blood-Brain Barrier and Provides Neuroprotection

Hülya Karataş<sup>1</sup>, Yeşim Aktas<sup>2</sup>, **Yasemin Gürsoy Özdemir<sup>1</sup>**, Ebru Bodur<sup>3</sup>, Müge Yemişçi<sup>1</sup>, Seçil Çaban<sup>2</sup>, Atay Vural<sup>1</sup>, Onur Pınarbaşı<sup>2</sup>, Yılmaz Çapan<sup>2</sup>, Eduardo Fernandez-Megia<sup>4</sup>, Ramon Novoa-Carballal<sup>4</sup>, Ricardo Riguera<sup>4</sup>, Karine Andrieux<sup>5</sup>, Patrick Couvreur<sup>5</sup>, Turgay Dalkara<sup>1</sup>

University of Hacettepe, Ankara, Turkey

<sup>1</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine and Institute of Neurological Sciences and Psychiatry, <sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, <sup>3</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine

<sup>4</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, and Unidad de Resonancia Magnética Nuclear de Biomoléculas Asociada al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain

<sup>5</sup> Physico-Chimie, Pharmacotechnie, Biopharmacie, Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud, UMR Centre National de la Recherche Scientifique 8612, 92296 Chatenay Malabry, France

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):45-46**

### ÖZET

Kaspaz enziminin akut ve kronik nörolojik hastalıklarda hücre ölümü sürecinde bir aracı olduğu ve Kaspaz-3 enziminin inhibisyonunun serebral iskemi sonrası nöronal sağkalımı artırdığı bildirilmiştir. Z-DEVD-FMK peptidi spesifik bir kaspaz-3 inhibitörüdür. Ancak bu molekül kan beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle hücre ölümünü önlemeye yönelik olarak beyinde yeterli ilaç konsantrasyonuna ulaşmak için etkin bir taşıyıcı sistem geliştirilmesi gereklidir. Daha önceki çalışmamızda CS-PEG-BIO/SA-OX26 nanokürelerinin kan beyin engelini geçebildikleri gösterilmiştir. Bu çalışmada ise Z-DEVD-FMK yüklü CS-PEG-BIO/SA-OX26 nanokürelerin in vivo etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla, beyinde kaspaz-3 aktivitesi üzerine etkileri, sereb-

ral iskemiye karşı koruyucu tesirleri ve yenidoğanda serebellar apoptozu baskılamaları araştırılmıştır. Sonuç olarak Z-DEVD-FMK nanokürelere başarılı bir şekilde yüklenmiştir. Tedavi grubunda infarkt hacimleri düşük bulunmuştur. Yenidoğan serebellumunda tedavi grubunda ve iskemik beyin dokusunda çalışılan kaspaz-3 aktiviteleri de anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.05). Bu çalışma Z-DEVD-FMK yüklü CS-PEG-BIO/SA-OX26 nanokürelerin kan beyin bariyerini yeterli düzeyde geçtiğini, fizyolojik ve patolojik kaspaz-3 aktivitesini etkin olarak inhibe ettiğini ve serebral iskemiye karşı nöroproteksiyon sağladığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral iskemi, fare, kaspaz-3, nanoküre, kan beyin bariyeri, nöroproteksiyon.

## ABSTRACT

Caspases play an important role as mediators of cell death in acute and chronic neurological disorders. Although peptide inhibitors of caspases provide neuroprotection, they have to be administered intracerebroventricularly because they cannot cross the blood brain barrier. We present a nanocarrier system that can transfer chitosan nanospheres loaded with N-benzyloxycarbonyl-Asp(OMe)-Glu(OMe)-Val-Asp(OMe)-fluoromethyl ketone (Z-DEVD-FMK), a relatively specific caspase-3 inhibitor, across blood brain barrier. Caspase-3 was chosen as a pharmacological target because of its central role in cell death. Polyethylene glycol-coated nanospheres were conjugated to an anti-mouse transferrin receptor monoclonal antibody (TfRMAb) that selectively recognizes the TfR type 1 on the cerebral vasculature. We demonstrate with intravital mic-

roscopy that this nanomedicine is rapidly transported across the blood brain barrier without being measurably taken up by liver and spleen. Pre- or post-treatment (2 h) with intravenously injected Z-DEVD-FMK-loaded nanospheres dose dependently decreased the infarct volume, neurological deficit, and ischemia-induced caspase-3 activity in mice subjected to 2 h of MCAocclusion and 24 h of reperfusion, suggesting that they released an amount of peptide sufficient to inhibit caspase activity. Similarly, nanospheres inhibited physiological caspase-3 activity during development in the neonatal mouse cerebellum on post-natal day 17 after closure of the blood brain barrier. Thus, chitosan nanospheres open new and exciting opportunities for brain delivery of biologically active peptides that are useful for the treatment of CNS disorders.

## Zaman, Zamanlama ve Psikoloji

### Time, Timing and Psychology

Reşit Canbeyli

Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye  
Department of Psychology, University of Bogazici, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):47-48

#### ÖZET

Psikoloji ve sinirbilimlerinin sinerjistik çalışmalarının psikolojiye yeni bir kuramsal bakış getirdiği söylenebilir. Evrim sürecinden beynin nasıl işlediğine ilişkin kavrayışlara kadar geniş bir alanda yapılan çalışmalar, psikoloji araştırmalarına ivme kazandırmıştır. Bu bağlamda en önemli gelişmelerden biri, insanların ve diğer hayvan türlerinin psikolojisini anlamakta zamansal ölçütlerin kritik rolü bulunduğu anlaşılmıştır. Zaman kavramının psikolojideki yansımaları iki ana konuda incelemek olanaklıdır; zaman ve zamanlama. Zaman kavramı psikolojiye, psikolojik olguların gün içinde ve mevsime bağlı olarak değişimi biçiminde yansımıştır. Zamanlama kavramı ise, daha kısa zaman dilimlerinde, örneğin saniye/dakika sürelerinde, fizyolojik olguların sıralanmasının psikolojik olguları biçimlendirmesine dayalıdır. Psikolojinin tarihi gelişimi açısından bakıldığında, zamanlamanın önemini zaman kavramına göre çok daha erken ve temel bir öge olarak algılandığı söylenebilir. Örneğin; klasik koşullamada koşullu ve koşulsuz uyarıların sunumu arasındaki zamanlamanın öğrenme açısından kritik olduğu çok erken keşfedilmiştir. Aynı biçimde, edimsel koşullamada belirli bir davranışın öğrenilmesinde pekiştirenin ne zaman verileceği belirleyici nitelik-

tedir. Neredeyse bir yüz yıla yakın geçmişi olan bu bulgulara son yıllarda eklenen bir kavrayış da, davranışlar arasındaki veya beyin etkinliklerinin kendi içlerindeki zamanlamalarındaki değişikliklerin psikolojik olgu ve hatta patolojilere yol açabileceği görüşüdür. Bu bağlamda gerek psikoloji gerekse sinirbilimin en önemli araştırma konularından biri beynin milisaniyeden günlere kadar uzanan zamanlama süreçlerini nasıl gerçekleştirdiğidir. Sinirbilim çalışmaları, bu geniş zaman yelpazesinin iki ucuna ilişkin aydınlatıcı bulgular sunarken, saniyelerle dakikaları kapsayan zamanlama mekanizmalarına ilişkin savların belirli beyin yapılarında somutlaştığına ilişkin bulgular daha zayıftır. Çok kısa sürelerde serebellumu da içeren bir devrenin etkin olduğu düşünülürken, gün ve hatta yıl temelinde zamanlamada biyolojik saat olarak da adlandırılan suprachiasmatic çekirdeklerin rolü olduğu bilinmektedir. Zamanlamanın bu son uç noktasında günler ve ayları içeren zaman dilimlerinin psikolojik olguları nasıl etkilediğine ilişkin bulgular ilginç bir biçimde ancak 1970'lerden sonra gündeme gelmiştir. Kısaca, biyolojik saate ilişkin çalışmalar, canlıların gün ve yıl içinde gerek fizyolojik ve nöroanatomik, gerekse psikolojik farklılıklar gösterdiğini açık bir biçimde ortaya çıkarmıştır. İlginç bir biçimde, psikolojide milisaniyeden saniye/dakikalara kadar uzanan sürelerde zamanlama kavra-

mı önemli iken, günleri kapsayan süreçlerde artık zamanın temel rolü ön plana çıkmaktadır. Bu olgulara ilişkin yeni bulgu ve teorik gelişmeler, insan ve hayvanların davranışlarının ve bilişsel etkinlikten duyguduruma kadar sergiledikleri psikolojik olguların ancak zaman kavramı ve zamanlama kavramları ile anlaşılabilceğini ve anlaşılması gerektiğini göstermiştir.

