

S-01

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

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

Murat Okatan, Cullen Owens, Robert Komorowski, Howard Eichenbaum

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

ÖZET

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

KAYNAKLAR/REFERENCES

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

S-03

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

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

Özge Gündüz¹, Hasan Kırmızıbekmez², Erdem Yeşilada²

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

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

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

Anahtar Kelimeler: Kappa opioid reseptörler, sıçan beyni, radyoligand bağlanma, *Salvia* türleri.

ABSTRACT

Objective: Kappa Opioid Receptor (KOP) activation is known to produce analgesic, psychotomimetic, diuretic and antipruritic effects. KOP receptor ligands are investigated for their potential roles in the treatment of addiction, depression, feeding behavior, psychosis and schizophrenia.

Salvia divinorum (Lamiaceae) has been traditionally used for the psychoactive properties by the Mazatecs in Mexico and it has been used as a legal hallucinogen for several years in US and Europe (1). Recently a diterpene, salvinorin A was isolated from the plant leaves as an active ingredient which is actually a potent KOP receptor agonist responsible for the hallucinogenic effects (2,3). Salvinorin A is a unique non-nitrogenous KOP receptor ligand as well as an allosteric modulator of the Mu Opioid Receptor (MOP) (4).

The flora of Turkey is rich in *Salvia* species and represented by around 90 species, half of which are endemic [5]. *Salvia tomentosa* was reported to possess pain reducing effect in traditional medicine (Databank of Turkish Folk Medicines).

In order to explore the hallucinogenic substances like salvinorin A from the *Salvia* species growing in Turkey, we investigated the methanolic extracts of five *Salvia* species (*S. tomentosa*, *S. tchihatcheffii*, *S. rosifolia*, *S. dichroantha*, *S. sclarea*) for their potential to bind to opioid receptors in particular to KOP in rat brain membranes.

Materials and Methods: We used [3H] Diprenorphine, an unselective opioid antagonist in the radioligand receptor binding assays. In vitro displacement binding experiments were performed using Wistar rat brain membranes.

Results: All of the five extracts (11 mg/mL) inhibited the [3H]Diprenorphine binding more than 50% in rat brain membranes with ranging KOP binding affinities. Selectivity to KOP receptors was also determined in the presence of 1 µM blocking ligands [D-Ala2, N-MePhe4, Gly-ol]-enkephalin (DAMGO) and [D-Pen2,5]Enkephalin hydrate (DPDPE).

Conclusion: This study clearly demonstrates the potential opioid receptor binding activities of several *Salvia* species from the flora of Turkey. Further investigations for the receptor binding and functional activities of these species are in progress in our laboratory and furthermore we aim to isolate and characterize the active ingredients of the extracts guided by in vitro using radioligand receptor binding assays in rat brain membranes as well as CHO cells expressing opioid receptors.

Key Words: Kappa opioid receptors, rat brain, radioligand binding, *Salvia* spec.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Giroud C, Felber F, Augsburg M, Horisberger B, Rivier L, Mangin P. *Forensic Sci Int* 2000;112:143-50.
2. Siebert DJ. *J Ethnopharmacol* 1994;43:53-6.
3. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11934-9.
4. Rothman RB, Murphy DL, Xu H, Godin JA, Dersch CM, Partilla JS, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:801-10.
5. Hedge IC, *Salvia L*. In: Davis PH (ed). *In Flora of Turkey and East Aegean Islands*. Edinburgh: University Press, 1982:400-61.

S-04

Serebral Hacim Tahminlemede İki Yöntemin Karşılaştırılması: Planimetrik ve Nokta Sayımı Yaklaşımları

A Comparison of Two Methods for the Estimation of Cerebral Volume: Planimetric, and Point Counting Approaches

Niyazi Acer¹, Mehmet Niyazi Çankaya², Öznur İşçi², Mehmet Çamurdanoğlu³, Serpil Belen¹

¹ Muğla Üniversitesi Muğla Sağlık Yüksekokulu, Muğla, Türkiye

² Muğla Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Muğla, Türkiye

³ Muğla Devlet Hastanesi, MR Merkezi, Muğla, Türkiye

ÖZET

Bu çalışma 19-35 yaş arası 13 (6 erkek, 7 kadın) herhangi bir nörolojik semptomu olmayan normal kişi üzerinde ince kesit seviyesinde manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak yapılmıştır. Serebral hacmi tespit etmek için iki farklı yöntem kullanılmıştır. Çalışmanın amacı toplam serebral hacmin nokta sayımı ve planimetri yöntemlerine göre karşılaştırılması ve manyetik rezonans görüntülerinden aksiyal yönden elde edilen nokta sayımı ve planimetri yöntemlerine göre ölçümlenmiş gerçek kesitlerden spline interpolasyon kullanılarak ara değerler elde edilmesidir. On üç bireye ilişkin tahminlenmiş ortalama serebral hacimleri nokta sayımı ve planimetri yöntemlerine göre sırasıyla 1028.38 cm³, 1033.80 cm³ olarak tespit edilmiştir. İki yöntemle elde edilen serebral hacim sonuçları ve bu yöntemlerden elde edilen spline ara değer sonuçları karşılaştırılmıştır. Serebral hacim tahminlemede bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu sonuçlara ek olarak, nokta sayımı yönteminin planimetri yönteminden daha kısa sürede gerçekleştirildiğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Serebral hacim, interpolasyon, manyetik rezonans görüntüleme, nokta sayımı, stereoloji, planimetri.

ABSTRACT

This study was carried out on 13 normal subjects whose ages ranged between 19 and 35 years (6 males; 7 females) who are free of any neurological symptoms and signs, using serial magnetic resonance (MR) images at the level of thin sections. Two different methods were used to assess the cerebral volume (CV). The aim of this study is to measure the cerebral volume according to two methods: measurement of Cavalieri principle using point-counting and planimetry. We used the spline interpolation to generate intermediate slices from actual slices obtained by axial plane on MRI using the two measurements techniques. The estimated mean of 13 people of the CV measured by point counting method and planimetry were 1028.38 cm³ and 1033.80 cm³, respectively. The results of CV values obtained by the two methods and the results of spline interpolation following the two methods were compared. There was no statistically significant difference among the results of these for cerebral volume estimation methods. In addition to these results, we stress that the point-counting method takes less time than the planimetric method.

Key Words: Cerebral volume, interpolation, magnetic resonance imaging, stereology, point-counting, planimetry.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Acer N, Şahin B, Baş O, Ertekin T, Sarsılmaz M. Comparison of three methods for the estimation of total intracranial volume: Stereologic, planimetric, and anthropometric approaches. *Ann Plast Surg* 2007;58:48-53.
2. Acer N, Sahin B, Usanmaz M, Tatolu H, Irmak Z. Comparison of point counting and planimetry methods for the assessment of cerebellar volume in human using magnetic resonance imaging: A stereological study. *Surg Radiol Anat* 2008;30:335-9.
3. Acer N, Sahin B, Ucar T, Usanmaz M. Unbiased estimation of the eyeball volume using the Cavalieri principle on computed tomography images. *J Craniofac Surg* 2009;20:233-7.

S-05

Mekanik Hasarın Aksonal Taşımaya Etkisi

The Effect of Mechanical Damage on the Axonal Transport

Elçin Yenidünya Yardım¹, Gürkan Öztürk²

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Sinir hücrelerinde gövdeden aksona ve aksondan gövdeye doğru iki yönlü madde taşınması gerçekleşir. Bu çalışmada, fare primer duyu nöron kültüründe nöronların uzattığı aksolonların laser ışınıyla hasarı sonrası hasarlanan ve komşu dalda aksonal taşımının ne şekilde etkilendiğinin açıklığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmadan önce etik kurul izni alınmıştır. Fare arka kök ganglionlarından, mekanik ve enzimatik ayrıştırılmalar sonucu izole nöron kültürü yapıldı. Yaklaşık 36 saat sonra uzamış olan aksolonlar, laser mikro diseksiyon mikroskobu ile hassas bir şekilde kesildi. Aksotomi öncesi ve sonrası aksolon boyunca sürmekte olan taşıma üçer dakika boyunca görüntülendi ve kesim hattından belli uzaklıklarda dakikada geçen parçacık sayısı hesaplanarak aksotomi sonrası meydana gelen değişiklikler analiz edildi.

Bulgular: Aksotomi sonrası ilk gözlenen, birinci dakika içinde kesim yerinden 50 µm uzaklığa kadar retrograd taşımının yavaşlamasıydı (kesim öncesi: 1.5 parçacık/dakika, kesim sonrası: 0.5 parçacık/dakika, p< 0.05). İkinci dakikada 25 µm uzaklıkta anterograd taşıma da etkilendi (kesim öncesi: 0.6 parçacık/dakika, kesim sonrası: 0.2 parçacık/dakika, p< 0.05). Üçüncü dakika içinde retrograd taşıma 50 µm'den daha uzak bölgede etkilenmezken, anterograd taşıma 50 µm'lik mesafede anlamlı derecede azaldı (kesim öncesi: 0.5 parçacık/dakika, kesim sonrası: 0.06 parçacık/dakika, p< 0.05). Komşu dallarda herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Yorum: Aksotomi hasarı öncelikle retrograd aksonal taşımayı etkilerken, anterograd taşıma daha geç etkilendi; komşu dallar ise gözlem süresi içinde etkilenmedi.

Anahtar Kelimeler: Aksonal taşıma, aksotomi, nöron.

ABSTRACT

Objective: Bidirectional material transport from cell body to axon and from axon to cell body occurs in neurons. In this study it was aimed to elucidate how axonal transport is affected in injured and sister branches when axons grown by neurons in mouse primary sensory neuron cultures were cut by a laser beam.

Materials and Methods: Local ethic committee approval was obtained prior to study. Isolated neuron cultures were setup by mechanically and enzymatically dissociating mouse dorsal root ganglia. About 36 hours later, outgrown axons were precisely cut by a laser microdissection microscope. The transport in the axons before and after axotomy was imaged for three minutes and the changes after axotomy were analyzed by calculating number of particles passing at certain distances from the axotomy site per minute. Results were evaluated with Student-t test.

Results: The first observation after axotomy was slowing down of retrograde transport within 50 micrometers from transection site in one minute (before transection: 1.5 particle/minute, after transection: 0.5 particle/minute, $p < 0.05$). In the second minute, anterograde transport was also affected within 25 micrometers (before transection: 0.6 particle/minute, after transection: 0.2 particle/minute, $p < 0.05$). While retrograde transport was not impaired beyond 50 micrometers in the third minute, anterograde transport significantly decreased within 50 micrometers (before transection: 0.5 particle/minute, after transection: 0.06 particle/minute, $p < 0.05$). No change was detected in sister branches.

Conclusion: Axotomy was found to affect retrograde axonal transport in the early phase, and anterograde transport in the later phase. Sister branches were not affected within our observation period.

Key Words: Axonal transport, axotomy, neuron.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bloom G, Wagner M, Pfister K, Brady S. Native structure and physical properties of bovine brain kinesin and identification of the ATP-binding subunit polypeptide. *Biochemistry* 1998;27: 3409-16.
2. Shoer T, Steuer E, Sheetz M. Cytoplasmic dynein is a minus end-directed motor for membranous organelles. *Cell* 1989;56: 937-46
3. Scnapp BJ, Vale R, Vale R, Sheetz M, Reese T. Single microtubule from squid axoplasm support bidirectional movement of organelles. *Cell* 1985;40:455-62.

S-06

Trombolitik Tedavi Sonrası Orta Serebral Arter Bölgesinde Doku Kan Akımının Restorasyonunun Dinamikleri

The Dynamics of Tissue Blood Flow Restoration in the Middle Cerebral Artery Territory After Thrombolytic Treatment

Hülya Karataş Kurşun, Atay Vural, Yasemin Gürsoy Özdemir, Turgay Dalkara

Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Günümüzde akut inme tedavisinde etkinliği gösterilmiş tek ilaç olan tPA ile rekanalizasyon oranı %50 ile sınırlıdır (1). Klinik uygulamada tPA esas olarak tıkalı damar görüntülenmeden ve rekanalizasyon olup olmadığı izlenmeden kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda embolik tıkanmadan sonra tPA ile tam rekanalizasyon olmadığı ve oluşan reperfüzyonun da ortalama 1 saatte olduğu gösterilmiştir (2). Bu nedenle tPA ile oluşan rekanalizasyonun incelenmesine yönelik yeni bir model geliştirilmesi gerekliliği açıktır. Mevcut embolik orta serebral arter (OSA) tıkanma modelinin çeşitli kısıtlı yönleri bulunmaktadır; serebral kan akımının tam düşmemesi, embolinin hangi arter dalına gittiğinin kesin olmaması ve pıhtının spontan parçalanması gibi (2).

Amaç: Bu çalışmada klinikte görülene benzer OSA'daki tıkanıklığı taklit edecek yeni bir modelin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için periferik arterlerde trombüs modeli olarak kullanılan topikal FeCl_3 tekniği OSA'ya uyarlanmış ve lazer "speckle" görüntüleme metodu ile iskemi ve reperfüzyon sırasında beyin kan akımı izlenmiştir (3,4).

Gereç ve Yöntem: Swiss albino farelerde sağ distal OSA'nın cerrahi olarak ortaya konulmasını izleyerek, %10 FeCl_3 emdirilmiş filtre kağıdı OSA üzerine konulup 3 dakika sonra kaldırılmıştır. Serebral kan akımının düşüşü lazer "speckle" görüntüleme ile saptandıktan hemen sonra heparin (200 U/kg) ve tPA (1 mg/kg) IV bolus olarak verilip ardından 20 dakika süreyle tPA (9 mg/kg) infüzyonu yapılmış ve bölgesel serebral kan akımı değişiklikleri 2 saat boyunca takip edilmiştir.

