



PANELLER / PANELS

Parkinson Hastalığının Moleküler Patogenezinde Yeni Görüşler

Emerging Concepts in the Molecular Pathogenesis of Parkinson's Disease

Bülent Elibol

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

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):85-86

ÖZET

Parkinson hastalığı (PH)'ndaki nörodejenerasyonun moleküler mekanizmaları monogenik parkinsonizm formlardan elde edilen doğrudan bilgilerle giderek artan hızda açığa çıkmaktadır. Bilmecenin tam çözümü için hala pek çok bilgiye gerek olmakla beraber, mutasyonları ile bu formlara yol açan proteinler patogenezden sorumlu olabilecek ortak belli moleküler yollara işaret etmektedir. Mitokondriyal bozukluk ve oksidatif stres, proteozomal ve lizozomal yıkımda yetersizlik, iyonik homeostazda ve hücre içi trafikte bozulma ve transkripsiyonel disregülasyon gibi tanımlanabilecek bu patogenetik yollarda a-sinükleinin özellikle toksik oligomerler halindeki agregasyonu merkezi bir rol oynar. Nadir görülen nokta mutasyonları gibi a-sinüklein multiplikasyonları (duplikasyon veya triplikasyonları) da artmış agregasyona yol açarak Lewy cisimcikleriyle tanımlanan hastalıkları tüm fenotipik spektrumları içinde klinik ve patolojik inceleme imkanı sunmuştur. Yakın zamanda bazı hastalarda fötal mezensefalik doku transpantlarında Lewy cisimcikli patolojinin tespiti a-sinüklein agregatlarının prion benzeri bir davranışla yayılabileceği şeklinde spekülasyon ancak heyecan verici yeni bir düşünceye yol açtı. Yeni ve kapsamlı bir çalışmanın sonuçları hem

in vivo hem in vitro modellerde fazla ifade edilen a-sinükleinin nöronlar arasında geçiş gösterdiğini ortaya koymakla bu görüşe önemli destek sağlaması yanında, aynı zamanda PH'da Lewy patolojisinin Braak ve arkadaşlarının ileri sürülen ve yaygın kabul gören kademeli düzende progresyonuna da açıklım imkanı getirebilir. Yine yakın zamanda sonuçlanan popülasyon temelli tüm genomu kapsayan iki büyük asosiyasyon çalışması, a-sinüklein gen lokusundaki varyasyonları farklı etnik kökenden tüm sporadik PH için önemli bir genetik risk faktörü olarak ortaya koyarak PH'da a-sinükleinin patolojik agregasyonunun merkezi konumdaki önemli rolünü destekledi.

Diğer taraftan, mutasyonları ile ailevi formlar içinde en sık PH nedeni olan lüsinden zengin tekrar içeren kinaz 2 (LRRK2) proteininin nörobiyolojisi konusunda özellikle kinaz ve GTPaz aktiviteleri hakkındaki bilgiler, beklenenden yavaş ilerlemekle beraber, patogenezde yeni anlayışlara pencere açtı. Bu bulgulara göre, LRRK2 hücre iskeletinin oluşum ve yıkım dinamiklerindeki kritik, programlanmış hücre ölümünde olası rolü ile apoptotik ve muhtemelen otofajik hücre ölüm mekanizmaları ile ilişkili olabilir. Parkinsonizme yol açan çoğu çevresel toksinin ve genetik mutasyonların özellikle kompleks I işlevini bozarak mitokond-