### ABSTRACT

Synergism between psychological and neuroscience research can be said to have fostered a new theoretical approach in psychology. Research in a broad field encompassing evolution and how the brain works has accelerated research in psychology. An important development in this context is the realization that temporal criteria play a critical role in understanding psychology of humans and other animal species. Temporal criteria in psychology can be considered as factors of time and timing. The concept of time finds its reflection in psychology in the form of changes in psychological phenomena over periods measured in days and seasons. Timing, on the other hand, is based on changes in psychological phenomena as a result of temporal sequencing of physiological events. Considered from a historical perspective, fundamental importance of timing rather than the time factor has been appreciated much earlier in psychology. In classical conditioning, for instance, timing between the presentation of the conditioned and unconditioned stimuli was found to be critical

in the process of learning. Similarly, in instrumental conditioning, timing of delivery of the reinforcer is of critical importance in learning a specific behavior. A more recent addition to these century old findings is the realization that alterations in timing between psychological phenomena or between sequences of brain activities can modulate psychological phenomena and possibly lead to pathologies. A major area of research in both psychology and neuroscience in this context is how time ranging from milliseconds to days is kept in the brain. While neuroscience research has shed light on the mechanisms by which the extremes of timing process are mediated in the brain, there is less solid evidence for how time is kept in the brain in the seconds to minutes range. A cerebellar mechanism is considered to be involved in timing in the millisecond range, while the biological clock, namely the suprachiasmatic nucleus, is known to regulate time on a daily and seasonal basis. Briefly, research on the biological clock clearly indicates that organisms show circadian and circannual variations in physiological, neuroanatomical as well as psychological phenomena. In an interesting fashion, timing seems critical in the millisecond to seconds/minutes range, while time factor emerges as critical in processes involving days. Findings as well as theoretical approaches related to these developments indicate that behaviors as well phenomena ranging from cognitive processing to mood displayed by humans and animals can and should be understood by means of time and timing factors.

# İnsan Beyni ve Davranışının Evrimi

## Evolution of Human Brain and Behavior

Mert Teközel

Ege Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İzmir, Türkiye  
Department of Psychology, University of Ege, İzmir, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):49-50**

### ÖZET

Modern insanın diğer primatlarla karşılaştırıldığında daha büyük bir beyne sahip olmasının genellikle karmaşık sosyal problemlerle baş edebilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Olası eşleri cezbetmek, yönlendirmek, kandırmak ve elde tutmak, iş birliğine dayalı ittifaklar kurabilmek, rekabete dayalı karşılaşmalarda avantaj elde etmek, karmaşık sosyal hiyerarşilerin içerisinde itibar ve statü edinebilmek bunlardan bazılarıdır. Bu karmaşık sosyal problemlerin çözümü çoğu zaman hayatta kalma ve üremeyi kolaylaştıran karmaşık davranış örüntülerini gerektirir. Tobby & Cosmides'in (1997) belirttiği üzere: "Hareket etmeyen organizmalar bir beyne sahip değildir. Ağaçların beyni yoktur, çallıların beyni yoktur, çiçeklerin beyni yoktur... beyin devreleri, çevreden gelen enformasyona yanıt vermek üzere hareket (davranış) oluşturmak üzere desenlenmiştir. Beyninizin işlevi çevresel koşullara uygun davranışlar üretmektir."

Diğer organ ve dokuların aksine, beynin morfolojisi onun adaptif işlevleri hakkında çok az şey söyler. Örneğin, kanatların morfolojisine baktığınızda onların uçmaya yaradığını hemen anlarsınız. Öte yandan, beynin morfolojisi onun işlevleri hakkında hemen hiçbir şey söylemez. Farklı

disiplinlerden evrimsel yaklaşıma sahip birçok kuramcı (biyologlar, antropologlar, psikologlar, bilişsel bilimciler, nöropsikologlar vb.) beynin adaptif işlevlerini ortaya koymanın yolunun büyük ölçüde davranışsal çalışmalardan geçtiği konusunda hemfikirdir. Bu iddia davranışın kendisinin doğal ya da cinsel seçilimin konusu olduğu anlamına gelmemektedir; onun yerine beyin ve sinirsel devreler tarafından yönetilen *evrimleşmiş davranışsal mekanizmalar* seçilimin konusudur. Seçilim baskıları davranış değil davranışı ortaya çıkaran sinirsel yapılar üzerinde çalışır. Bu çerçevede evrimsel açıdan bakıldığında, *evrimleşmiş davranışsal mekanizmalar*, bilişsel düzeyde incelenmesi gereken bilgi işleme ve davranış oluşturma sistemleri olarak görülmelidir. Bu konuşmada çeşitli dikkat yanlılıkları, eş arama ve eş koruma mekanizmaları, kıskançlık gibi hayatta kalmayı kolaylaştıran ve üreme başarısını artıran *evrimleşmiş davranışsal mekanizmalar* üzerine yapılan araştırmalar ele alınacaktır.

### ABSTRACT

The large brain size of the modern humans compared to other primates is commonly associated with dealing the complex social problems such as attracting, manipula-

ting, deceiving and retaining mates, achieving cooperative alliances, obtaining advantage in the competitive encounters, obtaining prestige and status in the complex social hierarchies etc. Solving these complex social problems is involved with the complex behavioral patterns which facilitate survival and reproduction. As Tobby & Cosmides (1997) state "*Organisms that don't move, don't have brains. Trees don't have brains, bushes don't have brains, flowers don't have brains... the circuits of the brain are designed to generate motion (behavior) in response to information from the environment. The function of your brain is to generate behavior that is appropriate to your environmental circumstances.*"

Contrary to other organs and tissues, the morphology of the brain says very little about its adaptive functions. For example, the morphology of the wings reveals its function: facilitate flying. On the other hand, direct examination of the brain morphology says nothing about its

functions. Many evolutionary theorists from different disciplines (biologists, anthropologists, psychologists, cognitive scientists, neuropsychologists etc.) agree that revealing the adaptive functions of the brain mainly depends on studying it in a behavioral manner. This does not mean to claim that behavior itself is the issue of natural or sexual selection; instead *evolved behavioral mechanisms* guided by brain and neural circuits are the issue of selection. Selection pressures work on neural structures that generate behavior, not directly on the behavior itself. So, from an evolutionary perspective, *evolved behavioral mechanisms* are information processing and behavior generating systems which should be investigated at the cognitive level. This talk will review research on *evolved behavioral mechanisms* that facilitate survival and reproduction such as attentional biases, mate searching or mate guarding mechanisms, jealousy etc.

# Sosyal tutuşma: İnsanın Bazı Davranışlarını Açıklayan Yeni ve Bütüncül Bir Teori

## Social kindling: A New and Unifying Theory to Explain Some Human Behaviors

Cafer Marangoz

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):51-52

### ÖZET

Bu çalışmada mistik deneyim, ilahi aşk, romantik aşk, şiddetli öfke, kin, fanatizm, bağımlılık, partizanlık, terörizm ve hatta ruhi bozukluklar gibi duygu ve davranışların sosyal tutuşma sonunda ortaya çıktıkları ileri sürüldü.

Bu teorinin ilham kaynağı, epileptogenezin deneysel modeli olan tutuşma (kindling)'dir. Elektriksel tutuşma, limbik yapıların tekrarlanan eşik altı uyarılarla uyarılmasıyla oluşturulur. Kimyasal tutuşma, konvülsan maddelerin eşik altı dozlarda intraserebral veya sistemik olarak verilmeleri sonucu meydana gelir. Sosyal tutuşma ise iç ve dış ortamdan gelen ve tekrarlanan sosyal ve emosyonel uyarılar tarafından oluşturulur. Sosyal tutuşmanın, doğrudan, tersine ve yalancı diye üç çeşidi vardır. Uzun süre tekrarlandığında sosyal tutuşmaya neden olan önemli sosyal ve emosyonel uyarılar şunlardır: Görüntüler, fikirler, düşünceler, hissetme, kavramlar, stres, sloganlar, ayinler, yoğun ruhi deneyimler, kutsal metinler, öfke, kin ve aşk. Bu uyarılar beynin özel bölgelerinde ilgili genlerin ifadesini değiştirme yoluyla etki edebilir. Bu sinaps oluşumunu ve nörotransmitter sentezini etkiler. Sonra sinir hücrelerinin mikro çevresi değişir. Sonuçta davranış değişir. Bu duruma sosyal tutuşma denir.