Bulgular: Ön bulgular tPA ile oluşan reperfüzyonun periferden başladığını ve iskemik çekirdek bölgesinde 2 saatlik takip boyunca reperfüzyonun neredeyse hiç olmadığını göstermiştir.

Yorum: Bu sonuç FeCl_3 ile tromboz modelinin, tPA'nın OSA dallarına dağılan pıhtıları mı yoksa ana damardaki pıhtıyı mı çözdüğü sorusuna yanıt verebilecek uygun bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serebral iskemi, orta serebral arter, tromboliz, reperfüzyon, hayvan inme modeli, FeCl_3 , tPA, heparin, lazer speckle.

ABSTRACT

The only approved treatment for acute stroke is thrombolysis with tPA. However, its effectiveness is limited with a low recanalization ratio of 50% (1). In clinical practice, tPA is usually administered without visualizing the occluded artery and without monitoring recanalization. On the other hand, experimental studies suggest that recanalization with tPA is usually partial and slowly achieved in approximately 1 h (2). Therefore, an animal model is needed to investigate the recanalization obtained with tPA after cerebral arterial thrombosis because currently used embolic middle cerebral artery (MCA) occlusion model has several limitations such as incomplete decrease in regional cerebral blood flow, unpredictable arterial distribution and spontaneous dissolution of the emboli.

Objective: The aim of this study was to develop a new model of MCA thrombosis that more closely mimics the clinic stroke. For this purpose, topical FeCl₃, which is a commonly used for peripheral arterial thrombosis models, was adapted for the MCA. Laser speckle imaging technique was used to monitor the regional blood flow changes during ischemia and reperfusion (3,4).

Materials and Methods: Right distal MCA was surgically exposed in Swiss albino mice. A filter paper soaked with 10% FeCl₃ was applied on the MCA and removed after 3 minutes. As soon as detecting a drop in cerebral blood flow by laser speckle imaging, heparin (200 U/kg) and tPA (1 mg/kg) were intravenously administered, which was followed by tPA (9 mg/kg) infusion for 20 minutes. Regional cerebral blood flow changes were monitored for 2 hours.

Results: Preliminary results showed that reperfusion after tPA started from the periphery of the MCA territory whereas there was nearly no reperfusion at the ischemic core region during 2 hours of follow-up.

Conclusion: These results suggest that FeCl₃ thrombosis model can be useful to investigate whether tPA provides recirculation by dissolving the emboli in distal branches or the thrombus in the main trunk of the MCA.

Key Words: Cerebral ischemia, middle cerebral artery, thrombolysis, reperfusion, animal models of stroke, FeCl₃, tPA, heparin, laser speckle.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Dávalos A. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Successes, failures, and new hopes. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(Suppl 2): 135-9.
2. Kilic E, Hermann DM, Hossmann KA. Recombinant tissue-plasminogen activator-induced thrombolysis after cerebral thromboembolism in mice *Acta Neuropathol* 2000;99:219-22.
3. Lockyer S, Kambayashi J. Demonstration of flow and platelet dependency in a ferric chloride-induced model of thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:718-25.
4. Dunn, AK, Bolay H, Moskowitz MA, Boas DA. Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:195-201.

S-07

Proteomiks Yaklaşımı Kullanılarak GAERS'lerde Farklılaşan Proteinlerin Tanımlanması

Identification of Differentiated Proteins in GAERS by Proteomics Approach

A. Günel¹, Ö. Daniş², S. Demir², A. Ogan², R. Aker³, F. Onat³, M. Gülçebi³

¹ Sinop Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Sinop, Türkiye

² Sinop Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sinop, Türkiye

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize, dünya popülasyonunun %0.5'ini etkileyen kronik bir hastalıktır. Buna rağmen epilepsinin moleküler mekanizması hakkındaki bilgiler çok sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı genetik absans epilepsi modelinde değişen proteinleri jel bazlı proteomiks teknikleri kullanarak tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada yetişkin GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) (n= 5) ve epileptik olmayan Wistar sıçanlarda (n= 5) hipokampus, talamus ve somatosensöriyal frontal kortekste ifade edilen proteinleri iki boyutlu jel elektroforesi tekniğini kullanarak ayırdık. Jelde ayrılan proteinler kolloidal Comassie Brilliant Blue boyama tekniği ile görünür hale getirildi. Jel görüntüleri GS-800 calibrated densitometer (Bio-Rad) ile imaj analizi yapılmak üzere bilgisayar ortamına aktarıldı. Jeller PDQuest version 8.0.1. (BioRad) jel analiz programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: İmaj analizi sonucunda Kontrol ve GAERS grupları arasında farklılaşan 6 protein spotu (bunlardan ikisi frontal kortekste, ikisi talamusta ve ikisinde hipokampüste) tespit edildi. Bu spotlar jellerin ilgili bölgelerinden kesilerek tripsin ile muamele edildi ve el-

de edilen triptik peptidler nano LC-ESI-MS/MS tekniği kullanılarak tanımlandı. Frontal kortekste tanımlanan her iki proteinin de ifade düzeyleri artmıştır bunlardan biri mitokondriyal ATP sentaz delta subunit diğeri ise 14-3-3 zeta izoform. Makrofaj inhibitör faktör hem talamusta hem de hipokampusta ifade düzeyi artan proteindir buna karşın talamusta miyelin bazik protein ifade düzeyi azalmıştır. O-beta 2 globin ise hipokampusta ifade düzeyleri azalan protein olarak tanımlanmıştır. Frontal kortekste 14-3-3 zeta izoform ve talamusta miyelin bazik proteinler oldukları western blotting ile de tespit edildi.

Yorum: Bahsedilen bölgelerde Genetik Absans epilepsi grubuna (Wistar) göre farklılaşan sitozolik proteinleri ilk defa tanımladık.

Anahtar Kelimeler: Proteomiks, epilepsi, 2D-PAGE, 14-3-3 zeta izoform.

ABSTRACT

Objective: Epilepsy is a chronic disorder characterized by recurrent seizures. It affects more than 0.5% of the world population. However, the molecular mechanisms leading to epilepsy are poorly understood. The aim of this study is to compare the protein changes in a genetic model of absence epilepsy "Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS)" with proteomics technique based on a combination of two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry.

Materials and Methods: We have separated intracellular proteins expressed in hippocampus, thalamus and somatosensorial frontal cortex of adult GAERS (n=5) and non-epileptic Wistar control rats (n=5) by 2D-PAGE. After colloidal coomassie staining, gels' images had been obtained by GS-800 calibrated densitometer (Bio-Rad). Gel images were analyzed by PDQuest version 8.0.1.

Results: Six differentiated protein spots (two in hippocampus, two in frontal cortex and two in thalamus) were observed between non-epileptic control and GAERS groups. Differentiated protein spots were further identified by nano LC-ESI-MS/MS. In the frontal cortex two proteins were upregulated in GAERS: one of them is an unnamed protein product that has ATP-synthase region and the other is 14-3-3 zeta isoform. Macrophage inhibitory factor was upregulated in both thalamus and hippocampus; downregulated proteins were 0-beta-2 globin in the hippocampus and myelin basic protein in the thalamus of GAERS group. We verified 14-3-3 zeta isoform in the frontal cortex and myelin basic protein in the thalamus by western blotting.

Conclusion: We first report differences between GAERS and Wistar control rats in terms of cytosolic proteins in the given brain regions.

Key Words: Proteomics, Epilepsy, 2D-PAGE, 14-3-3 Zeta isoform.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Brodie MJ, Shorvon SD, Canger R, Halbsz P, Johannessen S, Thompson P, et al. Commission on European affairs: Appropriate standards of epilepsy care across europe. *Epilepsia* 1997;38:1245-50.
2. Eun JP, Choi HY, Kwak YG "Proteomic analysis of human cerebral cortex in epileptic patients" *Experimental and Molecular Medicine* 2004;36:185-191.
3. Lanthier J, Bouthillier B, Lapointe M, Demeule M, liveau RB, Desrosiers RR. Down-regulation of protein I-isoaspartyl methyltransferase in human epileptic hippocampus contributes to generation of damaged tubulin. *Journal of Neurochemistry* 2002;83:581.

S-08

Üç Boyutlu Primer Duyu Nöron-Deri Ko-Kültürü

Three Dimensional Primary Sensory Neuron-Skin Co-Culture

Gürkan Öztürk¹, Neşe Aysit¹, Elçin Yenidünya Yardım²

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sinirbilim Araştırma Birimi, Van, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Arka kök gangliyonu (AKG)'ndaki primer duyu nöronlarının bir kısmı deride duyu reseptörü olarak sonlanan aksonlara sahiptir. Bu aksonların gelişim ve bir hasar sonrası hedeflerini bulması, innervasyon yapması ve spesifik reseptör oluşturması önemli birer araştırma alanıdır. Ancak bu olayların hücre kültüründe incelenmesi için model sistemler oldukça yetersizdir. Bu çalışmanın amacı fare primer duyu nöronlarını deri ve epidermis parçaları ile üç boyutlu bir matris içinde ko-kültür yaparak akson yönelmesi ve innervasyon gibi fizyolojik olayları incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Enzimatik ve mekanik yöntemlerle ayrıştırılmış AKG nöronları yenidoğan fareden (P1) alınan tam kat deri ya da epidermis ile bir protein jel içerisinde ko-kültür yapıldı. Bu ekstraselüler matris jelinin hazırlanması için kollajen tip I ve laminin kul-

lanıldı. Kültürlerin zaman aralıklı görüntü kayıtları alındı. Preparatlar tespit sonrası immünohistokimyasal olarak işaretlendi ve lazer taramalı konfokal mikroskop ile görüntülendi.

Bulgular: Kültürün 24. saatinde çok sayıda nöronun akson uzattığı, epidermis ve deri kesitlerine yakın nöronlarda bu aksonların çoğunlukla bunlara yöneldiği gözlemlendi. Akson uçları ve deri hücreleri arasında sinaptik yapıların varlığı gösterildi.

Yorum: Üç boyutlu kültür teknikleri son yıllarda oldukça tercih edilmektedir. Geliştirdiğimiz bu yeni ko-kültür yöntemi bu açıdan oldukça değerli olup, deri innervasyonu ile ilgili yeni bilgiler verme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Üç boyutlu nöron kültürü, deri, innervasyon.

ABSTRACT

Objective: Some of the primary sensory neurons in dorsal root ganglion (DRG) have axons that terminate as sensory receptors in the skin. Guidance of these axons to their targets during development or after an injury, innervation and formation of specific receptors are important research fields. But the model systems to study these phenomena in cell culture are inadequate. The aim of this study was to co-culture mouse primary sensory neurons with pieces of skin and epidermis within a three dimensional matrix to examine some physiological processes such as axonal guidance and innervation.

Materials and Methods: DRG neurons dissociated with mechanical and enzymatical methods were co-cultured with full thickness skin or epidermis of new born mouse (P1) in a protein gel. Collagen type I and laminin were used to prepare this extracellular matrix gel. Time-lapse imaging of cultures was performed. Preparations were immunohistochemically labeled following fixation and imaged with a laser scanning confocal microscope.

Results: By the 24th hour of incubation, it was observed that many neurons extended axons and the axons of those neurons close to skin or epidermal pieces are often directed to them. Synaptic structures were visualized between axon endings and skin cells.

Conclusion: Three dimensional culture techniques are highly popular recently. The new co-culture technique developed is quite valuable in this respect and has potential to yield new information about skin innervation.

Key Words: Three dimensional neuron culture, skin, innervation.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Grinnell F, Ho CH, Tamariz E, et al. Dendritic fibroblasts in three-dimensional collagen matrices. *Mol Biol Cell* 2003;14: 384-95.
2. Irons HR, Cullen DK, Shapiro NP, et al. Three-dimensional neural constructs: A novel platform for neurophysiological investigation. *J Neural Eng* 2008;5:333-41.
3. Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 2007;445:858-65.

S-09

Sıçanda Oluşturulmuş Kimyasal Absans Modelinde "Kindling" Gelişimi

Progression of Kindling in the Chemical Absence Model in Rats

Melike Şahiner¹, Eren Sakallı², Kutlu Tezcan², Rezzan Aker², Esat Eşkazan³, Filiz Onat²

¹ Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Temporal lob epilepsi modeli olan kindling beyin yapılarına verilen düzenli tekrarlayan elektriksel uyarılar ile gelişmektedir. Bazı çalışmalar genetik absans epilepsili hayvanlarda "kindling" gelişimine bir direnç olduğunu ve yine diken-dalgı deşarj aktivitesi ile "kindling" gelişimi arasında da bir ilişki varlığını göstermişlerdir (1,2). Bir kimyasal absans modeli olan Gamma-Hidroksibütörolakton (GBL) modeli sıçanlarda davranışsal değişikliklerle birlikte EEG değişimine de yol açmaktadır (3). Biz bu çalışmada absans epilepsili sıçanlarda görülen "kindling" gelişimine karşı oluşan direncinin genetik yapıya bağlı olup olmadığını tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Uyarı ve kayıtlama amacı ile erişkin Wistar sıçanların sağ basolateral amigdalasına paslanmaz çelik elektrotlar ve kortikal kayıt amacı aynı hayvanların kafatasına bilateral vidalar yerleştirildi. İyileşme sürecini takiben tüm sıçanların 30 dakikalık EEG bazal kayıtları alındı. Daha sonra rastgele olarak sıçanlar üç gruba ayrıldı; GBL enjekte edilen grup (GBL), GBL enjekte edilen ve "kindling" uyarısı verilen grup (GBL-KI) ve "kindling" (KI) grubu. KI grubu günde iki kez ard deşarj eşliğinde, GBL-KI grubu ise GBL en-

jeksiyonundan 20 dakika sonra yine günde iki kez uyarıldı. Davranışsal nöbetler Racini sınıflamasına göre 5. düzeye ulaşılan kadar uyarılar devam etti.