ri fonksiyonu ve yapısında değişikliklere yol ağtığı öteden beri bilinir. Yakın zamanda geręekleřen yeni bulgular, PH'daki nörodejenerasyonda mitokondriyal dinamiklerin de önemli bir rolü olduğunu ortaya koydu. Otozomal resesif geğişli ailevi formlar arasında en sık görülen parkin ve PINK1'in ifadesi silinerek oluşturulan transgenik modellerden elde edilen doğrudan bilgiler, bu proteinlerin mitokondri bölünmesi (fizyon) ve birleşmesi (füzyon) dinamikleri üzerinde ortak bir yolda kritik bir işlev gördüklerini, bu işlev kaybı ile mitokondrilerin biyogenezinde, hücre içi iletiminde, homeoztazında ve nihayet hasarlandıklarında mitofajik yolla yıkımlarında bozulmanın oluştuğunu ortaya koydu. Benzer şekilde, PH'da çevresel risk faktörü olarak bilinen pestisitler gibi mitokondriyal toksinlerin de kompleks inhibisyonu yanı sıra mitokondri füzyon/fizyon dinamiklerini etkilediklerinin gösterilmesi bu yolağın gelecekteki tedavi yaklaşımlarında potansiyel bir hedef olabileceğini ortaya koymaktadır.

ABSTRACT

Understanding of the molecular mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease (PD) is rapidly expanding by direct evidence acquired from the monogenic forms of parkinsonism. Although we still need more information to solve the puzzle, these mutated proteins designate some common molecular pathways leading to pathogenesis. Abnormal aggregation of a-synuclein, mainly as toxic oligomers, holds a central place among these pathogenic paths, such as mitochondrial dysfunction and oxidative stress, deficiency of proteosomal and lysosomal degradation, derangement of ionic homeostasis and intracellular trafficking, and transcriptional dysregulation. As its rare point mutations do, multiplications (duplication or triplication) of a-synuclein cause accelerated aggregation, giving an opportunity to investigate the phenotypic spectrum of Lewy body diseases both clinically and pathologically. Recent observations of the occurrence of Lewy body-like pathology in embryonic grafted nigral transplants have led to speculative but exciting hypothesis of

prion-like behavior for a-synuclein aggregates. This concept, supported by an elegant study demonstrating that overexpressed a-synuclein can be transmitted between neurons both in vivo and in vitro models, may also explain the orderly progression of Lewy body pathology in nervous system, proposed originally by Braak and his co-workers. Also very recently, two large, population-based genome-wide association studies revealed that the variations in a-synuclein gene locus are the major genetic risk for sporadic PD patients from different ethnic origins, supporting further the central role of pathologic a-synuclein aggregation in PD.

Although slower than expected, growing understanding the neurobiology of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), mutations of which are the most common cause of familial PD, has also provided new clues about the pathogenesis, especially in terms of its kinase and GTPase activities. With its critical role in cytoskeleton dynamics and possible role in programmed cell death mechanisms, LRRK2 may be related to apoptotic and possibly also autophagic cell death. Dysregulation of mitochondrial function and structure is well-known consequence of many environmental toxic insults and genetic mutations leading to PD, mainly by perturbations of complex I function. A new concept has emerged from the recent discoveries highlighting that mitochondrial dynamics are also critically involved in neurodegenerative mechanisms in PD. Evidence from transgenic models revealed that parkin and PINK1 proteins, mutations of which are the most common cause of autosomal recessive forms of familial parkinsonism, interact in a common pathway to effect fusion and fission dynamics of mitochondria, resulting in impaired mitochondrial trafficking, biogenesis, homeostasis and degradation by mitophagy. Likewise, mitochondrial toxins, like pesticides, known as environmental risk factors of PD by inhibiting complex I have also critical effects on mitochondrial dynamics, rendering this pathway as new target in future therapeutic approaches.

Hareket Bozukluklarında Bazal Gangliyon Devrelerinin Rolü ile İlgili Yeni Yaklaşımlar

Recent Understanding of Basal Ganglia Circuits in Movement Disorders

Raif Çakmur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Dokuz Eylül, İzmir, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):87

