

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

Ian M. Stanford

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Transgenic Animal Models of Parkinson's Disease

Aygül Balcioğlu

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

REFERENCES

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

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

Nicolas Mallet

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

REFERENCES

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

Periferik Sinir Yaralanmalarında İyileşme ve İyileştirici Etmenler

Nerve Regeneration in Peripheral Nerve Injuries and Regenerative Factors

Kaan Gideroğlu

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

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 37-38

ÖZET

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

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

ABSTRACT

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Periferik Sinir Sorunlarında Somatosensöriyal Değerlendirme ve Duyu Eğitimi

Somatosensory Testing and Rehabilitation in Peripheral Nerve Problems

Fuat Yüksel

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

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 39-40

ÖZET

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

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Duyu, PSSD, nöropati.

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

Key Words: Sensory, PSSD, neuropathy.

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Brakial Pleksus Onarımında Güncel Yaklaşım

Atakan Aydın

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

Periferik Sinir Yaralanmalarında Deneysel Hayvan Modelleri

Experimental Animal Models for Peripheral Nerve Injuries

Yiğit Özer Tiftikcioğlu

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

Nöronal Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri: Yeni Tedavi Hedefleri

Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: New Treatment Targets

Vahide Savcı

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

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

ÖZET

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Nikotinik, alfa7-nikotinik reseptörler, CDP-kolin, nöroprotektif, tedavi.

ABSTRACT

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Alzheimer Hastalığı ve Glukoz Metabolizması

Alzheimer's Disease and Glucose Metabolism

Turgay Çelik

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

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

ÖZET

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

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

ABSTRACT

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

İlaç Kötüye Kullanımında Yeni Hedefler: Glisin-Glutamin

New Targets in Drug Abuse: Glycyl-Glutamine

Gökhan Göktalay

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Şizofreni Patogenezinde Agmatin ve Benzer Poliaminler

Agmatine and Similar Polyamines in Schizophrenia Pathogenesis

İ. Tayfun Uzbay

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

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

ÖZET

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

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

ABSTRACT

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Emosyon ve Biliş Arasındaki İlişki: Limbik ve Prefrontal Sistemlerin Etkileşimi

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

Didem Gökçay

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

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

ÖZET

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

Eş Zamanlı EEG ve Nörooptik Görüntüleme ile Nörovasküler Bağlantının İncelenmesi

Simultaneous Recording of EEG and Neurooptical Imaging to Investigate Neurovascular Coupling

Ata Akın

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

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

ÖZET

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

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

ABSTRACT

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

EEG ve fMRG'de Bütünleştirici Yaklaşımlar

Integrative Approaches in EEG-fMRI

Ahmet Ademoğlu

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

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

ÖZET

EEG-fMRG entegrasyonunda 3 temel yaklaşım mevcuttur;

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

There are 3 major approaches for EEG-fMRI integration;

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

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

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

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

stand promising for explaining the dynamics of neurovascular coupling.

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

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

Multipl Sklerozun Patogenez ve Tedavisinde Yenilikler

Ayşe Altıntaş

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

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 57-58

ÖZET

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

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

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, immün sistem, immünterapi.

KAYNAKLAR

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

Myasthenia Gravis İmmünpatogenezi

Aslı Kurne

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

Depresyon Patogenezinde Aminoasit Mediyatörlerin Diğer Nöromediyatörler ile Etkileşimi

Aminoacid Mediators in Depression Pathogenesis, Interactions with Other Neuromediator Systems

M. Zafer Gören

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

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

ÖZET

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Anksiyete ve Stres Bozukluklarında Metabotropik Glutamat Reseptörlerinin Rolü

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

Şule Gök

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

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

ÖZET

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

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

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, metabotropik glutamat reseptör.

ABSTRACT

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

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

Key Words: Anxiety, metabotropic glutamate receptor.

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

EEG “Feed-Back” Nedir?

What is EEG Feed-Back?

Sacit Karamürsel

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

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

ÖZET

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

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

ABSTRACT

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

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

Key Words: EEG, EEG feed-back.