Sonuç: Tüm KI hayvanları 15. uyarı civarında stage 5 nöbet geçirdi. GBL-KI grubu ise 30 uyarı sonrası stage 4 ya da 5 nöbet düzeyine ulaştı. SWD periyodları da GBL-KI ve GBL grupları için ölçüldü. Sonuçlarımız kimyasal absans modeli uygulanan Wistar sıçanlarda "kindling" gelişimine bir direnç olduğunu ve "kindling" gelişimi sırasında SWD aktivitesinin de bundan etkilendiğini göstermiştir.

Yorum: Absans epilepsili sıçanlarda limbik epilepsiye direnç kısmen absans epilepsinin kendisinden kısmense genetik yatkınlıktan kaynaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Genetik absans, kimyasal absans, kindling, GBL, EEG.

ABSTRACT

Objective: Kindling, a model for temporal lobe epilepsy, is based on the daily repetitive stimulation of given structures in the brain. Recent studies showed that there is a resistance to the development of kindling in genetic absence epilepsy rats and a relationship between the level of spike-and-wave discharge (SWD) activity and the kindling progress (1,2). A chemical generalized absence model produced by gamma-hydroxybutyrate (GBL), demonstrates a constellation of EEG and behavioural changes in rodents (3). In this study we aimed to determine whether the resistance to the development of kindling in absence epilepsy can be independent of the genetic background.

Materials and Methods: Electrodes were implanted into the right basolateral amygdala and into the skull of adult male Wistar rats for stimulation and recording. After a recovery period, a baseline EEG was recorded for at least 30 min from all rats. Thereafter the animals were grouped as a GBL injected group (GBL), a GBL injected and kindling stimulated group (GBL-KI) and a kindling (KI) group. The KI group was stimulated twice daily at the after discharge threshold; the GBL-KI group was also stimulated twice daily, each at 20 min after the intraperitoneal GBL injection, until they reached Racine's stage 5 seizure state.

Results: The KI animals had stage 5 seizures by 15 stimulations. However, the GBL-KI group had stage 4 or 5 seizures by 30 stimulations. The SWD periods were also determined in the GBL-KI and GBL groups. Our data show that there is a delay in the development of kindling as well as a relation of SWD activity to the kindling progress after GBL administration.

Conclusion: The resistance to limbic epilepsy in absence epilepsy rats can be partially influenced by the absence epilepsy itself and possibly also be the genetic background.

Key Words: Genetic absence, chemical absence, kindling, GBL, EEG.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gurbanova AA, Aker RG, Sirvanci S, Demiralp T, Onat FY. Intra-amygdaloid injection of kainic acid in rats with genetic absence epilepsy: The relationship of typical absence epilepsy and temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2008;28:7828-36.
2. Onat FY, Aker RG, Gurbanova AA, Ateş N, van Luijckelaar G. The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia* 2007;48:2381.
3. Snead OC 3rd. The gamma-hydroxybutyrate model of absence seizures: Correlation of regional brain levels of gamma-Hydroxybutyric acid and gamma-butyrolactone with spike wave discharges. *Neuropharmacology* 1991;30:161-7.

S-10

İskemi/Reperfüzyon Esnasında Fare Korteksindeki Mikrodamarların İntravital Görüntülenmesi

Intravital Imaging of Microcirculation in Mouse Cortex During Ischemia and Reperfusion

Atay Vural¹, Yasemin Gürsoy Özdemir¹, Müge Yemişçi¹, Alp Can², Turgay Dalkara¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Nörovasküler üniteye meydana gelen değişiklikler mikrosirkülasyonun bozulmasına ve infarkt alanının penumbraya doğru genişlemesine sebep olmaktadır (1). Önceki çalışmalarımızda, histolojik kesitlerde, mikrodamarlarda yer alan perisitlerin iskemi sonrası kasılarak eritrositleri mikrodolaşımda hapsedtiklerini ve bu kasılmaların anti-oksidan tedavilere cevaben anlamlı oranda azaldığını göz-

lemlemiştir. Bu çalışmada 2 saat iskemi sırasında ve sonrasında mikrodolaşımda meydana gelen değişiklikleri ve ek olarak bu değişikliklerin peroksinitritle (oksidatif/nitratif strese yol açan bir radikal) olan ilişkisini in situ olarak araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Pariyotemporal korteks üzerinde kraniyal pencere açılarak yapay BOS ile örtüldü ve üstü ince bir cam ile kapatıldı. Mikrodamarların görüntülenebilmesi amacıyla arteriyel yoldan FITC-Dextran verilerek floresan ve aydınlık saha görüntüleri alındı. Orta serebral arter (OSA) tıkanması ip yöntemiyle gerçekleştirildi (2). Tedavi grubuna, PBN (serbest radikal temizleyicisi) reperfüzyondan 15 dakika önce intraperitoneal olarak verildi. Peroksinitrit deneylerinde, peroksinitriti topikal olarak korteks üzerine uyguladık (3). Peroksinitrit temizleyici molekül olan ebselen peroksinitritin uygulanmasından 30 dakika önce başlanarak intraarteriyel infüzyonla verildi.

Bulgular: OSA tıkanmasını takiben, mikrodamarların etrafında çok sayıda boğumlanmanın olduğu gözlemlendi. Aydınlık saha görüntülerinde, bu boğumlanmaların arasında hapsolmuş eritrositler görüldü. İki saat iskemi ve 2 saat reperfüzyon esnasında kapiller damarların sırasıyla 56 ± 3 ve 62 ± 3 'ünde boğumlanmalar tespit edildi ($n=3$). Reperfüzyondan önce verilmiş olan PBN boğumlanmış damar oranını anlamlı derecede azaltarak 30 ± 4 'e düşürdü ($n=3$). Topikal peroksinitrit uygulanması, mikrodamarların 54 ± 4 'ünde ($n=3$) segmental darlıklara yol açtı. Ebselen verilen grupta bu oran 28 ± 3 'e ($n=3$) düşerken, çözücü (DMSO) verilen grupta anlamlı değişiklik gözlenmedi (58 ± 7 , $n=3$).

Yorum: İskemi/reperfüzyon esnasında, mikrodamarlar kasılmakta ve bu da reperfüze edilmiş dokuda etkin bir kan dolaşımının sağlanmasına engel olmaktadır. Serbest radikaller, özellikle de peroksinitrit, bu tıkanıklıkların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda, ayrıca, peroksinitrit toksisitesinin engellenmesinin mikrodolaşımın etkinliğini artırarak iskemik doku üzerinde koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İskemi/reperfüzyon, mikrodolaşım, perisitler, peroksinitrit, intravital görüntüleme.

ABSTRACT

Objective: Dysfunction of the neurovascular unit may disrupt microcirculation and hence, promote progression of the infarct to penumbra (1). Previously, we observed in histological sections that pericytes encircling microvessels constricted after ischemia. The data also suggested that peroxynitrite radical may have an important role in disruption of microcirculation (2). In this study we aimed to investigate the microcirculatory changes during and after 2 hour of ischemia and after topical application of peroxynitrite under in situ conditions with help of intravital microscopy.

Materials and Methods: A cranial-window was opened over the parietotemporal cortex and filled with artificial CSF. For visualization of microvessels, FITC-Dextran was injected intraarterially and fluorescent and brightfield images were captured. Middle cerebral artery (MCA) occlusion was induced with the filament method (2). In the treatment group, PBN (free radical scavenger) was given intraperitoneally 15 minutes before reperfusion. Also, we topically applied peroxynitrite over the cortex of naïve mice after adjusting its pH to 7.4 (3). Peroxynitrite scavenger ebselen was given intraarterially starting 30 minutes before the application of peroxynitrite.

Results: Following occlusion of the MCA, numerous constrictions appeared on microvessels. We detected entrapped erythrocytes around the constriction. 56 ± 3 and 62 ± 3 % of capillaries exhibited constrictions during ischemia (2 hour) and reperfusion (2 hour), respectively ($n=3$). PBN given before reperfusion significantly decreased the ratio of capillaries displaying constrictions to 30 ± 4 % ($n=3$).

Peroxytrite caused segmental constrictions on 54 ± 4 % of capillaries ($n=3$). Ebselen significantly reduced peroxynitrite-induced capillary constriction to 28 ± 3 % ($n=3$) whereas its vehicle (58 ± 7 , $n=3$) had no effect.

Conclusion: During ischemia/reperfusion, capillary constrictions appear and obstruct reflow to the reperfused tissue. Free radicals, especially peroxynitrite, play an important role in capillary constriction. Our data also demonstrates that preventing peroxynitrite toxicity protects ischemic tissue by enabling effective microcirculation.

Key Words: Ischemia/reperfusion, microcirculation, pericytes, peroxynitrite, intravital microscopy.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gursoy Ozdemir Y, Can A, Dalkara T. Reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to neurovascular unit after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:1449-53.
2. Gursoy Ozdemir Y, Bolay H, Saribas O, Dalkara T. Role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:1974-80.
3. Weil EP, Kontos HA, Beckman JS. Mechanisms of cerebral vasodilation by superoxide, hydrogen peroxide and peroxynitrite. *Am J Physiol* 271(Heart Circ Physiol 40): H1262-H1266, 1996.

S-11

Beyinciğin Purkinje Hücrelerinin Mikrodalgalara Tepkisi- "Dinamik Kooperatif Tepki" Konsepsiyonu

Cerebellar Purkinje Cells Reaction to Microwaves-Conception of
"Dynamic Cooperative Reaction"

Akif Maharramov

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Beyinciğin Purkinje hücreleri (PH)'nin mikrodalgalara (MD) tepki mekanizmalarına nöronlar arası ilişkiler açısından yaklaşımın pekiştirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Deneysel hücre dışı PH aksiyon potansiyellerinin cam mikroelektrotlar yardımı ile iki model üzerinde;

1. Anestezisi yapılmış intakt,
2. Deserebrasyona uğratılmış kedilerde gerçekleştirildi.

Kedi beyincikleri fizyoterapik normlarda farklı şiddetlerde MD ışınına 10 dakikalık sürelerle tabi tutuldu (1,2). İntakt koşullarda 10 dakikalık prosedürler PH aktivitesindeki değişimlerin onarılması için gereken süre (8-12 dakika) dikkate alınmakla en çok 7-8 defa tekrarlandı. Alınan sonuçlar impulslar arası interval histogramları ve istatistiksel metotlar uygulanarak değerlendirildi.

Bulgular: Her iki model koşullarında PH'lerin MD'ye tepkilerinde farklılıklar tepkilerin latent sürelerinde (deserebrasyonda- saniyeler, narkozda- dakikalar) ve onarım sürelerinde (deserebrasyonda-30 dakikadan fazla, narkozda- en çok 10 dakika) gözlemlendiği halde, benzerlikler hücrelerin biyoelektrik parametrelerinin değişime uğrama sıralanmasında gözlemlendi. Ancak prosedür sayısının artmasıyla onarım süresi artarken, latent periyodun azaldığı görüldü. Aynı zamanda, deserebrasyon koşullarında PH spayklarının demetsel modülasyona (DM) uğraması ilk prosedür süresinde yer aldığı halde, intakt koşullarda, spaykların DM'ye dönüşmesine PH'lerin normal koşullarda büyük direnci nedeniyle olsa gerek, aktivitelerin DM'ye dönüşüm elemetlerinin ortaya çıkması prosedürün 5-7 defa tekrarlanmasıyla mümkün oldu. PH'nin biyoelektrik aktivite parametrelerindeki değişimler her iki model için, önce "Fren yolu", daha sonra, "Basit spayklar frekansı", "Kompleks spayklar frekansı" ve "Spayklararası büyük intervallar" (1,2,3) olarak sıralarını korumakla DM'ye öncülük yapmaktadırlar.

Yorum: Alınan sonuçlara hücreler arası integrasyon bakımından yaklaşıldığında, pH'nın elektrofizyolojik aktivite parametrelerinin oluşmasında önem taşıyan- "Tırmanıcı lifler", "Lokal yosunsu ve Difüz yosunsu lifler"- hücre girişleriyle ve "Lokal ve Difüz granül hücreler", "Golgi hücreleri", "Yüzeysel yıldız hücreler"le pH'nın dinamik kooperatif fonksiyonel ensembller oluşturularak, MD ışınına karşı en az enerji sarf etmekle en çok direnç oluşturma ilkeli, seçici tepkiler geliştirebildiğini düşünmek mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Beyincik, Purkinje hücresi, mikrodalgalar, mikroelektrot tekniği, deserebrasyon, Narkoz.

ABSTRACT

Objective: The consolidation of intercellular mechanism approach to the formation of Purkinje cell (PC) reaction under Microwave Radiation (MR).

Materials and Methods: Experiments have been realized on both decerebrated and anaesthetized adult cats by the help of PC extracellular bio-potentials glass microelectrode technique registration. The objects have been exposed for 10 min/procedure to MR of different intensities within physiotherapeutic norms (1,2). The MR procedures have been repeated for 7-8 times with the PH activity periods (8-12 minute) of restoration after irradiation.