Sosyal tutuşma teorisi normal ve anormal davranışın nöral temelleriyle ilgilenenler ve eğitim müfredatı hazırlayanlar için çok önemlidir. Özellikle, çeşitli sosyal uyarıların ve çevre faktörlerinin, gen ifadesini etkileyerek yeni davranış biçimlerini doğurabileceği görüşü, normal ve paranormal insan davranışlarının beyindeki temellerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Ancak tekrarlanan sosyal ve emosyonel uyarıların sosyal tutuşmaya yol açtığı şeklindeki teoriyi test etmek için fonksiyonel beyin görüntüleme ve moleküler genetik yöntemleriyle yapılacak çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kindling, sosyal tutuşma, insan davranışı, teori.

### ABSTRACT

In this work it was hypothesized that the some human behaviors, such as mystical experiences, divine love, romantic love, disgust, addiction, fanaticism, partisanship, terrorism and even mood disorders may be results of social kindling.

The inspiration for this theory is the kindling which is an experimental model of epileptogenesis. Kindling can



be induced by application of electrical or chemical stimuli. Social kindling may be induced by repeated social and emotional stimuli coming from internal and external environments. There are three kinds of social kindling; directly, inverse and pseudo social kindling. Important social and emotional stimuli which are cause social kindling when repeated for a long periods of time are images, ideas, thoughts, feelings, concepts, rituals, stress, slogans, ideologies, symbols, intense spiritual practice, sacred scriptures, disgust and love. These stimuli may cause changes in the expression of the related genes in the specific brain regions that it turns regulate cellular events such as synapse formation and neurotransmitter synthesis. Then microenvironment of the nerve cells changes. Fi-

nally the human behavior will change. This situation is called social kindling.

This new theory is extremely important for those interested in the neural basis of human behavior. Especially the notion of various social stimuli and environmental factors could lead to new patterns of behavior by effecting gene expression will enable us to better understand the brain basis of various behaviors. However, more functional neuroimaging and molecular genetic studies needs to be done to test the theory that repeated social and emotional stimuli mediate social kindling.

**Key Words:** Kindling, social kindling, human behavior, theory.

# Large-Scale Mapping of Channel Gene Expression in the Rodent Brain

Volodymyr Shcherbatyy<sup>1</sup>, Murat Yaylaoglu<sup>1</sup>, Julia Griesbach<sup>2</sup>, Florian Seebeck<sup>2</sup>, James Carson<sup>3</sup>, Katharina Jäckle<sup>1</sup>, Frauke Grabbe<sup>1</sup>, Maren Bürsing<sup>1</sup>, **Gregor Eichele<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Genes and Behavior, Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany

<sup>2</sup>Faculty of Biology, Georg-August University, Göttingen, Germany

<sup>3</sup>Biological Monitoring and Modeling Group, Pacific Northwest National Laboratory, Richland, WA, USA

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):53**

## ABSTRACT

There is a substantial literature showing expression patterns of ion channels in the brain. Due to variations in species, stage and plane of sectioning, it is hard to directly compare levels and sites of expression. Our aim is to put expression patterns of all ion channels (channelome) into a common reference frame. This requires a re-determination of expression patterns for the channelome in a particular species and stage, a systematic quantification of expression strength, and a way to place this information into a digital atlas. Our strategy is to determine the expression patterns of the channelome in the two-week-old rat brain, and to use a highly reproducible method of brain orientation so that data obtained from different specimens can be used for comparative analysis. Furthermore, we used a previously developed atlas method (subdivision meshes) to faithfully model the shape of the various brain regions. In combination with a quantificati-

on of gene expression strength, we are in the process of creating a searchable web-based-digital atlas that will allow one to look up the channelome expression patterns for particular brain regions and subdivisions thereof. In the present study we describe the generation of the post-natal day 14 (P14) rat brain atlas, its implementation as a web-database, and the application of this infrastructure to the inwardly rectifying potassium channels. The inwardly rectifying potassium channels (Kir) are required for diverse physiological processes including maintenance of K<sup>+</sup> homeostasis, transepithelial ion flux, hormone secretion, heart rate modulation, differentiation and neurogenesis in the CNS. This study of Kir channels is a first installment of a digital compendium of the channelome expression patterns in the P14 rat brain and collectively this information will be helpful for future physiological studies and for genetic manipulation of individual ion channels.

# Omurilikte Gen Ekspresyonu: Omurilik Anatomisi ve Araştırmalardaki Önemi

## Gene Expression in the Spinal Cord: Implications in Spinal Cord Anatomy and Research

Gülğün Kayaloğlu Şengül

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Ege, İzmir, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):54-55

### ÖZET

Bu sunumda omurilik anatomisi ve araştırmalarında gen ekspresyonu çalışmalarının önemli rolü, ağırlıklı olarak yeni tamamlanmış olan Allen Omurilik Projesi üzerinde durularak gözden geçirilecektir. Proje farede tüm omurilik segmentlerinin postnatal 4 (P4) ve 56. (P56) günlerde haritalanması ile oluşturulmuş bir interaktif gen ekspresyon atlası veritabanıdır. İndekslenmiş imaj setleri tüm genom için RNA ISH yöntemiyle hazırlanmış ve gen, yaş, ekspresyon ve omurilik segmentlerine göre arama yapılacak şekilde hazırlanmıştır. Bu proje için Nissl kesitleri üzerinde P4 ve P56, C57B1/6J erkek farede 80'in üzerinde farklı omurilik yapısını gösteren referans atlasları hazırladık (Allen Omurilik Referans Atlası, Kayalioglu ve Watson, 2009). Omurilik araştırmaları yapan bizim de dahil olduğumuz bir grup araştırmacı enstitü anotasyon uzmanları tarafından belirlenen 1250 özellikli genden putatif hücre işaretleyicileri, hücreler için yeni işaretleyiciler, gen ekspresyonu ile belirlenen alanlar, P4 ve P56 omuriliklerindeki farklılıklar ve dorsoventral ve rostrokaudal eksenlerdeki gen ekspresyon farklılıklar belirlendi. Buna ek olarak, tüm P4 setindeki spinal ganglion nöronlarındaki gen ekspresyonları de-

ğerlendirildi. Genlerin sitoarkitektonik lokalizasyonu ve omurilikteki spesifik ekspresyon paternleri omurilik fonksiyonlarının açığa çıkarılmasında büyük katkı sağlayacaktır. Bu atlas omuriliği hücresel ve moleküler düzeyde araştırmada önemli bir platform oluşturmaktadır ve [www.brain-map.org](http://www.brain-map.org), web sitesinden tüm araştırmacıların kullanımına açılmıştır.

### ABSTRACT

This presentation reviews the important contribution of gene expression studies in spinal cord research and anatomy, with special emphasis on the recently completed Allen Spinal Cord Project. This is an interactive atlas database of gene expression mapped in the mouse across all anatomic segments of the cord at postnatal days 4 (P4) and 56 (P56). The indexed set of images for the entire genome is based on RNA ISH data, and is searchable and sortable by gene, age, expression, and spinal cord segments. For this project, we have prepared reference atlases of the P4 and P56 C57B1/6J male mouse on the Nissl sections (Allen Spinal Cord Reference Atlas, Kayalioglu and Watson, 2009), identifying over 80 structures in

the spinal cord. Scientists from the spinal cord community including us further analyzed the sets of 1250 interesting genes annotated by insitute experts, to identify putative cell types, new markers for cell types, novel boundaries defined by gene expression, differences between P4 and P56, and regionally-restricted patterns along the dorso-ventral and rostrocaudal axes. Additionally, all the genes expressed in the dorsal root ganglion neurons of the en-

tire P4 data set were analyzed. The cytoarchitectonic localization of genes and their specific expression in the spinal cord contributes to our understanding of their function in the context of the circuitry of the dorsal horn. This open access resource, available at [www.brain-map.org](http://www.brain-map.org), represents an unprecedented platform for exploring the spinal cord at the cellular and molecular levels.