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

EEG-Geribildirim Uygulamasına Endofenotipik Yaklaşım

Endophenotypic Approach to EEG Biofeedback Training

Numan Ermutlu

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Fibromiyalji Sendromu Tanılı Hastalarda Nörogeribildirim Uygulaması

Neurofeedback Intervention in Patients with Fibromyalgia Syndrome

Sadi Kayıran

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

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

ÖZET

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Dopaminergic Neurotransmission in Animal Models of Dystonia

Aygül Balcioğlu

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

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

ABSTRACT

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

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

REFERENCES

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

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

Ebba Lohmann

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

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

ABSTRACT

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

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

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

Key Words: Dystonia, genetics, DYT.

REFERENCES

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

Distoniye Klinik Yaklaşım

Clinical Approach to Dystonia

Bülent Elibol

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

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 72-73

ÖZET

Distoni geniş spektrumda klinik prezentasyonları ve çeşitli sebepleri olan oldukça sık görülen bir hareket bozukluğudur. Etkin medikal veya cerrahi tedavi planı için distoni klinikte sistematik bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Bu yaklaşımda ilk adım distonik kasılmaların doğru olarak tanımlanmasıdır; distonik hareketler klasik olarak genellikle bükücü nitelikte hareket veya postürlere yol açan tekrarlayıcı veya devamlı kas kasılmaları olarak bilinir. Distonik kasılmalar distonik tremor, miyoklonus, paradoksik distoni veya değişik formda işe-spesifik distoniler gibi farklı ve bazen şaşırtıcı formlarda görülse de daima aynı kas gruplarıncı oluşturulan bir paterne ve yöne sahiptir. Duyusal hile ve bazı başka özellikler de klinik tanıda yardımcı olur. Elektrofizyolojik tanı nadiren gerekir. Fenomenolojik tanıdan sonra ikinci adım distoni etyolojisinin primer veya sekonder olarak sınıflanan geniş ve giderek artan bir listede tanımlanmasıdır. Etkilenen vücut bölgelerinin anatomik dağılımı, hastalığın başlangıç yaşı, eşlik eden diğer nörolojik bulguların varlığı bu konuda ilk yardımcı hususlardır. Sekonder distoniler için telkin edici bazı özelliklerin varlığı öteden beri iyi bilinir. Bunlara dayanarak şüphelenilen sekonder distoni nedeni uygun biyokimyasal ve nörogörüntüleme çalışmaları ile ortaya konmaya çalışılır. Sekonder ne-

den ekarte edildikten sonra primer distoni nedeni aile hikayesi olmasa da halen 7'sinin geni bilinen tanımlanmış 15 gen lokusu ile ilgili monogenik formdan birine uydurulmaya çalışılır. Bu formların fenotipik özelliklerinin iyi bilinmesi daha rasyonel genetik tanısal çalışmalara ve genetik danışmanlık vermeye yardımcı olur. Atipik formların oldukça sık görülmesi dikkatli klinik değerlendirmeyi önemli kılmaktadır. Bu formlar arasındaki DYT1 sadece en sık görüldüğü için değil aynı zamanda ilginç moleküler genetik özellikleri ve gen ürünü olan torsinA'nın fonksiyonel özellikleri de distoni fizyopatolojisinin anlaşılmasında önemlidir. DYT1 ve diğer bazı formlara ait transgenik modeller, gen taşıyıcı bireylerden elde edilen görüntüleme ve elektrofizyolojik bulgularla beraber distoniye neden olan mikro ve makronöronal devreler hakkında bilgi vermekte ve daha akılcı tıbbi ve cerrahi tedavi yaklaşımlarına imkan hazırlamaktadır.

ABSTRACT

Dystonia is a quite common movement disorder with a wide spectrum of clinical presentations and underlying causes. For an effective medical or surgical intervention, a systematic approach to dystonia is required. The first step

is the correct phenomenological recognition of dystonic movements, which are classically characterized by sustained or repetitive muscle contractions usually causing twisting movements or body postures. Although there might be many diverse, sometimes confusing clinical presentations of dystonic contractions, such as dystonic tremors, myoclonic dystonia, paradoxical dystonia or several forms of task specific dystonias, they are always patterned and have consistent directionality. Clinical observation of sensory tricks or other specific features also provide valuable diagnostic clues. Electrophysiological confirmation is rarely required. The second step is to define the underlying cause, which might be among the expanding list of primary or secondary dystonias. The anatomical distribution of affected body parts, age of onset and the existence of other neurological signs may help to guide further laboratory testing. There are well-defined clinical clues for suggesting a secondary cause for dystonia. Proper biochemical tests and imaging studies are needed to identify neurodegenerative syndromes and other structural ca-