Results: Succession in PC bio-potential parameter changes were the same for both models, while the latent periods (seconds in decerebration, minutes in anaesthetization) and restoration periods (decerebration-more than 30 minute, narcosis 10 minute) appeared to be different, and the more the number of procedures, the longer the restoration period and the lesser the latent period, statistically. Normal PC spikes were transformed into a sort of bundles at a single MR procedure in decerebrated animals, while for the appearance only of similar activity signs in intact animals it was needed at least 5-7 repeated procedures, apparently because of PC highly unusual resistance to MW in normal conditions. PC activity parameters changes started successively in both models: the changes beginning in "Inhibition pause", was followed in "Simple spikes frequency", "Complex spikes frequency" and "Inter-impulses big intervals" (1,2,3) preceding PC bundle spike formation under MR.

Conclusion: The results can be considered as a consequence of reaction of a dynamic functional ensemble created by PC, its inputs- "Climbing fiber", "Diffuse and local mossy fiber" and satellites- "Local and diffuse granule cells", "Golgi cells", "Outer star cells" to exert maxim resistance in minimal energy spending against MR.

Key Words: Cerebellum, Purkinje cell, microwaves, microelectrode technique, decerebration, narcosis.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Grigor'ian RA, Magerramov AA. Development of burst activity in cerebellar Purkinje cells in response to decimeter waves. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1986;6:15-8. Russian
2. Krylov OA, Grigor'ian RA, Magerramov AA. Effect of microwaves on the spike activity of cerebellar Purkinje cells in the cat. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova* 1987;73:724-29. Russian
3. Maharramov AA. The peculiarity of cat cerebellar Purkinje cells to form various autonomous systems in the conditions of narcosis and decerebration. *Neuroanatomy*. 2004 [cited 2009 Feb 20];3(Sup.1):[p.9] <http://www.neuroanatomy.org>

S-12

Tirozin Hidroksilaz Gen İfadesinin Viral Vektörler Aracılığıyla Sessizleştirilmesi

Viral Mediated Silencing of Tyrosine Hydroxylase Gene Expression

Ayşe Ulusoy¹, Gürdal Şahin¹, Tomas Björklund¹, Jolanta Szulc², Patrick Aebischer², Deniz Kırık¹

¹ Brain Repair and Imaging in Neural Systems, Department of Experimental Medical Science, Lund University, Lund, İsveç

² Laboratory for the Study of Neurodegeneration, Brain and Mind Institute, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (EPFL), Lozan, İsviçre

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, rekombinant adeno-ilişkili viral vektörler (AAV) kullanarak sıçan substansiya nigra'sında (SN) "small hairpin RNA" (shRNA) aracılığıyla dopamin (DA) sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilaz (TH) genini sessizleştirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: TH mRNA'sında farklı sekansları hedefleyen iki fonksiyonel shRNA ve bunların karıştırılmış sekanslarını kodlayan kontrol vektörleri sıçanların sağ SN'sine enjekte edildi. Doz yanıt deneyi için 137 hayvan 7 hafta sonra immünohistoloji ve stereolojik hücre sayımları için perfüze edildi. Bu deneyden elde edilen veriler doğrultusunda belirlenen, toksik olmayan ama etkin dozdaki vektörler ve parsiyel lezyonlu diğer bir grup ile ikinci bir deney gerçekleştirildi. TH sessizleştirmesinin fonksiyonel etkilerini göstermek için silindir testi ve mikrodializ analizleri yapıldıktan sonra hayvanlar, biyokimyasal testler için 7-14 hafta arasında öldürüldü.

Bulgular: Kullanılan her iki fonksiyonel TH sessizleştirme vektörü de efektif olarak substansiya nigrada belirgin bir TH sessizleştirme yaratsa da, yüksek titlerde kontrol vektörleri de dahil tüm vektörler hücre ölümüne neden olmuştur. Vektör dilüsyonu ile bu toksisite azalmış ve hücre ölümüne neden olmayan ama %50'nin üzerinde TH(+) hücre azalmasının gerçekleştiği etkin bir doz aralığı her iki fonksiyonel vektör grubunda da tespit edilmiştir. Bu iki aktif TH sessizleştirme yapan vektörden daha geniş bir doz aralığında (2.2×10^{10} - 1.4×10^{12} genom kopyası/mL) daha etkin sessizleştirme yapan (neye göre karar verildi?) vektör davranış ve biyokimyasal deneyler için kullanılmıştır. Silindir testinde shTH1 grubunun sol el kullanımı %23'e düştüğü gözlemlendi. Çalışmada, bu davranış bozukluğunun L-DOPA enjeksiyonu ile tamamen normale döndüğü ve lezyonlu gruba oranla daha uzun süre normal kaldığı gösterilmiştir. İn vitro TH aktivitesi ve in vivo DOPA sentezinin, kontrol grubuna oranla sırasıyla %54 ve %64 daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan striatal L-aminoasit dekarboksilaz aktivitesinin, hücrelerde DA sentez mekanizmasının bozulmadığını destekleyecek şekilde istatistiksel bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir.

Yorum: Bu çalışmada shRNA kullanarak TH sessizleştirme aracılığıyla nigral DA sentezini hücrelerin bütünlüğüne ve fonksiyonuna zarar vermeden azalttık. Bu çalışma Parkinson hastalığında DA toksisitesi ve DA'nın diğer moleküllerle etkileşmesinin hastalık gelişimini nasıl etkilediğinin araştırılması ya da diskinezi oluşumu mekanizmalarının çalışılabileceği özgün bir model sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Viral vektörler, tirozin hidroksilaz, substansiya nigra, small hairpin RNA.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to perform an efficient shRNA mediated knockdown of tyrosine hydroxylase (TH), the rate-limiting enzyme of dopamine (DA) synthesis, in the rat substantia nigra (SN) using adeno-associated viral vectors (AAV).

Materials and Methods: AAV vectors coding for two different shRNA sequences targeting the TH mRNA and their scrambled controls were injected to the rat SN unilaterally. A dose response study was performed in 137 rats and the animals were perfused 7 weeks after transduction for immunohistochemical and stereological analysis. We were able to identify a dose window leading to efficient knockdown without cell loss. We next performed cylinder test, microdialysis and biochemical assays in rats injected with AAV vectors within the optimal dose window in order to confirm the specificity of the knockdown.

Results: Both functional knockdown constructs lead to a substantial decrease of TH(+) cell numbers in SN. At high titers however, regardless of the transgene all vectors caused DAergic cell loss. We were able to decrease the toxicity and define a dose window

for both functional constructs leading to over 50% decrease in TH (+) neurons in the nigra without cell loss. The vector providing higher efficacy in a larger therapeutic window (2.2×10^{10} - 1.4×10^{12} genom kopyası/mL) was chosen for the subsequent studies involving the behavioral and biochemical studies. In the cylinder test, we observed decreased affected paw use by 23% in the TH knock-down group. This behavioral impairment was reversible by L-DOPA administration. Moreover, the L-DOPA recovery in these animals lasted longer compared to the partial lesioned group. In vitro TH enzyme activity and in vivo DOPA synthesis rate was also reduced in the knockdown group by 54% and 64% compared to the intact animals. L-aminoacid decarboxylase activity on the other hand, was unchanged in the knockdown group suggesting that the DA synthesis mechanism is in fact unaffected in these animals.

Conclusion: Here we document that by using shRNA mediated TH silencing DA synthesis can be reduced by maintaining the integrity and the function of the DA neurons. This study therefore, provides an animal model that can be used for exploring the mechanisms of cell death in Parkinson's disease such as DA toxicity or molecular interactions of DA as well as for investigating the mechanisms of dyskinesia development.

Key Words: Viral vectors, tyrosine hydroxylase, substantia nigra, short hairpin RNA.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Meister G, Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature* 2004;431:343-9.
2. Grimm D, et al. Fatality in mice due to oversaturation of cellular microRNA/short hairpin RNA pathways. *Nature* 2006;441: 537-41.
3. McBride JL, et al. Artificial miRNAs mitigate shRNA-mediated toxicity in the brain: Implications for the therapeutic development of RNAi. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:5868-73.

S-13

Yaşlanma Sürecinde Farklı Beyin Bölgelerinde NOx ve Apoptozun Rolü

The Role of NOx and Apoptosis in The Different Brain Regions During Aging

Şevin Güney¹, Gonca Akbulut², Ferihan Çetin³, Hakan Akbulut⁴

¹ Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizioloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizioloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Yaşlanma çoğu nörodejeneratif hastalık için başlıca risk faktörüdür (1). Yaşlanmada beyinde anormal astrosit oranı artar (2). Anormal astrositlerin ürettiği IL-1 ve NO yaşlanmada oluşan genel hücre kaybından kısmen sorumlu olabilir (3). Yaşa bağlı olarak beyinde kaspaz aktivite artışı gösterilmiştir (4). Nitrik oksit sentaz içeren hücreler serebral korteks, serebellum, hipokampus ve hipotalamusta bulunur. Melatonin NO sentezinin regülasyonunda rol oynar (5).

Amaç: Bu deneysel çalışmada melatoninin genç ve orta yaşlı sıçanlarda temporal, frontal korteks ve hipokampusta kaspaz-3 aktivitesi ve hipokampus, pariyetal korteks ve serebellumda NOx seviyesine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Genç (4 aylık n= 20) ve orta yaşlı (14 aylık, n= 23) toplam 43 adet erkek Wistar-albino sıçan kullanıldı. Sıçanların deney grubuna (n= 23) melatonin 10 mg/kg subkütan 7 gün süre ile, kontrol grubuna ise (n= 20) %1 etanol-PBS subkütan 7 gün verildi.

Bulgular: Temporal korteks NOx seviyesi yaşlı sıçanlarda belirgin olarak artmış bulundu ($p < 0.05$). Melatonin uygulaması gençlerde serebellum NOx düzeylerini kontrollerine göre azalttı ($p < 0.05$). Hipokampus ve serebellum NOx düzeyleri ise yaşlı melatonin grubunda kontrollerine göre düşük bulundu ($p < 0.05$). Kaspaz-3 enzim aktivitesi yaşlı sıçanların temporal ve frontal korteksinde gençlere göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p < 0.05$).

Yorum: Yaşlanma sürecinde beyin bölgesel olarak farklı kaspaz-3 enzim aktivitesi ve NOx düzeylerine sahiptir ve ekzojen melatonin uygulaması bu parametreler üzerinden beyin yaşlanmasını geciktirebilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, korteks, kaspaz-3 enzim aktivitesi, NOx, melatonin.

ABSTRACT

Aging has been proposed as the major risk factor in most neurodegenerative disorders (1). There is an increased incidence of these abnormal astrocytes during aging (2). Their increased production of IL-1 and NO by could be partly responsible for the gene-

ral neuronal cell loss that occurs with aging (3). It has been found that caspases activity in the brain increases with aging (4). Nitric oxide synthase (NOS)-containing neurons are found in cerebral cortex, cerebellum, hippocampus and hypothalamus. Melatonin might have a role in the regulation of NOx (5).

Objective: In this experimental study we investigated the effects of melatonin on the caspase-3 enzyme activity of frontal and temporal cortex, hippocampus, and the level of NOx of hippocampus, parietal cortex and cerebellum of young and middle aged rats.

Materials and Methods: A total of forty-three, 4 (young n= 20), and 14 (middle-aged, n= 23) months-old male Wistar-albino rats were used in the study. The rats were divided into control (n= 20, 0.1 mL of phosphate-buffered saline containing 1% ethanol) and melatonin (n= 23, dissolved in 0.1 mL of phosphate-buffered, saline containing 1% ethanol, 10 mg/kg subkutaneus 7 day) groups.

Results: The NOx levels of temporal cortex were significantly increased in middle-aged rats when compared to young rats (p< 0.05). NOx levels of cerebellum were significantly lower in the melatonin group of young rats when compared to control group (p< 0.05). Likewise, NOx levels hippocampus and cerebellum were significantly lower in the melatonin group of middle-aged rats when compared to the control ones (p< 0.05).

Caspase-3 enzyme activity in the temporal and frontal cortexes were significantly high in the middle-aged rats when compared to control group (p< 0.05).

Conclusion: The brain regions have different caspase-3 enzyme activity and NOx levels in the aging process. Exogenous melatonin administration might delay brain aging by decreasing NOx levels and caspase-3 enzyme activity.

Key Words: Aging, cortex, caspase-3 enzyme activity, NOx, melatonin.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002;23:795-803.
2. Griffin S. Neuroimmunology symposium. *Am Assoc Immunol Mtg New Orleans* 1996.
3. McCann SM. The nitric oxide hypothesis of brain aging. *Exp Gerontol* 1997;32:431-40.
4. Borutaite V, Morkuniene R, Brown GC. Nitric oxide donors, nitrosothiols and mitochondrial respiration inhibitors induce caspase activation by different mechanisms. *FEBS Lett* 2000;467: 155-9.
5. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med* 2009;15:43-50.