# Yapay Uyarım Yöntemlerinin Biyofiziksel Özellikleri

## Biophysical Properties of Artificial Stimulation Methods

Cüneyt Göksoy

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Biophysics, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):56-57**

### ÖZET

Sistemler birer fonksiyon olarak değerlendirildiklerinde, dışarıdan gelecek bir etkiye verecekleri tepki onların dinamik özelliklerini belirlemektedir. Genel anlamda biyolojik bir sistemin fonksiyonel özellikleri de, etkilere verdiği tepki(ler) yardımıyla değerlendirilebilmektedir. Sinir bilimlerinde de, gerek deneysel çalışmalar gerekse klinik rutininde kullanılmakta olan yöntemlerin pek çoğu dışarıdan -doğal olmayan- yapay enerji uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesiyle karakterizedir.

Dokuların yapay uyarımlarının önemli bir kısmı doğrudan elektrik akımı uygulanması ile gerçekleştirilmektedir. Deneysel ve klinik amaçlı olarak, somatosensöriyel-motor uyarılmış potansiyel (SEP-MEP) kaydı, tekrarlayan sinir uyarımı (RNS) ve sinir iletim hızı ölçümü gibi yöntemler kapsamında elektriksel uyarımlar kullanılmaktadır. Bu elektriksel doku uyarımlarında çeşitli biyofiziksel parametreler doğrudan etkili olabilmektedir: Doku empedansı, bir dokunun elektrik akımına gösterdiği direnci ifade etmektedir. Potansiyel fark, doku üzerinden geçirilen elektrik akımının genliğini tanımlamaktadır. Potansiyel fark ile doku empedansı arasındaki oran akım şiddeti olarak ifade edilmektedir ve bu parametre elektriksel uyarımın şiddet düzeyini

belirlemektedir. Bu bağlamda elektriksel doku uyarımı amacıyla tasarlanmış elektronik sistemleri, akım şiddeti ayarlanabilir olanlar (sabit akım kaynağı) ve genliği ayarlanabilir olanlar (sabit voltaj kaynağı) olmak üzere iki temel grupta değerlendirmek mümkündür. Uyarım amacıyla verilen elektrik akım darbelerinin süresi ve sıklığı da uyarım şiddetini doğrudan etkileyen diğer faktörlerdir.

Periferik sinirlerde aksiyon potansiyelinin tek yönde yayılmasına izin veren bir mekanizma bulunmamaktadır ve bu bağlamda bir periferik sinir üzerindeki herhangi bir noktadan verilen uyarımın oluşturduğu aksiyon potansiyeli her iki yöne birden yayılabilme özelliğine sahiptir. Yapay bir uyarım sonucunda ortaya çıkan aksiyon potansiyelinin fizyolojik iletim yönünde yayılması haline bu uyarım ortodromik, ters yönde yayılması halinde ise antidromik olarak tanımlanmaktadır.

Doğrudan elektrik akımı uygulanması suretiyle yapılan uyarımların dışında, seçici olarak farklı enerji çeşitlerini algılamak üzere özelleşmiş reseptörlerin uyarılması şeklindeki uygulamalar da bulunmaktadır. Örneğin, akustik veya optik uyarımlar aracılığıyla işitsel ve görsel sistemlerin uyarılması mümkün olabilmektedir.

## ABSTRACT

When the systems are considered as a function, response to the effect that comes from the outside determines dynamic features. Generally, functional features of a biological system are evaluated by the response to the effects. In neural sciences, many methods used both in experimental studies and clinical routines are characterized by artificial energy application and evaluation of responses.

In most of artificial stimulations of tissues occur by applying electric current directly. Within experimentally and clinically methods such as somatosensory-motor evoked potentials (SEP-MEP) recording, repetitive nerve stimulation (RNS) and nerve conduction velocity measurement, electrical stimulations are used. In these electrical stimulation methods, various biophysical parameters can be directly effective. Tissue impedance expresses the resistance of a tissue towards electrical current. Potential difference defines the voltage of the electric current which passes through the tissue. The ratio between potential difference and tissue impedance is defined as current and this parameter determines the degree of intensity of electrical sti-

mulation. In this context, it is possible to evaluate the electronic systems designed for electrical tissue stimulation in two main groups as constant current sources and constant voltage sources. Also duration and frequency of electrical pulse given as stimulation are the other factors which directly affect the strength of stimulation.

In peripheral nerves there is no mechanism to allow action potential to expand in one direction. Therefore, an action potential which is response to an artificial stimulation given from any point on peripheral nerve moves to both directions. As a result of the artificial stimulation, if action potential moves in physiological direction, this stimulation is named orthodromic, if the action potential moves contrary to physiological direction is named antihodromic stimulation.

Except for stimulations done by application of electrical current directly, there are different stimulation methods by stimulating different receptors which effecting by different specific energy sources, such as acustical and optical stimulations effects auditory and visual systems.

# Architecture of the White Matter of the Brain and Usefulness of Fiber Tractography in Neurosurgery

Uğur Türe

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Yeditepe, Istanbul, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):58**

## ABSTRACT

Neurosurgical management of most of the brain tumors is possible maximum resection of the lesion for treatment. Developments in microneurosurgery and neuroradiology, especially along with the experience gained from fiber dissection techniques of the brain are important stages in the improvement of brain surgery.

The white matter of the brain consists of myelinated bundles of nerve fibers known as fascicles or fiber tracts. These fiber tracts are divided into three groups: association, commissural, and projection. Association fibers interconnect neighboring and distant cortical regions within the same hemisphere and are composed of short and long fibers. Arcuate fibers are short association fibers that connect neighboring gyri of the hemispheres. The main long association fibers are the cingulum, the uncinate fasciculus, the occipitofrontal fasciculus, and the superior and inferior longitudinal fasciculi. The commissural fibers cross the midline and interconnect matching regions of the two hemispheres. These fiber tracts include the corpus callosum, the anterior commissure, and the hippo-

campal commissure. Projection fibers connect the cerebral cortex with the brainstem and spinal cord. These radiating projection fibers form the corona radiata and, near the rostral part of the brainstem, they form a compact band of fibers known as the internal capsule, which is medial to the lenticular nucleus and lateral to the caudate nucleus and thalamus.

Diffusion tensor imaging (DTI) is a magnetic resonance imaging technique that can be used to provide exceptional information on white matter architecture. We investigate the role of DTI and fiber tractography on the tract alterations due to space occupying lesions in the brain before and after surgical resection.

Understanding the intrinsic anatomy of the brain provides valuable information for resecting brain lesions. Fiber tractography demonstrating the white matter tracts is needed for pre-surgical planning and favorable post-surgical outcomes in the surgical treatment of brain lesions. Technical improvements and further clinical studies are still needed to increase the accuracy of fiber tractography.

# Kemirgen Omurilik Yaralanma Modellerinin Manyetik Rezonans Görüntülemesi

## Magnetic Resonance Imaging of Spinal Cord Injury in Rodent Models

Mehmet Bilgen

Department of Radiology and Radiological Science, Medical University of South Carolina & University of Malaya,

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):59-60

### ÖZET

Kemirgen modeller ile yapılan deneysel omurilik yaralanma araştırmalarında, prelinik manyetik rezonans görüntüleme kullanımı giderek artmaktadır. Bu tanıtımda, omurilik yaralanmasına maruz kalmış fare ve sıçanların iyileşmeleri aşamasında günümüzde kullanılan manyetik rezonans nörogörüntüleme ile ilgili uygulama ve yapılan gelişmeleri gözden geçireceğiz. Kemirgen omuriliğinden yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans veri almak için gerekli ekipmanları kısaca anlatacağız. Yüksek alan manyetik rezonans görüntüleme tarayıcı kullanımı ve indüktif-implant radyo frekans koil kullanımının yarar ve dezavantajlarını konuşacağız. Anatomi, yapı ve fonksiyona duyarlı kontrast üreten görüntüleme protokollerini açıklayacağız. Mevcut görüntülenme tekniklerinin imkan ve kabiliyetleri yaralı omuriliklerden alınan özel nöronal plastisite ve vasküler plastisite örnekleriyle gösterilecektir. Manyetik rezonans anjiyografi ile omurilik vasküleri tanımlanacak. Kontrast gelişmiş görüntüleme yöntemi ile yaralanmış omurilikte damar duvarı bariyer geçirgenliğindeki bozulmanın görüntülenmesi gösterilecektir. Manganez kullanılarak yapılan görüntüleme protokolü ile canlı hayvanlarda anterograd kortikospinal yolu izlenecektir. Yaralanmış omurilikte,

manganezle gelişmiş görüntülemenin aksonal fiber bağlantı tespit potansiyeli difüzyon tensor görüntülemeyle de karşılaştırılacaktır. Ayrıca, manyetik rezonans görüntüleme ile sıçan ve fare arasında var olan nöropatolojik lezyon geliştirmelerindeki farklılıklar ayırt edilecek. Son olarak, gerçek veriler ile, potansiyel farmakolojik tedavilerin etkinliğini belirleme amaçlı omurilik yaralanması çalışmalarında ağır ya da hafif yaralama modellerinin uygunluğunu tartışıp değerlendireceğiz.