uses presenting with dystonia. After excluding these causes, suspected primary dystonia, even if it is most likely sporadic, might be related to one of the monogenic causes of dystonic syndromes of 15 known genetic loci with 7 identified genes. Phenotypic knowledge of all these forms helps to rational approaches for genetic testing and family counseling. Atypical presentations are quite common, necessitating more careful clinical observation. Among these, DYT1 is very important for not only being the most common genetic form of primary dystonia, but also for giving valuable information about the mysterious pathophysiology of dystonia by its interesting molecular genetics and cellular functions of the gene product torsin A. Studies on animal models of DYT1 and some other monogenic forms of dystonia, alongside the functional imaging and electrophysiological studies of gene carriers help to identify defective micro- and macro-neuronal circuits and provide the rational basis of current medical and surgical treatments.

Noninvasive Navigated Brain Stimulation (NBS) in Cortical Mapping-What Do Tumor and Stroke Patients Tell Us?

Jari Karhu^{1,2}

¹ Department of Physiology, University of Kuopio,

² Nexstim Ltd., Helsinki, Finland

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 74

Objective: We have evaluated Navigated Brain Stimulation (NBS) as a brain mapping method by demonstrating its ability to map the cortical representation of specific muscles by stimulating motor areas, eliciting direct corticospinal volleys, and recording the evoked muscle responses by surface EMG.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) preferentially stimulates neurons located directly beneath the coil's maximal electric field. However, it is difficult to precisely localize cortical targets with traditional TMS devices. We use real-time interactive 3D-positioning for targeting. The intracranial stimulating electric field, "dose", of NBS is also calculated and visualized in real time, taking into account individual head shape and stimulating coil shape. What distinguishes the method from all other brain imaging tools is the causality: We know, that to observe an EMG-response stimulation must activate the cortical end of a functioning corticospinal motor tract.

Results: We have observed permanent plastic changes, e.g., in figure skater's leg motor presentations. Moreover, the motor neuronal populations have now been mapped;

a. Prior to the operation of tumors or lesions adjacent to these viable brain areas, and

b. At various stages after a stroke. The mapping has provided exact information about the location of viable tissue even in the cases with prominent swelling and alterations of the anatomical structures. The non-invasively recorded locations agree very well with intracranial direct cortical stimulation. Prominent plastic changes are frequently seen in chronic stroke patients and they reflect well the functional capacity of the individual subject

Conclusion: NBS localizes motor areas quickly and reliably. NBS mapping is a significant new tool in the study of plastic changes in human cortex.

Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıkların Tedavisinde Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

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

Özden Şener

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: rTMS, tedavi, ağrı, depresyon.

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

Key Words: rTMS, treatment, pain, depression.

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Modulation of Cortical Excitability Via rTMS

Aslı Demirtaş Tatlıdede

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

REFERENCES

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

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

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

Ramazan Bal

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

Migren ve Kalsiyum Kanalları

Migraine and Calcium Channels

Serpil Demirci

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

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

ÖZET

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Nörolojik Hastalıkların Patofizyolojisinde TRPM2 Katyon Kanallarının Moleküler Rollerini

Molecular Roles of TRPM2 Cation Channels in Pathophysiology of Neurological Diseases

Mustafa Nazıroğlu

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

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

ÖZET

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

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

Bulgular: Oksidatif stres artışı ve antioksidan sistemin zayıfladığı durumlarda DNA tahribi ve NAD'dan PARP ve sonrasında PARG aktivasyonları ile ADP-Riboz (ADPR) oluşumu artmaktadır (1,3). Hem ADPR ve NAD, hem de oksidatif stres ürünlerinden olan H₂O₂'nin TRPM2 kanallarını aktive ettiğine dair bildirimler mevcuttur (4,5). Fakat bir kısım araştırmacılar oksidatif stresin DNA hasarına ne-