ÖZET

Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, hemiballizm ve distoni gibi istemli hareketin gerçekleştirilmesinde bozukluklarla karakterize hareket bozuklukları bazal gangliyon devrelerinin disfonksiyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Albin ve DeLong tarafından yaklaşık 20 yıl önce tanımlanan klasik modelde, bazal gangliyon devreleri direkt ve indirekt yollar şeklinde basitleştirilmekte ve hareket bozukluklarının patofizyolojisi de bu yollardaki ateşleme hızı değişiklikleri ile açıklanmaktadır. Ancak, son 2 dekada bazal gangliyon devreleri ile ilgili bilgilerimiz büyük oranda artış göstermiştir. Buna paralel olarak modelleme anlayışında deşarj hızı gibi yaklaşımlardan bazal gangliyon ağlarındaki osilatuar ve senkronize aktivitelerin karakterize edilmesine doğru bir kayma ortaya çıkmıştır. Bazal gangliyonların fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması ve doğru biçimde modellenmesi, hareket bozukluğu grubu hastalıklar için daha iyi tedavi stratejilerinin ortaya konması açısından büyük önem taşımaktadır.

ABSTRACT

Dysfunctions of the basal ganglia circuits cause movement disorders, such as Parkinson's disease, Huntington's disease, hemiballism, and dystonia, which are characterized by disturbances in the execution of voluntary movements. The classic model, described nearly 20 years ago by Albin and DeLong, simplified the basal ganglia circuitry as represented by the direct and indirect pathways, and the pathophysiology of movement disorders was explained by firing rate changes through these two pathways. However, our understanding on the basal ganglia circuits has increased enormously during the last two decades. Accordingly, attention has switched from considerations of discharge rate to the characterisation of oscillatory and synchronised activities within basal ganglia networks. Better modeling of BG circuits is very important, because a greater understanding of this networks may lead to the development of better treatment strategies for movement disorders.

Otizm Patogenezinde ve Uygulanan Girişimlerin Etkisinde Biyolojik Etmenler

Biological Factors in Pathogenesis and Intervention Strategies of Autism

Özgür Yorbık

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Hastanesi, Çocuk Ruh Sağlığı Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Child and Adolescent Psychiatry, Gulhane Military Medical School Haydarpaşa Hospital, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):88

ÖZET

Otizm, sosyal iletişimin ve etkileşimin gelişiminde bozulma ve sınırlı aktivite repertuarı ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizmin etyolojisi bilinmese de, çeşitli araştırmaların sonuçları serebral korteks, limbik sistem ve serebellumda nöronal migrasyon, nöronal düzenlenme, sinaptik budanma ve nöronların seçici bir şekilde eliminasyonundaki anormalliklerin otizmin gelişimine katkısı olabilir. Oksidatif stres, glutamaterjik disfonksiyon, genetik, çevresel, immünolojik ve biyokimyasal etkenler nöronlardaki, nörogladaki ve kortikal hücre mimarisindeki anormallikler ile ilgili olabilir. Otizmin riski ile ilgili erken dönem biyo-ışaretlerinin tanımlanması önleme ve tedaviye yönelik yeni stratejilerin gelişimini sağlayabilir.

ABSTRACT

Autism a neurodevelopmental disorder characterized by impaired development of social interaction and communication, and markedly restricted repertoire of activities. Although the etiology of autism remains unknown, several line of research now support the view of that abnormalities in neuronal migration, alignment and the elaboration, pruning, and selective elimination of neuronal processed in cerebral cortex, the limbic system and the cerebellum may contribute to its development. Oxidative stress, glutamatergic dysfunction, genetic, environmental, immunological, and biochemical factors may be implicated in abnormalities of neuronal and cortical cytoarchitecture, as well as neuroglial cells. Identifying early biomarkers of the risk of autism may provide to develop new prevention and intervention strategies.