### ABSTRACT

Preclinical magnetic resonance imaging is increasingly used in experimental spinal cord injury research with rodent models. This presentation will give an overview of ongoing magnetic resonance neuroimaging applications and developments aimed at investigating the injured spinal cords during recovery in mouse and rat. We will briefly describe the equipment required to obtain high resolution magnetic resonance data from rodent spinal cord. The benefits and disadvantages of using high field magnetic resonance imaging scanners and inductively-overcoupled implantable radio frequency coils will also be discussed. The imaging protocols with contrast sensitive to ana-



tomy, structure and function will be described. The current capabilities of the techniques will be demonstrated with special examples visualizing the neuronal plasticity and vascular plasticity in injured cords. Magnetic resonance angiography data will be presented to depict spinal cord vasculature. Contrast enhanced imaging will show compromised blood spinal cord barrier permeability. Data obtained with manganese-enhanced imaging protocol will depict anterograde corticospinal tract tracing in live animals. The potential of detecting axonal fiber connecti-

ty in contused spinal cord will also be shown using manganese-enhanced imaging in combination with diffusion tensor imaging. In addition, data will be presented to demonstrate the differences in lesion development and changes in neuropathological responses between rat and mouse using longitudinal magnetic resonance imaging. Finally, with real data, we will evaluate and discuss the appropriateness of severe or mild injury models in studies aimed at determining the efficacy of potential pharmacological treatments in spinal cord injury.

## Bir Nöron Yaralandığında: Aksotomi Sonrası Dönem

### Once a Neuron is Injured: Postaxotomy Period

**Ender Erdoğan<sup>1</sup>, Gürkan Öztürk<sup>2</sup>, Aydın Him<sup>2</sup>, Nureddin Cengiz<sup>3</sup>,  
Elçin Yenidünya Yardım<sup>4</sup>, Elif Kaval Oğuz<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>2</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>3</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>4</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye

<sup>5</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye

<sup>1</sup> Department of Histology and Embryology, Faculty of Selçuklu Medicine, University of Selçuk, Konya, Turkey

<sup>2</sup> Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

<sup>3</sup> Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

<sup>4</sup> Department of Biology, Faculty of Sciences and Arts, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

<sup>5</sup> Department of Biology, Faculty of Training, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):61-62**

#### ÖZET

**Amaç:** Sinir dokusu hasarlaması canlı hayvanlardaki dejeneratif ve rejeneratif süreçlerini izlemede sık kullanılan bir araştırma yöntemidir. Bu tür çalışmalar, hasarlanmaya nöronal cevabın belli yönlerini açıklayabilir. Ancak esasen ölen nöronun doğrudan gözlenememesi nedeni ile, nöronal ölümüne ait bilgiler sınırlıdır. Bu çalışma ile bu değişikliklerin bir in vitro aksotomi modelinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bir in vitro kesim modeli kurmak üzere, erişkin sıçan arka kök gangliyonu sinir hücreleri kültürüne edildi ve sinir uzantıları mikroskop altında ince bir lazer ışını ile kesildi. Örnekler 24 saat boyunca zaman aralıklı mikroskop ile izlendi.

**Bulgular:** Uzak kesim dejenerasyon mesafesini artırdı. Kalın uzantılar ince olanlara göre daha hızlı dejenere oldu-

lar. Eğer aynı sinir hücresinde kesilmemiş uzantılar eş zamanlı dejenere oldu ise; kesilen uzantılar daha fazla dejenere oldu. Nöritlerin rejenerasyonu hemen hemen uzak kesim ile sınırlı idi. Unipolar sinir hücreleri multipolar olanlara göre daha kısa rejenerasyon gösterdiler. Dallanma rejenerasyonu azaltırken, eş zamanlı kesilmemiş nöritlerin dejenerasyonunu da artırdı. Yakın kesim, küçük sinir hücresi boyutu ile aşırı ve hızlı nörit dejenerasyonu, hasarlı bir sinir hücresini apoptozdan daha çok nekrotik bir ölüme götürdü.

**Yorum:** Nöritlerde mekanik hasarlamasının yeni yönlerini ortaya koymada bu invitro model oldukça etkiliydi.

**Destek:** Bu çalışma TÜBİTAK (107S358) tarafından desteklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Aksotomi, nöronal hasar, nöronal dejenerasyon, nöronal rejenerasyon.

## ABSTRACT

**Objective:** Damaging nervous tissue in living animals is a common practice to study the mechanism of ensuing degenerative and regenerative processes. Such experiments have explained certain aspects of neuronal response to injury. But, knowledge about of neuron death are limited mainly due to lack of direct observation of dying neurons. We aimed to evaluate these changes in an in vitro axotomy model.

**Materials and Methods:** In order to set an invitro transection model, we cultured adult dorsal root ganglion neurons and cut the nerve fibers they extended with a precise laser beam under microscope. Preparations were visualized for 24 h with time-lapse microscopy.

**Results:** Distal cuts caused longer distance of degeneration. Thick neurites degenerated faster than thin ones. Transected neurites degenerated more if the uncut neurites

of the same neuron simultaneously degenerated. If any of these uncut processes regenerated, cut neurites degenerated less. Regeneration of neurites was almost limited to distal cuts. Unipolar neurons had a shorter regeneration than multipolar ones. Branching slowed down the regeneration while simultaneously degeneration of uncut neurites increased it. Proximal cuts, small neuron size, and extensive and rapid neurite degeneration were predictive of death of an injured neuron, which mostly occurred necrotic rather than apoptotic form.

**Conclusion:** To describing new aspects about consequences of mechanical injuries to neurites this in vitro axotomy model was very effective.

**Support:** This work is supported by TÜBİTAK (107S358).

**Key Words:** Axotomy, neuronal injury, neuronal degeneration, neuronal regeneration.

# Zevkle Ölmek: Endojen Opioidlerin Hasarlanmış Nöronlara Etkisi

## Dying with Pleasure: The Effect of Endogenous Opioids on Injured Neurons

Gürkan Öztürk

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):63-64

### ÖZET

**Amaç:** Endojen opioidlerin akson hasarı sonrası primer duyu nöronlarının hayatta kalmasına etkisinin araştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Deneyler için yerel etik kurul izni alındı. Primer duyu nöronları genç yetişkin farelerden izole edildi ve cam tabanlı kültür kaplarına ekildi. Kültürde geçen 24 saat sonunda uzamış aksonlar bir UV laserle gövdeden 100 µm uzaklıktan hassas bir şekilde kesildi. Aksotomiler fiziyojji şartlar altında ve beta endorfin (5 µM), morfin (5 µM) ve/veya diğer ajanların varlığında yapıldı.

**Bulgular:** Kontrol şartlarında, aksotomiden 24 saat sonra %70 olan ölüm oranı, beta endorfin ile %46'ya düştü ( $p < 0.05$ ). Bu etki selektif mü agonisti morfinle çok daha belirgindi (%9). Beta endorfin aynı zamanda delta opioid reseptörlerine (DOR) de afinite gösterdiğinden, DOR'ların bizim deney düzeneğimizde ölüm sinyali iletiyor olma ihtimalini test ettik. Gerçekten de DOR aktivitesini naltrindol ya da naltriben ile blokladığımızda ölüm oranı sırasıyla %48 ve %38'e düştü. Opioid reseptörlerinin bu ikili rolünü açıklamak için yaptığımız sitozol ve hücre zarı arasında reseptör trafiği ve reseptör dimerizasyonu ile ilgili diğer deneylerden pek çok ipuçları elde ettik.