den olarak ADPR üretimini artırdığına ve ADPR vasıtası ile TRPM2 kanallarının aktive edildiğini savunurken, bir kısım araştırmacılar ise hem ADPR, hem de H₂O₂'nin birbirinden bağımsız olarak TRPM2 kanallarını aktive edebildiklerine değinmektedir (2,4). Günümüzdeki hiçbir Ca⁺² kanal blokeri TRPM2 kanallarını bloke edememektedir. Antioksidanların bloker etkileri de çeşitlilik ve zıtlık arz etmektedir. Bir kısım araştırmacı mannitol ve katalazın TRPM2 kanallarını bloke ettiğini bildirirken, diğer bir kısım araştırmacı glutatyon ile C ve E vitaminlerinin bloke edici etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir (1,5). Son yapılan çalışmalarda TRPM kanallarının nörolojik hastalıklardaki önemine değinilmektedir. Örneğin; astrositlerde meydana gelen oksidatif stres ürünlerinden nitrik oksit ve amiloid β peptidin mikroglia hücrelerinde TNFα üretimi artışı ve TNFα ile TRPM2 kanallarının aktivasyonuna bağlı sitozolde Ca⁺² artışı Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde rolü olabileceğine değinilmiştir (2). Ayrıca, amiyotrofik lateral sklerozis ve Parkinson'a bağlı demans da TRPM2 ve TRPM7 kanallarındaki genlerin bozuklukları bu hastalıkların etyolojisinde rol oynadığına değinilmektedir. Bu panel sunumunda bu çalışmalara detaylı olarak değinilecektir.

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Temporal Lobe Epilepsy Models

Asla Pitkänen

University of Kuopio, Kuopio, Finland

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

ABSTRACT

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

REFERENCES

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

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

Filiz Onat

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

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

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

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

REFERENCES

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

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

Nöroprotektif Moleküller (Eritropoetin ve Aktive Protein C)

Neuroprotective Molecules (Erythropoietin and Activated Protein C)

Sermin Genç

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

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 87-88

ÖZET

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Eritropoetin, aktive protein C, beyin.

ABSTRACT

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

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

Key Words: Erythropoietin, activated protein C, brain.

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Serebral İskemide Hücre Ölüm Mekanizmaları ve Nöroproteksiyon

Cell Death Mechanism in Cerebral Ischemic Injury and Neuroprotection

Yasemin Gürsoy Özdemir

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

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

ÖZET

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

Anahtar Kelimeler: İskemi, apoptoz, nekroz, nöroproteksiyon.

ABSTRACT

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

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

Key Words: Ischemia, apoptosis, necrosis, neuroprotection.

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

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

Nöroproteksiyonda Mikrotübüller

Microtubules in Neuroprotection

Arzu Karabay Korkmaz

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

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 91-92

ÖZET

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Nöron, mikrotübül, katanin, spastin.

ABSTRACT

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

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

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

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

Key Words: Neuron, microtubule, katanin, spastin.

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Nöronal Canlılıkta ETS Bölgesi İçeren Transkripsiyon Faktörleri

ETS Domain Transcription Factors in Neuronal Survival

Işıl Aksan Kurnaz

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

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

Münire Özlem Çevik

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

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 95

ÖZET

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

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

Bellek Bölünmez Bir Bütün Değildir

Memory is Not an Undividable Whole

Öğet Öktem Tanör

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

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 96-97

ÖZET

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Yaşlanan Bellek ve Alzheimer

Nurhan Er

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

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

ÖZET

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

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

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

Sarcopenia-Dynapenia Mechanisms

Brain Clark

Institute for Neuromusculoskeletal Research, University of Ohio, USA

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

ABSTRACT

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

Key Words: Aging, strength, neuromuscular.

REFERENCES

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

Yaşlı Kasın Hastalıkları

Myopathies of the Elderly Muscle

Piraye Serdaroğlu Oflazer

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Alzheimer Hastalığının Erken Tanısında Fonksiyonel Görüntüleme