S-14

Motor Korteksin Çiğnemeye Olan Katkısının Transkraniyal Manyetik Uyarı ile Gösterilmesi

Investigation of the Contribution of Motor Cortex to Mastication Using Transcranial Magnetic Stimulation

Elif Sibel Atış¹, Paul F. Sowman², Aylin Şendemir Ürkmez², Erdal Binboğa³, Kemal Sıtkı Türker², Mehmet Cemal Kahya³, Ş. Utku Yavuz³

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı; Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi, İzmir Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) beyni noninvaziv olarak uyararak kaslara projekte olan yolakları çalışmamızı sağlayan bir tekniktir. Literatürde yürüme sırasında uygulanan farklı şiddetlerdeki TMS'nin motor korteks üzerinden motor nöronları etkilediği bulunmuştur. Motor korteksteki hücreler, yürüme sırasında dinlenme durumuna göre daha uyarılabilir durumdadır. Yapılan ön denemelerde TMS ile alınan elektromiyografi (EMG) yanıtlarının %50'sinden fazlasında motor uyarılmış potansiyellerin (MEP) elde edildiği seviye, TMS eşik seviyesi (E) olarak adlandırılmıştır. MEP eşığının altında bir seviyede uygulanan TMS; yürüme sırasında EMG'de inhibisyon oluşturmaktadır. Çiğneme istemli olarak motor korteksten alınan emirlerle başlatılır, çiğneme ritmi ise yürümede olduğu gibi central pattern generatördeki bir grup hücre tarafından verilmektedir. Çalışmamızda masseter kası motor nöronlarına projekte olan kortikomotonöronal hücrelerin çiğneme, izometrik kasılma ve dinlenme durumlarına olan katkısını bulmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: On iki sağlıklı (herhangi bir nörolojik ya da dental hastalığı bulunmayan) deneğin çene kaslarını innerve eden motor korteks bölgesi TMS ile uyarıldı. MEP eşik seviyesi belirlendikten sonra dinlenme, izometrik kasılma (statik), çiğneme simülato-

rü cihazında çiğneme, sakız çiğneme ve çiğneme simülöründe görsel geribildirimle çiğneme gibi farklı durumlarda motor kortekse 0.9 E, 1.0 E ve 1.1 E seviyelerinde TMS uygulandı ve kontralateral tarafta sağ masseter kasından yüzeysel olarak EMG kaydı alındı. Bipolar yüzeysel elektrotlardan elde edilen sinyaller filtre edilip tam-dalgı doğrultuldu.

Bulgular: Uygulanan üç farklı seviyedeki TMS'ler kontralateral taraftaki masseter kasında yaklaşık 10 ms civarında MEP oluşturmuştur. Masseter kasının istemli izometrik kasılması sırasında 0.9 E seviyesinde oluşan MEP'ler 1.0 E ve 1.1 E seviyesinde oluşan MEP'e göre daha küçüktür. Dinlenme durumunda, TMS ardından EMG'de eksitasyon görülmektedir. Benzer şekilde 0.9 E seviyesinde oluşan MEP 1.0 E ve 1.1 E seviyelerinde oluşan MEP'e göre küçüktür.

Yorum: Deneylerimizde farklı seviyelerde TMS kullanılarak motor korteksin çiğneme, dinlenme ve izometrik kasılma durumlarının da katkısını ortaya çıkarmayı amaçladık. Deneylerimiz devam etmektedir.

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

Anahtar Kelimeler: TMS, masseter kası, dinlenme, çiğneme, izometrik kasılma.

ABSTRACT

Objective: Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive stimulation technique for the brain and allows us to investigate the pathways projecting from motor cortex to muscles. The level where over 50% of electromyography recordings taken after TMS that showed motor evoked potentials (MEP) was accepted as the TMS threshold level (E). TMS applied below MEP threshold was shown to cause an inhibition during walking indication the level of cortical contribution to walking. Similar to walking, mastication is started voluntarily by the motor cortex and the masticatory rhythm, as in walking, is controlled by a group of cells in its central pattern generator. In this study, it is aimed to find the contributions of masticatory motor cortex to mastication.

Materials and Methods: Motor cortex area innervating the jaw muscles was stimulated by TMS in 12 subjects that do not have any neurological or dental conditions. After MEP threshold was determined, TMS was applied to the masticatory motor cortex at 0.9 E, 1.0 E and 1.1 E, and surface EMG recording were taken from the masseter muscle on the contralateral side. Five conditions were tested: resting, isometric contraction (static), mastication in mastication simulator device, mastication with chewing gum, and mastication with visual feedback in mastication simulator device. Recordings obtained using bipolar surface electrodes were filtered and full wave rectified before averaging around the time of the stimulus.

Results: MEP in the contralateral masseter muscles was observed at latency of 10 ms in all three levels of TMS. The MEPs observed at 0.9 E were smaller than those at 1.0 and 1.1 E during isometric contraction, and similarly during resting. Furthermore, during rest condition, an excitation was observed in EMG after TMS, which did not exist in other conditions.

Conclusion: The contributions of motor cortex to mastication and resting were shown in three different TMS levels. Further results will be presented.

This work has been supported by EU Marie Curie Project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and TUBITAK (107S029-SBAG-3556).

Key Words: TMS, masseter muscle, resting, mastication, isometric contraction.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Petersen N, Christensen LO, Nielsen J. The effect of transcranial magnetic stimulation on the soleus H reflex during human walking. *J Physiol* 1998;513:599-610.
2. Jaberzadeh S, Sakuma S, Zoghi M, Miles TS, Nordstrom MA. Focal transcranial magnetic stimulation of motor cortex evokes bilateral and symmetrical silent periods in human masseter muscles. *Clin Neurophysiol* 2008;119:693-703.
3. Petersen NT, Butler JE, Marchand-Pauvert V, Fisher R, Ledebt A, Pyndt HS, et al. Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J Physiol* 2001;537:651-6.
4. Sowman PF, Flavel SC, McShane CL, Miles TS, Nordstrom MA. Transcranial magnetic stimulation reduces masseter motoneuron pool excitability throughout the cortical silent period. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1119-29.

S-15

İnsan Soleus Kasında Oluşan H-Refleksinin Tendon Organ Uyarılması Üzerine Etkileri

Effects of Human Soleus Muscle H-Reflex on Tendon Organ Stimulation

**Erdal Binboğa¹, Ş. Utku Yavuz¹, Elif Sibel Atış¹, Mehmet Cemal Kahya¹,
Aylin Şendemir Ürkmez², Kemal Sıtkı Türker³**¹ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye² Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları ve Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye³ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları, İzmir, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Bir kasta oluşan ani bir kasılma aynı kasın tendon organı üzerinde bir etki oluşturarak tendon organın uyarılmasını sağlar. Uyarılan tendon organı homonim kasta inhibisyon, antagonist kasta ise eksitasyon oluşturur. Eğer H-refleksi oluşturularak kasın kasılması sağlanabilirse bu durumda, homonim kasta H-refleksi kaynaklı la eksitasyonu ve tendon organ kaynaklı lb inhibisyonu gözlenebilir. Böyle bir durumda peristimulus time histogram (PSTH) yöntemi ve peristimulus frequencygram (PSF) yöntemleri kullanılarak refleks kasılmanın tendon organ uyarılmasına olan etkisi gözlenebilir. Çalışmamızın amacı, insan soleus kasında oluşan H refleksinin tendon organı eksitasyonuna olan katkısının PSTH ve PSF yöntemleri kullanılarak incelenmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Araştırmaya herhangi bir nörolojik rahatsızlığı olmayan, 18-60 yaş aralığında 9 kadın ve 5 erkek denek dahil edildi. Denekler yüzü koyun olarak bir fizyoterapi masasına yatırıldı ve sağ bacak tibial siniri uygun elektriksel uyarı ile popliteal fossadan uyarıldı. Böylece kas içiçi la lifleri aktive edildi. Her deneyde 600 kadar elektriksel uyarı 1-2 s arasında rastgele olarak verildi. Kayıtlar hem yüzeysel elektromiyogram (SEMG) olarak, hem de tek motor ünite aksiyon potansiyelleri (SMUP) ölçümü olarak yapıldı.

Bulgular: Yüzeysel EMG'ye bakıldığında sadece H-refleksi, büyük genlikli H + küçük genlikli m (H + m) ve büyük genlikli M + küçük genlikli h (M + h) olacak şekilde üç durum ile karşılaşıldı. PSTH grafiklerine bakıldığında, sadece H-refleksinin görüldüğü motor ünitelerde tendon organ eksitasyonuna nadir olarak rastlandı. Buna karşın H + m grubundaki motor ünitelerde daha sık olmakla birlikte M + h gruplarında tendon organ eksitasyonunun görülme sıklığı oldukça fazlaydı. Sarsı eğrisi genliği sonuçları incelendiğinde en yüksek genlik yine H + m grubundaki motor ünitelerde en düşük genlik ise sadece H-refleksi görülen ünitelerde gözlemlendi.

Yorum: İlk bulgularımıza göre H-refleksine bağlı olarak ortaya çıkacak tendon organ eksitasyonu refleksin kasta oluşturduğu sarsının büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Sadece H-refleksi oluştuğunda kasta yeterince güçlü bir sarsı oluşmadığından H-refleksi ile birlikte M yanıtının birlikte görüldüğü güçlü kasılmalar tendon organının aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır. Çalışmalarımız devam etmektedir.

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

Anahtar Kelimeler: Motor ünite, H-refleksi, soleus kası, golgi tendon organı fasilitasyonu, PSTH-PSF.

ABSTRACT

Objective: A sudden contraction in muscles stimulates the tendon organ in the same muscle. Stimulated tendon organ causes an inhibition in the homonymous muscle while creating an excitation on the antagonist muscle. If the muscle is stimulated to create an H-reflex, excitation of the homonymous muscle by the Ia afferents and inhibition via the Ib afferents can be observed (1). The effects of the H-reflex to the tendon organ stimulation can be examined using peristimulus time histogram (PSTH) and peristimulus frequencygram (PSF) methods (2). The aim of this study is to examine the contributions of H-reflex in human soleus muscle to tendon organ excitation using PSTH and PSF methods.

Patients and Methods: Nine female and 5 male subjects between the ages of 18 and 60 who do not have any neurological conditions were tested. The subjects lied on a physiotherapy table and their right tibial nerves were stimulated electrically in the popliteal fossa, activating the muscle spindle Ia afferents. In each experiment, approximately 600 electric stimuli were delivered randomly every 1-2 s. Responses were recorded using surface electromyography (SEMG) and single motor unit action potentials (SMUP).

Results: The surface EMG recordings showed three conditions: H-reflex only (H-only), high amplitude H-reflex with low amplitude M-response (H + m), and low amplitude H-reflex with high amplitude M-response (h + M). PSTH graphs revealed that when the

re is only H-reflex, activation of tendon organ was observed rarely in motor units. It was observed more often in H + m condition, but most frequently in h + M condition. Twitch size analysis also showed that highest twitch amplitude was at H + m group motor units while the lowest amplitude was in only H-reflex group.

Conclusion: Our preliminary results illustrate that H-reflex related tendon organ excitation is directly related to the size of the twitch created by the reflex. H-only condition did not create a strong twitch in the muscle, but in conditions where M-response was also observed, the amount of contraction in the muscle was sufficient for the activation of tendon organ. Further results will be presented.

This work has been supported by EU Marie Curie Project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and TUBITAK (107S029 - SBAG-3556).

Key Words: Motor unit, H-reflex, soleus muscle, golgi tendon organ facilitation, PSTH-PSF.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Knikou M. The H-reflex as a probe: Pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods* 2008;171:1-12.
2. Türker K S, Powers RK. Black box revisited: A technique for estimating postsynaptic potentials in neurons. *Trends Neurosci* 2005;28:379-386.
3. Garnett R, Stephens JA. The reflex responses of single motor units in human first dorsal interosseous muscle following cutaneous afferent stimulation. *J Physiol* 1980;303:351-64.

S-16

Lazer Uyarısı ile Oluşan Kütanomusküler Refleksin Araştırılması

Investigation of Cutanomuscular Reflex Evoked by Laser Stimulation

**Mehmet Cemal Kahya¹, Kemal Sıtkı Türker², Ş. Utku Yavuz³, Erdal Binboğa³, Elif Sibel Işıkoğlu³,
Aylin Şendemir Ürkmez⁴, Merve Çapkın⁵**

- ¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı;
Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları;
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye
- ² Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları, İzmir, Türkiye
- ³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı;
Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları, İzmir, Türkiye
- ⁴ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları;
Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye
- ⁵ Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: İstemli kasma sırasında üst ekstremitte cildi ağrı eşiği üzerinde uyarıldığında el ve ön kol motor nöronları inhibe olmaktadır. Elektromiyografi (EMG)'de aktivitenin durduğu veya azaldığı bu cevaba kütanöz sessiz periyot (KSP) veya kütanomusküler refleks adı verilmiştir. Lazer ile uyarının diğer uyarılara göre önemli avantajları vardır (1). Bu çalışmada cildin lazer ışığı ile ağrı duyumu oluşturacak şiddette uyarılmasıyla kaslarda oluşan refleks cevabı araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Lazer uyarısı 1.5-15 Watt şiddetinde, 15 msn devam eden uyarı ile 5-10 saniye arasında rasgele, 2 mm çapında bir hüzmeye ile 5 mm²'lik cilt alanına uygulandı. Lazer ışını (10.6 µm dalga boyunda) CO₂ Lazer stimülatörü ile ağrı reseptörü adaptasyonu ve hassasiyeti göz önüne alınarak uyarılar arasında hafifçe yer değiştirilerek elin palmar kısmına (8. dermatom) uygulandı. Algı eşiği belirlendikten sonra uyarı, refleks oluşacak şiddette ve algı eşiğinin 8-10 katı, Görsel Analog Ölçüt ile 5-6/10 şiddetinde ağrı hissedilecek düzeyde lazer ışını ile uygulandı.