**Yorum:** Bu çalışma, reseptör alt tipine bağlı olarak endojen opioidlerin hasar görmüş nöronlar için bir yaşam ya da ölüm faktörü olabileceğini göstermiştir; bu yeni bulgunun fiziyojji süreçlerde olduğu kadar farmakolojji müdahaleler için de önemi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Nöron hasarı, nöron ölümü, aksotomi, endojen opioid.

### ABSTRACT

**Objective:** Investigation of the effect of endogenous opioids on the survival of primary sensory neurons following an axonal injury.

**Materials and Methods:** Local ethical committee approval was obtained prior to experiments. Primary sensory neurons were isolated from dorsal root ganglia of young adult mice and cultured in glass-bottom culture dishes. After 24 hours in culture, outgrown axons were precisely cut with a UV laser at 100 µm distance from the soma. The axotomies were performed under physiological conditions and in the presence of beta endorphin (5 µM), morphine (5 µM) and/or other agents.

**Results:** Under control conditions, 24 hours after axotomy death rate was 70%, which was reduced to 46% by beta-endorphin ( $p < 0.05$ ). This effect was much more pronounced with selective mu agonist morphine (9%). Since beta endorphin has affinity also to delta opioid receptors (DORs) we tested the possibility that DORs may mediate a death signal in our experimental model. Indeed, when we blocked DOR activity with naltrindole (10  $\mu\text{M}$ ) or naltriben (10  $\mu\text{M}$ ) the death rate was reduced to 47 and 38% respectively ( $p < 0.05$ ). We have obtained many hints from other experiments that we performed to explain the mechanism underlying this dual role of opioid receptors on

the survival of injured neurons, regarding opioid receptor trafficking between cytosole and cell membrane and receptor dimerization.

**Conclusion:** This study has shown that depending on the receptor subtype, endogenous opioids may be either a survival or a death factor for injured neurons; this novel finding may have implications in physiopathological processes as well as for pharmacological interventions.

**Key Words:** Neuronal injury, neuronal death, axotomy, endogenous opioids.

# Ölürken Öldürmek: Kültürde Transnöronal Dejenerasyon

## Killing While Dying: Transneuronal Degeneration in Culture

**Aydın Him<sup>1</sup>, Gürkan Öztürk<sup>1</sup>, Nureddin Cengiz<sup>2</sup>, Ender Erdoğan<sup>3</sup>,  
Elçin Yenidünya Yardım<sup>4</sup>, Elif Kaval Oğuz<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>2</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>3</sup> Selçuk Üniversitesi Selçuk Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>4</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye

<sup>5</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye

<sup>1</sup> Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

<sup>2</sup> Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

<sup>3</sup> Department of Histology and Embryology, Faculty of Selcuk Medicine, University of Selcuk, Konya, Turkey

<sup>4</sup> Department of Biology, Faculty of Sciences and Arts, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

<sup>5</sup> Department of Biology, Faculty of Training, University of Yuzuncu Yil, Van, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):65-66**

### ÖZET

**Amaç:** Sinir sistemi hasarlandığında başlangıçtaki hasar bölgesine uzak olan alanlarda da nöron hasarı olabilmektedir. Transnöronal dejenerasyon (TND) adı verilen bu olay travmatik ve dejeneratif sinir sistemi patolojilerinde gecikmiş nöron ölümünden sorumludur. Bu çalışma ile in vitro bir TND modeli geliştirmek ve TND'nin mekanizmasını araştırmak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** TND oluşturmak için, genç erişkin fare arka kök gangiyon nöronu kültürlerinde on kadar nöron uzantısı hücre gövdesinden 100 µm uzaklıkta mikro laser cihazı ile kesildi. Hasardan 24 saat sonra hasar merkezinin etrafındaki nöron ölüm oranı propidium iyodür ile belirlendi. Deneyler kalsiyumsuz ortamda ve AP-5 veya carbenoxolone varlığında terkarlandı. Apoptotik nöron

ölümü özel boyalar, immünohistokimya ve gerçek-zamanlı PCR ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Nöron hasarı yapılan kültürlerde, hasar merkezine 500 µ'dan yakın olan alandaki nöron ölümü %11.2 iken, hasar yapılmayan kültürlerde %4.8 oldu ve bu da TND'nin varlığını göstermektedir. Kalsiyumsuz ortam, AP-5 ve carbenoxolone nöron ölümünü azalttı (sırasıyla %6.6, %7.5 ve %4.0). Hem aksotomi yapılan hem de komşu nöronlarda apoptotik hücre ölümü gözlemlendi. Apoptotik değişiklikler hasar merkezine yakın alanlarda daha belirgindi.

**Yorum:** Bu sonuçlar, nöron ölümünün hasar merkezinden periferik doğru yayılmasının başka yollarla da olabileceği ancak en önemli yolunun gap bağlantıları ve kimyasal sinapslar olduğunu gösterdi. Hasarlanan nöronların çoğu nekrotik olarak ölürken komşu nöronların çoğu apoptotik olarak öldü.

**Destek:** Bu çalışma TÜBİTAK (107S358) tarafından desteklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Transnöronal dejenerasyon, aksotomi, nöron hasarı, apopitoz.

### ABSTRACT

**Objective:** Damage to the nervous system may cause neuronal degeneration distant from the initial injury site. This phenomenon, called transneuronal degeneration (TND), is responsible for the delayed neuronal loss after the traumatic and degenerative nervous system pathologies. We aimed to develop an in vitro model of TND and investigate its mechanisms.

**Materials and Methods:** To induce TND, neurites of ten dorsal root ganglion neurons cultured from young adult mouse were cut 100 micrometers from the soma with a laser micro dissection device. Twenty four hours after the injury the ratios of the dead neurons around the injury center were determined using propidium iodide. The experiments were repeated in calcium-free medium and in the presence of AP-5 or carbenoxolone. Apopitotic neuronal death was assessed with special dyes, immunocytochemistry and real-time PCR.

**Results:** While the ratio of the dead cells was 11.2% when neurons injured within 500 micrometer from the injury site, it was 4.8% in the cultures with no injury, indicating the presence of TND. Calcium-free medium, AP-5 and carbenoxolone reduced neuronal death (6.6%, 7.5% and 4.0%, respectively). Both the axotomized neurons and neighboring neurons showed apopitotic cell death. Apopitotic changes were more prominent near the injury site.

**Conclusion:** These results showed that a significant, but not the only, component of the spread of neuronal death from the injury center could be through both gap junctions and chemical synapses. While most of the injured neurons died necrotically neighbouring neurons mostly died apopitotically.

**Support:** This work is supported by TUBITAK (107S358).

**Key Words:** Transneuronal degeneration, axotomy, neuronal injury, apopitosis.

# Hypothalamic Control of Food Intake and Body Weight: Central Actions of Thyroid Hormone

Francis JP Ebling

School of Biomedical Sciences, University of Nottingham Medical School, Nottingham, NG7 2UH, UK

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):67

## ABSTRACT

Annual rhythms of reproduction, fattening, thermoregulation, moulting and hibernation are a common feature of mammals inhabiting temperate and arctic latitudes. They result from an interaction of changes in ambient daylength (photoperiod) and endogenous long-term timing processes, which in some species constitute circannual clocks. Seasonal rhythms of body weight reflect altered food intake, energy storage and expenditure, and have evolved so that predictable annual changes in the external environment can be anticipated and animals can adjust their physiology and behaviour in preparation for the changing demands of the seasons. These long-term changes in energy balance are not simply effected by the brain centres and peptidergic pathways known to underlie short-term homeostatic regulation. Screens of altered gene expression in Siberian hamsters comparing the anabolic "summer" state in long photoperiods and the catabolic "winter" state in short photoperiods have identified differential gene expression in tanycytes within the hypothalamus.