Otizm Spektrum Bozukluklarının Genetiği

Genetics of Autism Spectrum Disorders

Betül Mazlum

Atlas Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Atlas Hospital, Child and Adolescent Psychiatry Clinic, İstanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):89-90

ÖZET

Otizm spektrum bozuklukları, etyolojisinde genetik yatkınlığın etkisinin en fazla olduğu düşünülen gelişimsel nöropsikiyatrik hastalık grubudur (1). Ancak bugüne kadar yapılmış olan birçok araştırmaya rağmen, otizm spektrum bozukluklarının (otistik bozukluk, Asperger sendromu, başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk) genetik temeli tam olarak aydınlatılamamıştır. Otizmin; otozomal resesif, otozomal dominant veya X kromozomuna bağlı genetik geçiş gösteren tek bir genin kalıtımından kaynaklanmadığı hatta bozukluğun oluşumuna katkıda bulunan birçok genin varlığının söz konusu olduğu iddia edilmektedir (2). Gittikçe artan çalışma sonuçlarına ilişkin deliller otizmin etyolojisinde sadece lokus heterojenitesinin (birçok farklı lokustan herhangi birindeki mutasyonun aynı klinik fenotipe neden olması) değil allelik heterojenitenin de (tek bir gendeki farklı mutasyonların aynı genetik hastalığa sahip farklı bireylerde görülmesi) rol oynadığını düşündürmektedir (1,3). Diğer yandan otizm spektrum bozukluğuna sahip bireyler arasında da fenotipik heterojenitenin bulunması bu alanda yapılan genetik çalışmaların dizaynı ve sonuçlarının yorumu açısından kısıtlayıcı bir faktör olmaktadır. Genetik çalışmalarda ortaya çı-

kan tüm bu sınırlayıcı etmenlere rağmen otizm etyolojisinde rol oynadığı düşünülen bir dizi gen tespit edilmiştir ve bu bulgular ışığında otizm spektrum bozukluklarında önemli olabilecek potansiyel moleküler yollara ilişkin bilgiler giderek artmaktadır. Genetik araştırmalarda kullanılan teknolojinin son yıllarda oldukça hızlı bir şekilde gelişmiş olması, tüm genomun taranmasına imkan vermesi ve böylece kromozomlardaki mikroskopa görülemeyecek kadar küçük anormalliklerin dahi saptanabilmesi, yakın zamanda otizmin etyolojisine ilişkin heyecan verici verilerin elde edilebileceği yönünde umut vadetmektedir (1). Bu konuşmada otizm spektrum bozukluklarının genetik temeline ilişkin hipotezlerden, bu bozukluk üzerine yapılan genetik çalışmalarda kullanılan yöntemlerden ve bu çalışmalar ışığında elde edilen son verilerden bahsedilecektir.

ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASDs) are suggested to be the most genetic disorders in developmental neuropsychiatric syndromes (1). Despite several decades of accumulating data the genetic etiology of autism spectrum disorders, including autism, Asperger syndrome and pervasive developmental disorder-not otherwise specified

(PDD-NOS), remain to be known. It is believed that ASDs are not caused by a single gene transmitted in a simple Mendelian fashion. In contrast, potential contribution of many different genes rendering the patients vulnerable to this highly dysfunctioning complex disorder are considered in the etiology (2). Furthermore accumulating evidence suggests that not only locus heterogeneity (where the same clinical phenotype can result from mutations at any one of several different loci) but also allelic heterogeneity (where many different mutations within a given gene can be seen in different patients with a certain genetic disorder) might be playing a role in the etiology of ASDs (1,3). Phenotypic heterogeneity in this disorder is also another restricting factor for the design of genetic studies and for the interpretation of results. Despite these challenges, genetic studies revealed a number of genes that are suspected to be contributing to the genetics of ASDs and data concerning potential molecular pathways that might be critical in autism have begun to emerge from these fin-

dings. Highly developing technologies used in genetic studies in recent years made it easy to scan whole genome even for submicroscopic changes and promise profound influence on gene discovery in the near future (1). This presentation will focus on current hypothesis on the genetics of ASDs, methodologies employed to be used in the studies to discover the contributing risk alleles and the results of the last research on this area.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. O'Roak B, State MW. Autism genetics. Strategies, challenges and opportunities. *Autism Res* 2008;1:4-17.
2. Gupta AR, State MW. Recent advances in the genetics of autism. *Biol Psychiatry* 2007;61:429-37.
3. Mendelian pedigree patterns. Chapter in *Human Molecular Genetics*. Strachan T, Read AP (eds). 3rd ed. New York: Taylor & Francis Group, 2004:102-19.