Functional Imaging in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

Hakan Gürvit

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

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

ÖZET

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

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

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

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

ABSTRACT

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

8 of 23 MCI patients converted within a mean of 3.3 years, while in the second 8 of 22 converted within 1 year; in both of the studies all those converters had a baseline FDG-PET pattern of predominantly pCG hypometabolism similar to the group of early AD patients (3,4). Finally, an AD-specific FDG-PET hypometabolism pattern, used in combination with a lower than cut-off value in a memory measure was reported to predict conversion with sensitivity and specificity values above 90% (5). A remarkable and exciting development in the field was brought to the fore by the advent of ligands that bind to the amyloid beta fibrillary fragments in the brain, one after another starting with the mid-decade. Among a number of such ligands, those most widely used are (11C) PIB and (18F) FDDNP. An overall conclusion from such imaging studies could be stated as amyloid imaging reveals a pattern of amyloid binding in the brain as almost the opposite, like a negative image of that is seen in FDG-PET; namely, the cold colors of hypometabolism of FDG-PET is reversed by the hot colors of amyloid binding. In a recent study, it was shown that, while the total amyloid load as revealed by PIB binding, was intermediate in the MCI group as compared with the normal controls and early AD patients, those MCI patients who had converted within 8 months had a baseline amyloid load similar to the AD group and that the PIB-PET was an earlier and stronger predictor of conversion as compared to the FDG-PET (6). Another recent study also showed that PIB-PET was a more sensitive predictor of conversion as compared to the atrophy measures of voxel-based morphometry (7). PIB load was shown to be inversely correlating with CSF Abeta-42 levels and using these 2 markers in combination led to better sensitivity and specificity values (8). Finally, metabolic imaging was established as a supporting criterion within the recently proposed new diagnostic criteria for AD (9). On the other hand, functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a more rarely used method in AD research and diagnostic work-up. In one remarkable study, fMRI was used with a memory measure in cognitively normal elderly APOE4 carriers and non-carriers. Although both groups performed similarly with the memory measure, more brain area was activated in the APOE4+ group and this compensatory activity was correlating with the amount of memory loss during the longitudinal follow-up (10), suggesting the pathological significance of the compensatory activity. The topographic mapping obtained by event-related potentials and event-related oscillations, both of which are methods of cognitive electrophysiology, could be considered as a form of functional imaging. Comparing early and moderate stage AD patients with normal controls, we have seen that while normals showing a parietal maximum P300 amplitude as expected, the early AD group succeeded obtaining a statistically

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Alzheimer Hastalığı Erken Tanısı İçin Biyokimyasal Hedefler

Biochemical Markers in Early Diagnosis of Alzheimer Disease

Türker Şahiner

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

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

ÖZET

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

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

ABSTRACT

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Alzheimer Hastalığının Erken Tanısında Yapısal Görüntüleme

Structural Neuroimaging in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

Başar Bilgiç^{1,2}

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

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

ÖZET

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

Ongun Onaran, Ali Kaya, Özlem Uğur

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

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

ÖZET

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

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

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

KAYNAKLAR

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

Sıçan Hipokampusunda Kısa Dönem Plastisite ve Absans Epilepsi

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

Yıldırım Sara

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

Emel Ulupınar

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

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

ÖZET

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Strese Bağlı Bilişsel İşlev Bozuklukları

Stres-Induced Cognitive Function Impairment

Güner Ulak

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

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

ÖZET

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Zenginleştirilmiş Çevrenin Beyinde Yol Açtığı Değişiklikler ve Davranıştaki Yansımaları

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

Kevser Erol

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

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

ÖZET

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

The Molecular and Cellular Mechanisms of Reperfusion Injury

Turgay Dalkara

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

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

ABSTRACT

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

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

REFERENCES

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

Grup II Sinir Lifleri ile İlgili Refleksler

Human Reflexes Related with Group II Fibers

Hilmi Uysal

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

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

ÖZET

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

Uzak Kaslardan Elde Edilen Uzun Latanslı Refleksler

Long Latency Reflexes Obtained from Remote Muscles

Cengiz Tataroğlu

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

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

ÖZET

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Blink Refleksi

Çağrı Mesut Temuçin

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

Türk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 125

ÖZET

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

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

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

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

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

Blink Refleksi

Çağrı Mesut Temuçin

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

Nörogenetikte Yeni Metodolojiler ve Uygulamalar

New Methodologies and Applications in Neurogenetics

Esra Battaloğlu

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

Musküler Distrofilerde Genetik Özellikler

Genetics of Muscular Dystrophies

Haluk Topaloğlu

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

Turk Norol Derg 2009; 15(Ek 1): 130

ÖZET

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

Beyin Gelişiminde Rol Alan Damarsal Genlerin Zamansal Analizi

Temporal Expression Analysis of Angiogenesis Related Genes in Brain Vascular Development

K. Özkan¹, AN. Başak², T. Kılıç¹

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

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

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

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

muz korelasyon, meningiomaların antianjiyojenik tedavilere uygun hedef oluşturduğunu düşündürmektedir.

ABSTRACT

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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