Central availability of thyroid hormone appears to be the key determinant of seasonal metabolic and reproductive transitions. Recent studies reveal an unexpected common signalling pathway for photoperiodic information in mammals and birds: changes in secretory activity of the pars tuberalis in the pituitary stalk signal to the tanycyte cells in the ependyma lining the third ventricle. The target genes in the tanycytes encode the deiodinase enzymes (DIO2 and DIO3) that regulate the availability of thyroid hormone in the hypothalamus. The changes in thyroid hormone availability that are brought about by differential activity of deiodinase enzymes are of particular importance because experimental manipulation of central thyroid levels can prevent or accelerate seasonal cyclicity. Given the importance of thyroid hormone in the initial development of the brain it is hypothesized that thyroid hormone-dependent plasticity of the hypothalamus underlies seasonal cycles of food intake and body weight.



## Pübertenin Nöroendokrin Kontrolü

### Neuroendocrinological Control of Puberty

Haluk Keleştimur

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

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):68-69**

#### ÖZET

Püberte en karmaşık biyolojik olaylar arasındadır. Sadece üreme yeteneğinin kazanılmasından ibaret olmayıp, ayrıca fiziksel ve davranışsal gelişmeleri de kapsar. Püberte, nöroendokrinolojik yönden gonadotropin serbestleştirici hormonun (GnRH) sekresyonunda yeniden artış sağlanmasıdır. Hipotalamustan GnRH salgılanmasını düzenleyen yeni ajanlar bulunmuştur. Kisspeptinler, şimdiye kadar hipotalamus-hipofiz gonadal (HPG) aksın bilinen en etkili uyarıcısıdır. Pre-pübertal dönemde dahi GnRH ve LH salgılanmasında artışa yol açarlar. Leptin ve melatonin, pübertenin sırasıyla besinsel ve fotoperiyodik kontrolünden sorumlu hormonlardır. Leptin başlıca yağ dokusu hücrelerinden salgılanır. Metabolik durum ve üremeyle ilişkili hipotalamus kısımları arasındaki bağlantıyı kurar. Leptinin beyine gönderdiği sinyaller sayesinde üreme faaliyetlerinin başlaması için yeterli enerji kaynağına sahip olduğu anlaşılır. Leptinin pübertenin başlamasında yardımcı ya da doğrudan etkili olduğu ileri sürülmektedir. Pineal bez ile insan üreme fonksiyonları arasındaki ilişki pineal tümörlerin cinsel gelişme üzerindeki etkilerinden dolayı uzun süredir bilinmektedir. Pübertal gelişme döneminde pinealden melatonin salgılanmasında azalma görüldüğünden pineal

bezin insanda pübertal olgunlaşmayı baskıladığı kabul edilmektedir. Melatonin memelilerde üremenin mevsimsel kontrolünde rol oynar.

**Anahtar Kelimeler:** Kisspeptin, leptin, melatonin, püberte.

#### ABSTRACT

Puberty is one of the most complex biological processes. Puberty is the attainment of fertility accompanied by physical and behavioral development. With respect to neuroendocrinological aspect, puberty is the reactivation of the secretion of gonadotropin releasing hormone (GnRH). There are novel factors which regulate GnRH secretion from the hypothalamus. Kisspeptins are reported to be the most potent activators of hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis to date. They potently elicit GnRH release and LH secretion even at the pre-pubertal periods. Leptin and melatonin are the main hormones which are responsible for the nutritional and photoperiodical regulation of puberty, respectively. Leptin is predominantly secreted by adipocytes and provides a link between metabolic status and hypothalamic areas related to reproduction. It is proposed that leptin provides information to the bra-

in that there are enough energy stores for reproductive functions, and may be a major determinant or only a permissive factor of the timing of puberty. It has been known that there is a connection between the pineal gland and human reproductive function for a long time through clinical observation of the effects of pineal tumors on human sexual development. The pineal gland is suggested to exert an inhibitory role on the pubertal maturation in

humans because there is a causal relationship between puberty onset and a reduction in pineal melatonin production at the period of pubertal development. Melatonin plays a role in the seasonal regulation of reproduction in mammals.

**Key Words:** Kisspeptin, leptin, melatonin, puberty.

## GnRH Sekresyon Çalışmalarında Hücresel Model: Kalsiyum Aracılı Mekanizmaların Floresan Görüntülemeyle İncelenmesi

### A Neuronal Model for Study of GnRH Secretion: Use of Fluorescence Imaging to Investigate Calcium Mediated Regulation

Ahmet Ayar

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye  
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):70-71**

#### ÖZET

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) memelilerde üreme sistemi hormonal aksı ve reproduktif fonksiyonların olgunlaşmasında anahtar rol oynayan bir nöroendokrin düzenleyicidir. GnRH düzeylerinde değişiklik veya ergenliğe yakın dönemde GnRH puls jeneratörü reaktivasyonu zamanında değişiklikler, zamansal olarak sapmış ergenlikler ve alakalı büyüme ve gelişme problemleri doğurur. GnRH'nin koordineli üretimi ve epizodik saliverilmesinin anlaşılması önem arz eder. Fakat GnRH salgılayan hücrelerin sayıca az ve hipotalamusta dağınık olması nedeniyle pulsatil karakterde GnRH saliverilmesinin kontrolünde rol oynayan hücresel ve moleküler mekanizmalar hakkında yeterli bilgi yoktur.

Yaygın bir hücre içi ikincil haberci olarak kalsiyum iyonları aralarında nöronal uyarılabilmenin, nörotransmitter ve hormon saliverilmesinin de bulunduğu pek çok hücresel fiziyojji süreçte önemli roller oynar. Kalsiyum duyarlı floresan boya fura-2 ile yüklenen GT1-17 hücre serisi kültürleri 340 ve 380 nm dalga boyunda uyarılıp 510 nm'de emisyon CCD kamera ataşmanlı ters mikroskop (1.30 NA S-Flor, yağlı onjektif) içeren floresan kalsiyum görüntüle-

me sisteminde  $[Ca^{2+}]_i$  düzeyleri 340/380 oranı (bazal-pik) kullanılarak her bir hücre için hesaplandı. Bu sistemde oreksin A, melatonin, kisspeptin, leptin, nörokinin A ve alfa MSH'nin etkilerini irdeleyerek hücresel mekanizmalar hakkında da bazı bilgiler elde ettik. Çalışma bulgularımız aynı zamanda, literatürle uyumlu olarak, hipotalamik GnRH salgılayan hücreler olan GT1-17 hücre serilerinin GnRH salgılanma mekanizmalarının incelenmesi için faydalı bir in vitro model olduğunu da ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** GnRH, GT1-17 hücre serisi, kalsiyum, hücresel model.

#### ABSTRACT

The gonadotropin-releasing hormone (GnRH) is a key neuroendocrine regulator of maturation of the reproductive hormonal axis and reproductive functions in mammals. Thus, a impairment in level of GnRH or timing of GnRH pulse generator is reactivation have serious consequences including untimely pubertal development, and growth and maturation. Therefore understanding control of coordinated production and episodic release of GnRH is of importance. However, due to the scarcity of GnRH

neurosecretory neurons in the hypothalamus, little is known about the cellular and molecular events underlying the pulsatile fashion GnRH release. As a ubiquitous intracellular second messenger calcium ions plays important role in a wide variety of physiological processes including the control of neuronal excitability, neurotransmitter and hormonal release. The fluorescent calcium indicator dye, fura-2, loaded GT1-17 cells in culture were excited at 340 and 380 nm, and emission was recorded at 510 nm by using imaging system consisting of CCD camera coupled to an inverted microscope with a 40x (1.30 NA S Fluor, Oil) objective.  $[Ca^{2+}]_i$  changes were determined by the change in 340/380 ratio (basal-peak) was also calculated

for individual GT1-17 neurons in selected microscopic fields. We investigated the effects of orexin A, melatonin, kisspeptin, leptin, neurokinin A and alpha MSH and found significant effects in parallel with data from in vivo studies and also revealed some mediating cellular mechanisms. Our findings, in agreement with the literature, also indicate that the GnRH secreting hypothalamic neurons, GT1-17 cell lines, represent a valuable in vitro model for studying the mechanisms of GnRH secretion.