Otizmin Değerlendirilmesinde Fonksiyonel MRG Çalışmaları

Functional MRI Studies in the Evaluation of Autism

Barış Diren

Medicana International Ankara Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
Department of Radiology, Medicana International Ankara Hospital, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):91

ÖZET

Otizm, davranışsal semptomların değerlendirilmesi ve gözlemi sonucunda tanımlanan bir hastalıktır. Otistik olgularda santral sinir sistemine ait yapısal bir anormallik görüntülenmemesine karşın, son yıllarda gelişmekte olan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) tekniği, bu grupta yer alan olgularda ilginç veriler ortaya koymaktadır. fMRG, beyinde tanımlı uyaranlara, tanımlı bölgelerin verdiği yanıtı görüntüleyen bir tekniktir. Değişik ödevlerin (task) uygulanması sürecinde özel inceleme serileri ile yapılan MRG tetkikinde, aktive olan nöronların hücre içi oksijen yoğunluğundaki artışı ölçmeye dayanmaktadır. Bu alanda yürütülen birçok araştırma otizmin nedenini ortaya koymada kesin bir sonuç elde etmemiş olmasına karşın, otizmde beyinin değişik uyaranlara verdiği farklı yanıtları görüntülemektedir. Frontal lop aktivasyonları üzerine yoğunlaşan çalışmalar, otizm olgularında değişik uyaranlara yetersiz yanıtların verildiğini ortaya koymuştur. Yine bu alanda yürütülen çeşitli çalışmalar da temporal lopların, amigdalanın, serebellumun ve korpus kallosumun fonksiyonel ilişkileri ve kontrol gruplarından farklılıkları araştırılmaktadır.

ABSTRACT

Autism is a disease can be diagnosed with behavioral assessment and observation of symptoms only. Though not to be shown any significant or specific structural abnormality in the central nervous system of the patients with autism, developing functional magnetic resonance imaging (fMRI) techniques reveal interesting findings in autistic cases recent years. fMRI, is a typed of specialized MRI scan which measures the hemodynamic response (change in blood flow) related to neural activity in the brain. A lot of research conducted in this area could not revealed the cause of autism, but fMRI showed the different reactions in cerebral cortex are given to different stimuli. Focused on the frontal lobe activation studies in patients with autism, fMRI showed some inadequate responses were given to some specific stimuli. Various studies conducted in this area are still in research phase in autism. These researchs are also focused on functional responses of the temporal lobes, amygdala, cerebellum and corpus callosum in cases with autism and to investigate the differences from healthy volunteers.

Beyin Haritalama Yöntemleri İçin AR-GE ve Klinik Uygulamalar /
Research and Development of Brain Mapping Techniques and Clinical Applications

Beyin Haritalama Yöntemleri İçin AR-GE ve Klinik Uygulamalar

Research and Development of Brain Mapping Techniques and Clinical Applications

Arzu Özkan Ceylan, Elvin Doğutepe Dinçer, Sirel Karakaş, H. Muammer Karakaş

Hacettepe Üniversitesi, KOSGEB Teknoloji Geliştirme Merkezi, Ankara, Türkiye
KOSGEB Technology Development Center, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Turk Norol Derg 2010;16(Ek 1):92-93