Kayıt: Bipolar yüzeysel ve intramusküler kayıt elektrotları kullanılarak 8. dermatom segmentinden innerve olan FDI kasından kayıt alındı. İşitsel ve görsel geribildirim kullanılarak gönüllünün FDI kasını motor ünite uyarılma frekansı 8-10 Hz olacak şekilde kasma sağlandı.

Yüzeysel EMG: Bipolar yüzeysel elektrotlardan elde edilen kayıt filtre edilip tam-dalga doğrultuldu. Uyarıların 500 msn öncesi ve sonrasındaki kısmın ortalaması alındı.

Tek motor ünite EMG: Kas içi tel elektrotlardan elde edilen tek motor ünite aksiyon potansiyel kaydı analiz edilerek uyarı öncesi ve sonrası zaman histogramı, uyarı öncesi ve sonrası frekansgram oluşturmak için kullanıldı (2,3).

Yığınsal toplam (cumulative sum-CUSUM): Yüzeysel EMG, histogram ve frekansgram verileri ile CUSUM grafikleri elde edildi. Elde edilen grafiklerden refleksin latansı ve süresi belirlendi.

Bulgular: Histogramda inhibisyonun 54 ms'de başlayıp 107 ms'de bittiği görüldü. Frekansgramda motor ünite frekansında düşmenin (inhibisyon) 205 ms'ye kadar sürdüğü gözlemlendi. Deneylerimiz halen devam etmektedir.

Yorum: Sessiz periyot ile önceki bilinenlerin değişmesi gerekebilir. Ağrı reseptörleri ile motor sinir arasındaki bağlantılar frekansgram ile daha doğru bir şekilde belirlenebilir.

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

Anahtar Kelimeler: Lazer uyarı, kütanöz sessiz periyot, inhibisyon, histogram ve frekansgram.

ABSTRACT

Objective: During voluntary contraction, motor neurons of hand and forearm display inhibition when upper extremity cutaneous tissue is stimulated above the pain threshold. This inhibitory period, where the EMG activity is very low or completely seized, has been referred to as Cutaneous Silent Period (CSP) or Cutaneomuscular Reflex. In this study, it is aimed to investigate this reflex using laser stimulation above the pain threshold, which has several advantages over other stimulation methods (1).

Materials and Methods: The laser pulses with the duration of 15 ms and strength at 1.5-15 Watts was applied on skin surface randomly between 5 and 10 s by a beam of 5 mm² cross section. The laser beam (at 10.6 µm wavelength) was applied to the palm (8th dermatome) by a CO₂ laser stimulator and the position of the beam was slightly changed after each stimulus pulse to avoid adaptation of the receptor and change of its sensitivity. After perception threshold was determined, the stimulation level was set to be 8-10 times this threshold which was scored to be 5-6 out of 10 on visual analog scale.

Data collection: Data were collected from the FDI muscle that is innervated by 8th dermatome using bipolar surface electrodes and intramuscular electrodes. The subjects were instructed to contract their muscles keeping the motor unit firing frequency at 8-10 Hz using audio and visual feedback.

Surface EMG: The recordings obtained from the bipolar electrodes were filtered and full wave rectified and averaged around 500 ms before and after each stimulus.

Single Motor Unit EMG: The single motor unit action potentials obtained from intramuscular electrodes were analyzed and used to construct peristimulus time histograms and peristimulus frequencygrams (2,3).

Cumulative Sum (CUSUM): CUSUM graphs were constructed from surface EMG, histogram and frequencygram data. Resulting graphs were used for determination of reflex latency and duration.

Results: Histogram showed an inhibition which starts at 54 ms and ends at 107 ms but duration of the inhibition determined by frequencygram was much longer (from 54 ms to 205 ms). Our experiments continue.

Conclusion: It might be necessary to renew the present knowledge on cutaneous silent period. The relation between the pain receptors and the motor neuron can be determined more precisely by the use of frequencygram technique.

This work has been supported by EU Marie Curie Project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and TUBITAK (107S029 - SBAG-3556).

Key Words: Laser stimulation, cutaneous silent period, inhibition, histogram, frequencygram.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Romaniello A, Truini A, Galeotti F, De Lena C, Willer JC, Cruccu G. Cutaneous silent period in hand muscle is evoked by laser stimulation of the palm, but not the hand dorsum. *Muscle Nerve* 2004;29:870-2.
2. Türker KS, Powers RK. Black box revisited: A technique for estimating postsynaptic potentials in neurons. *Trends Neurosci* 2005;28:379-86.
3. Norton JA, Bennett DJ, Knash ME, Murray KC, Gorassini MA. Changes in sensory-evoked synaptic activation of motoneurons after spinal cord injury in man. *Brain* 2008;131:1478-91.

İnsanda Kas İçiciği Refleksinin Yürüme Sırasındaki Modülasyonu

The Modulations of Human Muscle Spindle Reflex During Walking

Aylin Şendemir Ürkmez¹, Ş. Utku Yavuz², Peter Puya Abolfathi³, Kemal Sıtkı Türker³¹ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları; Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye² Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Reflex Laboratuvarları; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye³ Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi Gender Refleks Laboratuvarları, İzmir, Türkiye**ÖZET**

Amaç: Bu çalışmada yürümenin farklı fazlarında soleus kasındaki kas içciklerinin aynı kasın motor nöronları ile yaptığı sinapslardaki modülasyonları, H (Hoffmann)-reflexi ve M (Motor) - dalgası yardımıyla belirlenmesi amaçlanmaktadır. Soleus kası dik duruş sırasında sürekli aktif olan ve yürüme esnasında motor aktivitenin en yüksek görüldüğü kastrır (1). H-reflexi ise bacakta uzama refleksinin elektrik eşdeğeri olarak kabul edilen, monosinaptik bir reflekstir (2). H-reflexi büyük ölçüde kas içiciği primer (Ia) aferentleri ve alfa-motoneuronları arasındaki sinaptik bağlantılara bağımlı olduğu için kas içiciği refleksinin modülasyonunu modellemek için uygundur.

Hastalar ve Yöntem: Deneyler sağlıklı, fakat aktif olarak spor yapmayan erişkinler arasından seçilen denekler yürüme bandı üzerinde normal yürüme hızlarında yapıldı. Yürümenin dört farklı fazında (topuk, dik, burun, salınım) tibial sinire elektrik uyarı verildi. Uyarılar sol bacakta diz kapağı üzerine yerleştirilen, 10 cm² yüzey alanlı anot ve popliteal fossa üzerine yerleştirilen, 1 cm² yüzey alanlı katot yardımıyla verildi. Her bir denek için H-refleksinin görüldüğü eşik uyarı değeri ve M-dalgasının büyüklüğünün sabitlendiği uyarı değeri saptanarak deneyler ilk değerin 3mA düşüğü ile ikinci değerin 3mA üzeri değerler arasında 16 farklı uyarı şiddetinde gerçekleştirildi. Her bir uyarı şiddetinde, her yürüme fazında beşer uyarı verildi. Refleks yanıtlar soleus ve tibialis anterior kasları üzerine yerleştirilen Ag/AgCl bipolar yüzeyel elektrotlarla kaydedilen EMG ölçümleri ile değerlendirildi. Farklı uyarı şiddetlerinde oluşan H-refleksleri ve M-yanıtları grafik halinde gösterildikten sonra M-yanıtı standartlaştırılarak bu yanıtı göre H-refleksinin değişimi her faz için belirlendi (3).

Bulgular: Ön sonuçlara göre yürümenin dik duruş, burun ve topuk fazlarında benzer H-refleksleri gözlenirken bu refleksin salınım fazında şiddetli bir gecikmeye uğradığı görülmüştür.

Yorum: Yürümenin farklı fazları sırasında, özellikle salınım fazında soleus kası refleksleri modüle olmaktadır. Bu modülasyonlar hareketin devamlılığını sağlamaktadır. Görülen inhibisyonlar Ia afferentleri üzerinde presinaptik veya alfa-motoneuronları üzerinde post-sinaptik olabilir.

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

Anahtar Kelimeler: Kas içiciği, modülasyon, H-reflexi, soleus kası.

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the modulations on the synapses of soleus muscle spindles with the motor neurons of the same muscle using H (Hoffmann)-reflex and M (motor)-wave. Soleus muscle is continuously active during stance, and is one of the most active muscles during walking (1). H-reflex is a monosynaptic reflex, and considered to be the electrical equivalent of stretch reflex (2). It is governed mainly by the synaptic connections between muscle spindle primer (Ia) afferents and alpha-motoneurons, and therefore is a good model for studying the modulations of muscle spindle reflex.

Patients and Methods: Subjects were selected among healthy adults that are not actively involved in sports. The experiments were performed on a treadmill at each subject's normal walking speed. Electrical stimulation was applied to subjects' tibial nerve at four different phases of gait (heel, stance, toe, swing). Stimuli were given by the use of an anode of 10 cm² surface area placed over left patella, and a cathode of 1 cm² placed on left popliteal fossa. The stimulus threshold for the occurrence of H-reflex and the stimulus level that M-wave amplitude is fixed were determined for each subject, and sixteen different stimulus intensities were applied between 3 mA below the former and 3 mA above the latter. Five stimuli were given at each stimulus intensity at each walking phase. The reflex response EMGs were recorded by Ag/AgCl bipolar surface electrodes placed over soleus and tibialis anterior muscles. After H-reflex and M-wave responses were graphed for different stimulus intensities, M-waves were standardized (3), and the changes in H-reflex for each phase were determined accordingly.

Results: Preliminary results indicate that similar H-reflexes are observed in toe, stance and heel phases, while a significant modulation in swing phase is present.

Conclusions: Soleus muscle reflexes are modulated during different phases of gait, particularly at swing phase. These modulations maintain the continuance of movement. Observed inhibitions may be presynaptic on Ia afferents, or postsynaptic on alpha-motoneurons.

This work has been supported by EU Marie Curie Project (GenderReflex; MEX-CT-2006-040317) and TUBITAK (107S029 - SBAG-3556).

Key Words: Muscle spindle, modulation, H-reflex, soleus muscle.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Capaday C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *J Neurosci Methods* 1997;74:201-18.
2. Tucker KJ, Tuncer M, Türker KS. A review of the H-reflex and M-wave in the human triceps surae. *Hum Mov Sci* 2005;24: 667-88.
3. Brinkworth RSA, Tuncer M, Tucker KJ, Jaberzadeh S, Türker KS. Standardization of H-reflex analyses. *J Neurosci Methods* 2007;162:1-7.

S-18

Hipotalamik Nöroendokrin Nöronlarda Glutamaterjik İnnervasyon Varlığının İmmünohistokimyasal Olarak Belirlenmesi

Immunohistochemical Identification of the Presence of Glutamatergic Innervation on Hypothalamic Neuroendocrine Neurons

Özhan Eygör, F. Zehra Minbay, İlkin Çavuşoğlu, Fulya Tosun

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda hipotalamusta nörotransmitter olarak işlev gören glutamatın (1), hipotalamik oreksin, vazopresin ve atriyal natriüretik peptid (ANP) nöronları üzerindeki etkilerini immünohistokimyasal yaklaşımla araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Nöroendokrin nöronların glutamat agonistlerine aktivasyon yanıtını incelemek üzere deneklere kainik asit (2.5 mg/kg IP) enjeksiyonu uygulandı. c-Fos protein ekspresyonunun nöronal aktivasyon belirteci olarak kullanıldığı ikili immünohistokimyasal boyamalarla aktive olan nöronlar belirlendi ve kontrol grubuyla farklılıkları istatistiksel olarak karşılaştırıldı (2,3). Kainik asit etkisinin özgünlüğünü kontrol etme amacıyla kainik asit öncesi non-NMDA reseptör antagonisti uygulandı ve aktive nöron sayısında ki blokaj istatistiksel değerlendirildi. İkinci olarak nöronlarda non-NMDA reseptör alt ünitelerinin ekspresyonu ikili immünohistokimyasal yöntemlerle araştırıldı (4). İkili işaretli nöronların yüzdeleri belirlendi.

Bulgular: Kainik asit uygulaması her üç tip nöron grubunda nöronal aktivasyona yol açtı. Oreksin nöronları kontrol grubunda %36.31 oranında c-Fos-pozitif iken, bu oran kainik asit sonrası %62.69'a yükseldi. CNQX uygulaması aktive olan oreksin nöron sayısını %43.36'ya gerilettilti. Benzer sonuçlar vazopresin nöronlarında kontrol grubunda %1'in altında iken, kainik asit grubu %21 ve CNQX grubu %4.52 olarak belirlendi. ANP nöronları bazal şartlarda c-Fos ekspresyon etmiyorken, kainik asit etkisiyle c-Fos ekspresyon eden hücreler %48.81'e yükseldi. CNQX enjeksiyonu ikili işaretlenen ANP nöron sayısını %23.15'e gerilettilti. Uygulamaların aktive olan nöron sayısına etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Non-NMDA reseptörlerinin oreksin nöronlarındaki ekspresyonları incelendiğinde, GluR1 alt ünitesinin oreksin nöronlarının %84.38'inde, GluR2'nin %49.65'inde varlığı saptandı. İncelenen her oreksin nöronunda KA2 ekspresyonu belirlendi. GluR5/6/7 sentezleyen oreksin nöronu oranı %77.9 olarak tespit edildi. Vazopresin nöronlarının %53'ünün GluR1, yaklaşık %50'sinin GluR2 sentezlediği, hemen hemen tamamında KA2 ekspresyonu olduğu görüldü.