**Key Words:** GnRH, GT1-17 cell lines, calcium, cellular model.

## Alzheimer ve Amiloid Beta Hipotezi; Tedavide Yeni Ufuklar

### Amyloid Beta Hypothesis in Alzheimer Disease; New Targets in Therapy

Türker Şahiner

Anadolu Sağlık Merkezi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye  
Department of Neurology, Anadolu Health Center, Kocaeli, Turkey

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):72-73**

#### ÖZET

Son yıllarda Alzheimer hastalığı (AH) patogenezinde rol aldığı belirlenen biyolojik işaretler Tau, Fosforile-Tau ve lipid peroksidasyon ürünleri olan F2-isoprostanlar ile Amiloid Beta 1-42'dir. Bu biyolojik hedeflerin tanısal değeri çok sayıda çalışmada gösterilmiş ve ürünlerin tanısal test olarak BOS'da kullanımı 2009 yılı EFNS kılavuzunda yer almıştır. Ancak Lomber ponksiyonun risk faktörü belirlemek için zor bir yöntem olması nedeniyle rutin tanısal işlemlerde bu ürünler kolayca yer alamamaktadır. Geçen yıl içinde AH tanısında plazma ölçümlerinin değerli olabileceğini gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. Bu çalışmalarda Tau ve Fosforile-Tau kullanılmamıştır, çünkü bu ürünlerin plazma ölçümü yapılamamaktadır. Pikomolar konsantrasyonlarda saptanan isoprostanlar ve Amiloid Beta 1-42 plazma ölçümleri yapılabilmektedir. İsooprostanların plazma ölçümleri kararlı değildir. Bu nedenle sadece Amiloid Beta 1-42 ölçümleri ile AH erken tanı çalışmaları yapılmıştır.

Jaksonville Mayo Grubu plazma Amiloid Beta 1-42'nin geç başlangıçlı AH'da tanısal değerini vurgulayan bir çalışma yayımlamıştır. Bu çalışmada birinci derece akrabalarında AH olan bireylerin kontrol grubuna göre daha yüksek Amiloid Beta 1-42 değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir.

Amiloid Beta 1-42/Amiloid Beta 1-40 oranını belirlemek duyarlılığı daha da artırmıştır. Aynı çalışma grubu aynı yıl içinde presenilin 1 mutasyonu taşıyan ailelerinin asemptomatik bireylerinde de hem BOS hem de plazma ölçümleri yaparak erken dönemde Amiloid Beta 1-42'nin yüksekliğini göstermişlerdir .

Bugün için Alzheimer hastalığında risk belirlemek istediğimizde plazma ölçümü yapabileceğimiz tek biyolojik marker Amiloid Beta 1-42'dir. Plazmada oldukça stabil düzeyde olan bu protein risk belirlemede bir veri olarak kullanılabilir. Ancak yapılacak olan çalışmalar ile geniş serilerde risk için sınır değerleri daha net olarak belirlenecektir. Bugün için saptanan değerler yıllar içinde azalma yönünde değişim göstermesi en iyi tanımlanmış risk faktörü olarak kabul edilebilir. Kısaca yüksek Amiloid Beta 1-42 değerine sahip genç bir bireye beyin sağlığına yönelik yapacakları hakkında bilgi vermek en azından kolesterol yüksek bireyin vasküler risk faktörleri karşısında yapacakları kadar önemlidir.

#### ABSTRACT

Recently biological markers identified to have involvement in the pathogenesis of AH are Tau, Phosphorile-Tau and lipid peroxidation products F2-isoprostan and Amyloid

loid Beta 1-42. Diagnostic values of the biological targets were mentioned in several studies and in 2009 the use of these products as a diagnostic test in BOS was included in the EFNS Guidelines. However these products cannot be considered in routine diagnostic procedures due to Lumbar puncture being a difficult method in determining risk factors. Some studies published last year indicated that plasma measurements could be valuable in diagnosing AH. These studies used Tau and Phosphorile-Tau because plasma measurement is impossible on these products. Plasma measurements of isoprostanes are not decisive. This is why Amyloid Beta 1-42 measurements have been used for studies in the early diagnosis of AH.

Jacksonville Mayo Group published a study underlining the diagnostic value of plasma Amyloid Beta 1-42 for late onset AH. This study revealed that, compared to control group, participants with AH in first degree relatives had higher Amyloid Beta 1-42 values. Determining ra-

te of Amyloid Beta 1-42/Amyloid Beta 1-40 further increased sensitivity. The same year, by conducting both BOS and plasma measurements on asymptomatic individuals from families carrying preceenilin 1 mutation, the same study group showed the presence of high Amyloid 1-42 levels in the early stage.

Today, the only biological marker suitable for plasma measurement in determining risk levels for Alzheimer's disease is Amyloid Beta 1-42. This protein, with considerably stable levels in plasma, can be used as data in risk determination. Nonetheless, further studies will better determine limit values for risk in wide series. Regression of current value over the years can be considered as the best-defined risk factor. In brief, providing medical recommendations to a young individual with high Amyloid Beta 1-42 values is just as important as measures taken against vascular risk factors by person with high cholesterol.

## Yaşlılık Nörodejenerasyonu İçin Modeller Yeterli mi?

### Are the Animal Models Sufficient for Age Related Neurodegeneration?

Turgay Çelik

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

**Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):78-79**

#### ÖZET

Hayvan modelleri insan hastalıklarında patojenik mekanizmaları ve tedavi stratejilerini çalışmak için önemli bir destektir. Yaşlılıkta insanlarda oluşan bilişsel, davranışsal, biyokimyasal ve histopatolojik deformasyonları hayvan modelleri tam karşılamaz, fakat bu patolojileri kısmen karşılamaktadır. En çok tercih edilen deney hayvanları, rodentler, primatlar ve meyve sinekleridir. Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH) gibi yaşlanmaya bağlı hastalıklar, mutasyonlar, dışarıdan verilen ajanlar ve iske mi oluşturma gibi çeşitli faktörlerle taklit edilmiştir. En uygun modelin seçilmesi, araştırılacak konunun hedef ve objektif kriterlerine göre yapılması esastır. Diğer deneysel modellerdeki gibi, yaşa bağlı nörodejeneratif modellerden elde edilen sonuçlar, büyük ölçüde insandaki durumu yansıtan modelin geçerliliğine bağlıdır. Mükemmel bir model etyolojik, semptomatolojik, fizyolojik ve tedavi temeline uygun olmalıdır. Böylece, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığının hayvan modellerini gözden geçirdik. Öncelikle, görünüşe göre oksidatif hasar yoluyla sıçanlarda PH'ya ait bulgular oluşturabilen tarım kimyasalı rotenon üzerinde durduk. á-sinuclein ve ubiquitin oluşturabilen bu modeller dopaminerjik nörodejenerasyonunda

bu proteinlerin rolünü çalışmak için kullanılır. İkinci olarak, sporadik AH ve ilgili nörodejeneratif hastalıkların araştırılması için streptozotosin (STZ) ile indüklenen sıçan modeli üzerinde durduk. Burada kısaca bu modellerin bulgularını tartışacağız.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlanma, nörodejenerasyon, streptozotosin, rotenon.

#### ABSTRACT

Animal models are an important aid to study pathogenic mechanisms and therapeutic strategies in human diseases. The cognitive, behavioral, biochemical and histopathological deformations developed in human aging does not fully satisfy in animal models, but only partly meets pathology. The rodent, primates, and Drosophila are the most preferred experimental animals. Aging induced neurodegenerative diseases such as Alzheimer's (AD) and Parkinson's disease (PD) has been developed by mutations, pharmacologic agents and ischemia. Choosing the most appropriate model, to make in accordance with the objective and target criteria of investigating topics is essential. As in other experimental models, the conclusions drawn from age related neurodegenerative animal mo-

dels largely depend on the validity of the model in representing the human condition. Face, predictive, construct and etiological validity are commonly used in the characterization of a model's validity. A perfect model would account for etiology, symptomatology, treatment and physiological basis. So, we review two animal models; PD and AD. Firstly, we focused on agriculture chemicals rotenone, can reproduce specific features of PD in rodents, apparently via oxidative damage. These models that over-

express  $\alpha$ -synuclein and ubiquitin are used to study the role of this protein in dopaminergic neurodegeneration. Secondly, we focused on the streptozotocin (STZ)-induced animal model for the investigation of sporadic Alzheimer's disease and related neurodegenerative diseases. Here, we will briefly discuss the findings of these models.

**Key Words:** Aging, neurodegeneration, streptozotocin, rotenon.