ÖZET

Günümüzde özellikle insan zihninin beyne atıfta bulunularak anlaşılabilmesi görülmüş, geçerli paradigma "bilgi/beyin" olmuş, geçerli bilim alanı kognitif nörobilim, bu multidisipliner bilim dalının araştırma yaklaşımı da multiteknolojik olmuştur. Panelde klinik örneklemeler (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: DEHB ve epilepsi) üzerinde davranışsal, elektrofizyolojik ve nöroradyolojik görüntülemenin sağladığı bakış açıları, deneysel bulgularla örneklenecektir. Davranışsal bulguların elde edilmesinde, nörospikolojik testlere göre daha saf bilgi türlerini ölçen, son dönemde geliştirmiş olduğumuz "DEHB Bataryası" görevleri kullanılmıştır. Kontrol grubuna göre fark, bazı görevlerde ve bazı doğru ve hata türlerinde ortaya çıkmıştır. Bozukluğun bilgi işlemenin hangi aşamasında meydana geldiğini belirlemede DEHB Bataryası altında olay ilişkili potansiyel (OİP) kayıtları alınmıştır. DEHB'li çocukların görevlere dikkat edebilmek için daha çok çaba harcadığı (yüksek N200 genliği), ketleme gerektiren görevlerde uyarıcı değerlendirilmenin daha etkisiz biçimde gerçekleştiği (sık veya uzun latanslı P300) belirlenmiştir. EEG/OİP yüksek zamansal çözünürlüğe ancak düşük uzaysal çözünürlüğe sahiptir. Bu

kısıtı gidermede, MR altında EEG kaydının yapılabilirliği incelenmiş; gerekli artefakt eleme işlemleri uygulandığında, manyetik rezonans görüntüleme sırasında kaydedilen beyin elektriksel faaliyetinin standard elektrofizyoloji laboratuvarında kaydedilenle eşdeğer olduğu belirlenmiştir. Görev performansının beyinde yarattığı aktivasyon, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (FMRG) ile haritalanmıştır. Bunun için son dönemde geliştirmiş olduğumuz "TURCONS-4 FMRG Bataryası" kullanılmıştır. Görev koşulları altında elde edilen beyin potansiyellerindeki görüntülerin ve bunların beyne yayılımının sağlıklı katılımcılardan elde edilenlerle örtüşmediği belirlenmiştir. FMRG ve MR spektroskopinin cerrahi aday epilepsi hastalarında, lezyon alanları ile beyindeki kritik fonksiyonel alanların (örn. Konuşma) birbirine göre olan komşuluklarını gösterme ve cerrahi işlemleri yönlendirmedeki rolü bulgularla örneklendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöropsikolojik görevler, olay-ilişkili potansiyeller, multimodal MR-EEG, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme.

Çalışmaların bir kısmı Proje No: HÜ-BAB 2006K 120 640-06-08 ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

Presently, it is common knowledge that human cognition can be understood in reference to the brain. The valid research paradigm is "brain/cognition", the scientific branch is neuroscience, and research approach of this multidisciplinary approach is multitechnological. The perspectives that different techniques provide are demonstrated on clinical samples (Attention Deficit Hyperactivity Disorder: DEHB, and epilepsy). Behavioural data were obtained using the "DEHB Battery" that we have lately developed. This battery consists of tasks that target relatively unitary cognitive processes. Differences were obtained in only some tasks and in some types of correct and incorrect responses. Where in the information processing the disorder occurred was studied using event-related potentials (ERPs) obtained under the DEHB Battery. Children with DEHB executed high effort for attending to stimuli (high amplitude N200). Stimulus evaluation was characterised by a shallow P300. EEG/ERP has high temporal resolution but a low spatial one. Feasibility of electroencepha-

lography (EEG) during MRI was studied. Multimodal MR-EEG was found to be possible; equivalent components were obtained under the standard electrophysiology laboratory conditions and the hostile MRI environment. Brain activation during task performance was also studied using functional magnetic resonance imaging (FMRG). Tasks were from "TURCONS-4 FMRI Battery" which we developed. The activation patterns and locations obtained for the clinical samples were different than those obtained for healthy samples. FMRG and MR spectroscopy provided important information with regards to the spatial relation between the location of the lesion and that of critical brain centers (e.g. for speech) and thus contributed to neuronavigation in epilepsy surgery.

Key Words: Neuropsychological tasks, event-related potentials, multimodal MR-EEG, functional magnetic resonance imaging.

Part of the research was supported by Project No: HÜ-BAB 2006K 120 640-06-08.