Yorum: Bu bulgular ışığında, glutamat analogu kainik asidin; oreksin, vazopresin ve ANP nöronlarını fonksiyonel non-NMDA reseptörleri aracılığı ile aktive ettiği, bu aktivasyonda nöronlarda sentezlenen farklı glutamat reseptör alt birimlerinde oluşturulabilecek iyon kanallarının rol alabileceği ve bu sayede endojen glutamatın söz konusu nöroendokrin nöronları regüle edebileceği düşünüldü.

Bu çalışmanın bir kısmı IX. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi (20-23 Mayıs 2008, Adana)'nde Poster formatında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Glutamat, fos, kainat, immünohistokimya, hipotalamus.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the effects of hypothalamic neurotransmitter glutamate (1) on orexin, vasopressin and atrial natriuretic peptide (ANP) neurons using immunohistochemistry.

Materials and Methods: In order to assess the activation response of the neurons to glutamate analogs, animals were injected with kainic acid (2.5 mg/kg IP). Using the expression of c-Fos protein as a marker for neuronal activation, the number of the activated neurons was detected using dual immunohistochemistry and statistically compared to the control group (2,3). The specificity of the effects of kainic acid was controlled by injecting another set of animals with CNQX (non-NMDA antagonist) prior to kainic acid and the reduction of the number of activated neurons noted. As the second step of the study, the expression of non-NMDA receptor subunits in the aforementioned neurons was assessed using dual immunofluorescence labeling (4). The percentages of double-labeled neurons were obtained.

Results: Kainic acid treatment caused neuronal activation in all three types of neurons. In control group, 36.31% of orexin neurons were c-Fos-positive, which in turn increased to 62.69% following kainic acid and this percentage decreased to 43.36% with CNQX. Vasopressin neurons in the kainic acid group expressed c-Fos at a percentage of 21% while the control group percentage was less than 1% and CNQX group 4.52%. In basal conditions the ANP neurons expressed no c-Fos, while the 48.81% of neurons responded to kainic acid and this number decreased to 23.15% with CNQX application. The effects of the treatments on the number of activated neurons were proved to be statistically significant. When the expression of non-NMDA receptor subunits in the orexin neurons was analyzed, GluR1 detected in 84.38%, GluR2 in 49.65% GluR5/6/7 in 77.9% of the neurons. KA2 subunit protein was found to be expressed in all analyzed orexin neurons. Fifty-three percent of the vasopressin neurons expressed GluR1, while about 50% of the neurons were double-labeled with GluR2. Almost all vasopressin neurons expressed KA2 receptor.

Conclusion: In the light of the above results, it is suggested that kainic acid activates orexin, vasopressin and ANP neurons through functional non-NMDA glutamate receptors of which the ion channels might be formed by different glutamate receptor subunits expressed in the neurons and that endogenous glutamate might regulate these neuronal systems by activating these receptors.

Key Words: Glutamate, fos, kainate, immunohistochemistry, hypothalamus.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Van Den Pol AN, Wuarin JP, Dudek FE. Glutamate, the dominant excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Science* 1990;250:1276-8.
2. Hoffman GE, Le WW, Abbud R, Lee WS, Smith MS. Use of Fos-related antigens (FRAs) as markers of neuronal activity: FRA changes in dopamine neurons during proestrus, pregnancy and lactation. *Brain Res* 1994;654:207-15.
3. Minbay FZ, Eyigor O, Cavusoglu I. Kainic acid activates oxytocinergic neurons through non-nmda glutamate receptors. *Int J Neurosci* 2006;116:587-600.
4. Bettler B, Mülle C. Review: Neurotransmitter receptors II. AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 1995;34:123-39.

S-19

Psikosomatik Yakınmaların Altında Yatan Mekanizmaların, Global/Lokal İşleme Üzerinden Aydınlatılmasına Yönelik Bir Çalışma

A Study To Shed Light on Mechanisms Underlying Psychosomatic Complaints Via Global/Local Stimulus Processing

Serhat Yüksel, Orhan Murat Koçak

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZET

Amaç: Psikosomatik yakınmalar sağlıklı bireylerde de sıklıkla gözlenen durumlardır. Psikosomatik yakınmaların altında yatan mekanizmalar hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır. Literatürde, sol hemisfer (1), sağ hemisfer (2) ya da her ikisinin (2) birbiriyle etkileşimi ile ilişkili işlev sapmalarına işaret eden çalışmalar mevcuttur. Ancak tutarlı ve yeterli açıklayıcılıkta veri elde edildiği söylenemez. Beynin sol ve sağ hemisferlerinin sırasıyla, çözümlenici (lokal) ve bütüncül (global) bilgi işleme süreçlerine katıldığı varsayılmaktadır (3). Lokal işleme için odaklanmış dikkat gerekli iken, global algılama için algısal gruplama önemlidir (4). Bu çalışmada, hiyerarşik işleme süreçlerinde hemisferlerin rolü üzerinden psikosomatik yakınmaların altında yatan bozulmuş mekanizmalara yanıt bulunabileceği hipotez edilmiş ve psikosomatik yakınmaların arkasında intrahemisferik ya da interhemisferik işleyişte bir sapma (sözel ile dikkat ile ilişkili süreçler üzerinden değerlendirilerek) olabilir mi sorusuna yanıt aranması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 20 ile 33 arasında (ortalama \pm standart sapma = 25.13 \pm 3.12), sağ eli, en az lise mezunu ve sağlıklı 22 denek (E= 8; K= 14) çalışmaya alınmıştır. Deneklere, lokal global işlemlemeye dönük hazırlanmış kompüterize test, Rey Sözel İşitsel Öğrenme Testi, Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R), Durumluluk ve Süreklilik Kaygı Envanteri, Toronto Aleksitimi Ölçeği, El Tercihi Belirleme Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Varyans analizi (ANOVA) sonuçları, hiyerarşik işlemlemenin farklı düzeylerinin farklı hemisferlerce yapılmasından çok, işlemlemenin her düzeyde, her iki hemisferin entegratif çalışmasıyla ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Yapılan korelasyon analizinin sonuçları, her iki hemisferin işlevsel entegrasyonundaki bir sapmanın, psikosomatik yakınmaların artmasına neden olabileceğini, lokal işlemleme performansı ile kognitif süreçler arasında pozitif bir ilişki olabileceğini ve sözel işlevler ile psikosomatik yakınmalar arasında doğrudan bir ilişki olmayabileceğini düşündürmektedir.

Yorum: Psikosomatik yakınmaların, iki hemisfer arasında yürütülen bilgi işlemlemenin entegrasyonunda bozulma ile ilişki olduğu gözükmemektedir ve bu ilişki bilişsel süreçlerle bağlantılıdır.

Anahtar Kelimeler: Psikosomatik yakınma, hiyerarşik işlemleme, hemisferik lateralizasyon.

ABSTRACT

Objective: Psychosomatic complaints are frequent conditions even in healthy subjects. Knowledge about mechanisms underlying psychosomatic complaints is limited. In the literature, there are studies pointing out a dysfunction in the left hemisphere (1), right hemisphere (2) or integration between hemispheres (2). However, results are inconsistent. It has been suggested that left and right hemispheres of the brain engaged in analytical (local) and holistic (global) information processing, respectively (3). Focused attention is required for local processing, whereas perceptual grouping is important for global processing (4). In this study, on the basis of hemispheric roles in hierarchical processing, it was hypothesized that it may have found clues about the disrupted mechanisms underlying psychosomatic complaints and it was aimed to clarify whether deviance in intrahemispheric or interhemispheric processing (via assessment of verbal and attentional processes) would underlie psychosomatic complaints.

Materials and Methods: Twenty-two subjects (8 male, 14 female) who were aged 20-33 (mean \pm standart deviation = 25.13 \pm 3.12), right handed, at least 11 years of education were enrolled in the study. A computerised test paradigm for local/global processing, Rey's Verbal-Auditory Learning Test, Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R), State and Trait Anxiety Inventory, Toronto Alexythymia Scale and Hand Preference Questionnaire were applied to the participants.

Results: In analysis of variance (ANOVA), results supported that integrated function of hemispheres for each level of hierarchical stimulus rather than operation of different hemispheres for different levels of hierarchical processing. The results of correlation analysis suggested that deviance in functional integration of two hemispheres could lead to rise in psychosomatic complaints, there could be a positive association between local processing and certain cognitive task performance and no direct relationship between verbal functions and psychosomatic complaints.

Conclusion: There is an association between psychosomatic complaints and interhemispheric integration of information. This association might be related to cognitive processes.

Key Words: Psychosomatic complaint, hierarchical processing, hemispheric lateralization.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Fallik ASM. The choice of symptom site. *Psychother Psychosom* 1971;19:310-8.
2. Garcia-Campayo J, Baringo T, Ceballos C. SPECT scan in somatization disorder patients: An exploratory study of eleven cases. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:359-63.
3. Bradshaw JL, Nettleton NC. The nature of hemispheric specialization in man. *The Behavioral and Brain Sciences* 1981;4:51-91.
4. Qina J, Hana S. The role of parietal cortex in global/local processing of hierarchical stimuli: A transcranial magnetic stimulation study. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology* 2007;18:1921-4.

Tavşan Retinasında İntravitreal Bevacizumab ve Pegaptanib Sodyum Enjeksiyonu Sonrası Fotoreseptör Hücrelerde Apoptotik Aktivasyonun Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirmesi

Comparative Evaluation of Apoptotic Activity in Photoreceptor Cells After Intravitreal Bevacizumab and Pegaptanib Sodium Injection in Retina of Rabbits

Berrin Avcı¹, Remzi Avcı², Ümit Ubeyt İnan², Berkant Kaderli²

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Neovasküler yaşa bağlı maküla hastalıklarının tüm tiplerinde kullanılan bevacizumab [VEGF'nin biyolojik olarak aktif tüm isoformlarına bağlanan anti-VEGF humanize edilmiş monoklonal antikor (1)] ve pegaptanib sodyumun [VEGF165 isoformuna spesifik anti-VEGF RNA aptameri (2)] tavşan gözlerine intravitreal enjeksiyonu sonrası gelişen apoptotik aktivasyonun kantitatif olarak değerlendirilmesi (3,4).

Gereç ve Yöntem: Kırk sekiz tavşana farklı dozlarda bevacizumab (0.25, 0.625, 1.25 ve 2.5 mg) ve pegaptanib sodyum (0.15, 0.3 ve 0.6 mg) intravitreal olarak enjekte edildi. Gözler erken (14. gün, tek enjeksiyon) ve geç dönem (90. gün, tek enjeksiyon veya 3 doz aylık enjeksiyonlar sonrası) enükle edildi. Tavşan retinasında intravitreal bevacizumab ve pegaptanib sodyum enjeksiyonu sonrası zamana ve doza bağlı cevap hematoksilen ve eozin boyaması (H&E), kaspaz-3 immünohistokimyasal boyaması ve TUNEL metodu kullanılarak parafin kesitlerde histolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bevacizumab ve pegaptanib sodyum uygulanan gözlerin histolojik kesitlerinde H&E boyaması ile retinal toksite bulgusu görülmedi. TUNEL metodu ile dış retinal tabakalarda görülen nükleer DNA fragmentasyonu yüksek doz gruplarında 14. günde (1.25 mg bevacizumab grubu %55.3, 2.5 mg bevacizumab grubu %64.5 ve 0.6 mg pegaptanib sodyum grubu %48.5) ve tedavi dozu gruplarında 90. günde (3 doz aylık enjeksiyon 0.625 mg bevacizumab %49.8 ve 0.15 mg pegaptanib sodyum %44.3) belirgindi. BSS ve kontrol gruplarında TUNEL pozitif hücrelerin yüzdesi yaklaşık olarak sırasıyla %32.3 ve %21 olarak bulundu.

Yorum: İntravitreal bevacizumab ve pegaptanib sodyum enjeksiyonu tavşan fotoreseptör hücrelerinde apoptotik aktivasyonda anlamlı düzeyde artışa neden oldu. Bununla birlikte, yüksek dozlarda bevacizumab apoptotik aktivasyonu artırırken, pegaptanib sodyum doza bağlı benzer yan etkiler görülmedi.

Bu çalışma TOD 42. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Retina, apoptoz, bevacizumab, pegaptanib sodyum.

ABSTRACT

Objective: To evaluate quantitatively apoptotic activation after intravitreal injections of bevacizumab, which is an anti-VEGF humanized monoclonal antibody that binds to all biological active isoform of VEGF (1), and pegaptanib sodium, which is an anti-VEGF RNA aptamer specific to the VEGF165 isoform (2), have been used for the treatment of all types of neovascular age related macular disease (3,4), in rabbit retina.

Materials and Methods: Different doses of bevacizumab (0.25, 0.625, 1.25 and 2.5 mg) and pegaptanib sodium (0.15, 0.3 and 0.6 mg) were injected intravitreally in forty-eight rabbits. The eyes were enucleated at different times for early (day 14) and late studies as three months after a single injection or three months after three monthly injections (day 90). The time course and dose-response of photoreceptor cells in the rabbit retina after intravitreal injection of bevacizumab or pegaptanib sodium were examined by histological analysis using hematoxylin&Eosin (H&E) staining, caspase-3 and caspase-9 immunostaining and in-situ terminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated biotin-deoxyuridine triphosphate nick-end labeling of DNA fragments (TUNEL) method on paraffin sections.

Results: No sign of retinal toxicity was seen in histological sections of eyes which had received bevacizumab or pegaptanib sodium with H&E staining. Nuclear DNA fragmentation seen in outer retinal layers with TUNEL method was evident in high dose groups (55.3% in 1.25 mg and 64.5% in 2.5 mg bevacizumab, and 48.5% in 0.6 mg pegaptanib sodium) at 14 days and also in clinical dose groups (49.8% in 0.625 mg bevacizumab 3-monthly injections and 44.3% in 0.15 mg pegaptanib sodium) at 90 days. The ratio of TUNEL-positive cells in BSS and control groups were 32.3% and 21%, respectively.

Conclusion: Intravitreal injection of bevacizumab and pegaptanib sodium caused a significant increase in apoptotic activity in rabbit photoreceptor cells. However, while bevacizumab caused increasing apoptotic activity at higher doses, similar dose-dependent adverse effects were not evident for pegaptanib sodium.

Key Words: Retina, apoptosis, bevacizumab, pegaptanib sodium.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ameri H, Chader GJ, Kim JG, et al. The effects of intravitreal bevacizumab on retinal neovascular membrane and capillaries in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5708-14.
2. Ng EWM, Shima DT, Calias P, et al. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:123-32.
3. Inan UU, Avci B, Tusbeci T, et al. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1773-81.
4. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-9.

S-21

CART 55-102 Peptidinin Genel Emosyonel Aktivite Üzerine Etkileri

The Effect of CART 55-102 Peptide on the General Emotional Activity

Petek Sağınç¹, Murat Mengi², Ertan Yurdakos²¹ DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizioloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: CART peptidinin merkezi sinir sistemindeki dağılımı, genel emosyonel aktivitenin düzenlenmesinde rol oynayan ventral tegmental alan, amigdala, hipotalamus ve hipokampus gibi bölgeler ile örtüşmektedir (1,2). İntraserebroventriküler CART uygulamasının davranış üzerine etkilerini araştırmak amacıyla bugüne kadar yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olmakla beraber, ortaya çıkan sonuçlar bu maddenin anksiyojenik etkiler oluşturduğunu işaret etmektedir (3-5). Biz de çalışmamızda intraserebroventriküler CART uygulamasının genel emosyonel aktivite üzerine etkilerini klasik anksiyete testleri ve emosyonel öğrenme ve bellek modeli deney düzeneğini kullanarak araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda Wistar soyu erkek sıçanlar üç deney grubuna ayrıldı. Bunlar Kontrol (n= 9), Sham (n= 9) ve intraserebroventriküler CART 55-102 (0.5 µg) (n= 9) gruplarıdır. Deney gruplarına 24 saat ara ile sırasıyla Açık Alan Testi, Yükseltilmiş Artı Testi ve Porsolt Zorunlu Yüzme Testi paradigmaları uygulandı.

Bulgular: CART peptidi, uyguladığımız anksiyete testlerinde anksiyojenik etkiler göstermiş, emosyonel öğrenme ve bellek modeli deney düzeneğinde de öğrenilmiş çaresizliği bozmuştur.

Yorum: Anksiyete testlerinden elde ettiğimiz sonuçlar, CART peptidinin anksiyojenik etkiler oluşturduğunu ileri süren var olan literatür ile örtüşmektedir. Emosyonel öğrenme ve bellek modelinde ise, bu etkilere bağlı olarak CART peptidinin öğrenilmiş çaresizliği bozduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: CART 55-102, intraserebroventriküler enjeksiyon, eksplorasyon, anksiyete, etyoloji.

ABSTRACT

Objective: In the central nervous system, the distribution of CART peptide is in line with the distribution of the regions playing a crucial role in the regulation of the general emotional activity such as ventral tegmentum, amygdala, hypothalamus and hippocampus (1,2). In literature, works that examine the effect of intracerebroventricular intracerebroventricular CART application on the general emotional activity are few. However, they suggested that CART peptide may elicit anxiety-like behaviors (3,4,5). To examine the effect of intracerebroventricular CART 55-102 peptide on the general emotional activity we used two anxiety tests in addition to emotional learning and memory paradigm.

Materials and Methods: Our study consisted of three groups: Control (n= 9), Sham (n= 9) and intracerebroventricular CART (0.5 µg) (n= 9) groups. All groups made up of male Wistar rats were exposed in consecutive days to Open Field, Elevated Plus Maze and Porsolt Forced Swim Tests, respectively.

Results: In the parameters of anxiety tests, anxiety-like behaviors were observed. In the emotional learning and memory paradigm it was found that learned helplessness was impaired.

Conclusion: The results we obtained in both anxiety tests are in line with the literature. The fact that learned helplessness was impaired in the emotional learning and memory paradigm can be ascribed to the anxiogenic effect of CART peptide.

Key Words: CART 55-102, intracerebroventricular injection, explorative behavior, anxiety, ethology.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kuhar MJ, Adams LD, Hunter RG, Vechia SD, Smith Y. CART peptides. *Regulatory Peptides* 2000;89:1-6.
2. Kuhar MJ, Adams S, Dominguez G, Jaworski J, Balkan B. CART peptides. *Neuropeptides* 2002;36:1-8.
3. Kask A, Schiöth HB, Mutulis F, Wikberg JES, Raego L. Anorexigenic cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide intensifies fear reactions in rats. *Brain Research* 2000;857:283-5.
4. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Nagata T, Kaga T, Ueno N, et al. Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice. *Horm Metab Res* 2001;33:554-8.
5. Chaki S, Kawashima N, Suzuki Y, Shimazaki T, Okuyama S. Cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide produces anxiety-like behavior in rodents. *Eur J of Pharmacol* 2003;464:49-54.

S-22

P Maddesinin Emosyonel Aktivite Üzerine Santral ve Periferik Etkileri, Bu Etkilerde WIN-51708'in Rolü

The Central and Peripheral Effects of Substance P on Emotional Activity and The Role of WIN-51708

Murat Mengi¹, Petek Sağınç², Ertan Yurdakoş¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: P maddesi (substance P, SP) esas olarak G proteini aracılı Nörokinin1 (NK1) reseptörlerine, daha düşük olarak da diğer nörokinin reseptörlerine bağlanır (1,2). İnsanlarda NK1 antagonistlerinin anksiyolitik/antidepresan etkileri olduğu ileri sürülmüştür (3). Ancak daha sonra yapılan klinik çalışmalar bunu desteklememiştir (4,5). SP'nin santral ve periferik etkilerini ve bu etkilerde NK1 reseptörlerinin rolünü sıçanlar için seçici NK1 antagonisti WIN-51708 kullanarak araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 54 adet wistar soyu erkek sıçan; 1- Kontrol grup (n= 9), 2- Sham intraserebroventriküler (İCV) grup (n= 9), 3- SP intraperitoneal (İP) grup (n= 9), 4- İCV SP 10 pmol grup (n= 9), 5- İCV SP 25 pmol grup (n= 9), 6- İCV SP 25 pmol + WIN-51708 İP grup (n= 9) olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Her gruba sırasıyla açık alan testi, yükseltilmiş artı testi ve Porsolt yüzme testi uygulandı.

Bulgular: Açık alan testinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yükseltilmiş artı testinde incelenen parametreler açısından SP İP grubu, Kontrol ve Sham İCV gruplarından farklı değildi. İCV olarak verilen 10 pmol ve 25 pmol SP, diğer gruplarla kıyaslandığında anksiyete benzeri etkiler gösterdi. WIN-51708 uygulaması ise bu etkilerin çoğunu antagonize etti. Porsolt yüzme testinde Kontrol, Sham İCV ve SP İP gruplarında öğrenilmiş çaresizlik gelişirken, İCV SP 10 pmol ve İCV SP 25 pmol gruplarında öğrenilmiş çaresizlik bozulmuştur. İCV 25 pmol SP grubuna İP 20 mg/kg WIN-51708 uygulaması öğrenilmiş çaresizliğin bozulmasını büyük ölçüde engellemiştir.

Yorum: İCV SP uygulamaları lokomotor aktiviteden bağımsız olarak anksiyojenik etkiler göstermiştir ve etkilerin oluşmasında NK1 reseptörleri önemli rol almaktadır. Ancak WIN-51708 anksiyete belirtilerini tümüyle antagonize edememiştir. Bu bulgular NK1 reseptörlerinin anksiyojenik etkilerden tek başlarına sorumlu olmadığını göstermektedir. Bu nedenle SP'nin anksiyojenik etkilerinde diğer nörokinin reseptörlerinin ve/veya diğer transmitter sistemlerinin de görev aldığını düşünmekteyiz.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 862.

Anahtar Kelimeler: P maddesi, WIN-51708, anksiyete, intraserebroventriküler enjeksiyon, intraperitoneal enjeksiyon.

ABSTRACT

Objective: Substance P (SP) binds mainly to G protein coupled Neurokinin 1 (NK1) receptors and with lower affinity to other neurokinin receptors (1,2). It was suggested that NK1 antagonists have anxiolytic/antidepressant effects (3). However, clinical investigations did not support that (4,5). The aim of this study is to examine the central and peripheral effects of SP, and the role of WIN-51708.

Materials and Methods: In our study 54 Wistar male rats were divided into 6 groups: 1- Control group (n= 9), 2- Sham intracerebroventricular (ICV) group (n= 9), 3-SP Intra-peritoneal (IP) group (n= 9), 4- ICV SP 10 pmol group (n= 9), 5- ICV SP 25 pmol group (n= 9), 6- ICV SP 25 pmol + WIN-51708 IP group (n= 9). All groups were tested in the open field test, Elevated plus maze and Porsolt swimming test, respectively.

Results: In the open field test there was no significant difference between the groups. In the Elevated plus maze test there was no significant difference in SP IP group compared to those in the Control group and Sham ICV group. In the ICV groups of 10 pmol and 25 pmol compared to those in other groups, anxiety-like behaviours were seen. These effects were attenuated by the administration of WIN-51708 intraperitoneally. In the Porsolt swimming test, while the learned helplessness developed in Control, Sham ICV and SP IP groups, it was corrupted in the ICV groups of 10 pmol and 25 pmol. The application of 20 mg/kg WIN-51708 was able to block almost the whole effect of SP on the learned helplessness in the ICV group of 25 pmol SP.

Conclusion: Central applications of SP independent from the locomotor activity have anxiogenic effect which appears as a result of NK1 receptors. However, WIN-51708 did not antagonize all the effect of SP. These results suggest that other neurokinin receptors or other neurotransmitter systems play a role in the formation of anxiogenic effect of SP.

This work was supported by Research Fund of the Istanbul University. Project Number: 862.

Key Words: Substance P, WIN-51708, anxiety, intracerebroventricular injection, intraperitoneal injection.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part I: Ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides* 1997;31:537-63.
2. Saria A. The tachykinin NK1 receptor in the brain: Pharmacology and putative functions. *Eur J Pharmacol* 1999;375:51-60.
3. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998;281:1640-5.
4. Rupniak NMJ, Kramer MS. Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of Substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:485-90.
5. Kramer, M.S. Update on Substance P (NK-1 receptor) antagonists in clinical trials for depression. *Neuropeptides* 2000;34: 255.

S-23

Dikkat Süreçlerindeki Bozulmanın Diğer Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin İncelenmesi: 6 Yıllık Boylamsal Çalışma

Examination of the Effect of Impairment in Attentional Processes on Other Cognitive Domains: 6 Years Follow-up Study

Pınar Kurt¹, Görsev Yener¹, Meral Oğuz²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulma, demans öncesi, günlük yaşam aktiviteleri korunur durumdayken, bellek dışında herhangi bir bilişsel alandaki iki testte ya da iki farklı bilişsel alanla ilişkili birer testteki bozulmayı tanımlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, Wechsler Bellek Ölçeği-Gözden Geçirilmiş (WMS-R)'in alt testi olan Sayı Menzili Testi (SMT)'ndeki bozulmanın, ilerleyen yıllarda çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulmaya uzanan bir bilişsel bozukluğun habercisi olup olmadığı belirlemektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya SMT skorları yaş ve eğitim norm verilerine göre en az 1 standart sapma altında olup diğer tüm bilişsel işlevleri normal olan 28 (9 erkek, 19 kadın; yaş ortalaması 59.7 ± 9.9; 10.0 ± 4.1 eğitim ortalaması) kişi ve tüm bilişsel işlevleri normal olan 16 (5 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması 57.6 ± 8.1; eğitim ortalaması 10.1 ± 4.3) kişi olmak üzere toplam 44 kişi dahil edilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirmede WMS-R'nin Sayı Menzili ve Görsel Üretim alt testleri, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Stroop Testi ve Sözel Kategorik Acıklık Testi kullanılmıştır. Her iki grup 6.6 ± 1.1 yıl aradan sonra aynı nöropsikolojik test bataryası ile tekrar değerlendirilmiştir.

Bulgular: İzlem değerlendirmesinde bozuk sayı menzili grubunun, normal sayı menzili grubuyla karşılaştırıldığında en yüksek öğrenme (p= 0.001), öğrenme puanı (p= 0.02) ve sözel kategorik acıklık (p= 0.011) test skorlarında belirgin düzeyde düşüş gösterdikleri gözlenmiştir.

Yorum: SMT skorlarındaki bozulma, ilerleyen yıllarda daha yaygın bir bilişsel bozulmanın habercisidir. Ayrıca SMT, öznel bellek yankınması olan bireylerin, çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulmaya dönüşümünde önemli bir ara basamak gibi gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulma, sayı menzili testi, nöropsikolojik değerlendirme, sözel bellek, sözel kategorik acıklık.

ABSTRACT

Objective: Mild cognitive impairment multiple cognitive domain type (MCI MCDT) is defined as impairment in at least 1 cognitive domain other than memory, or abnormal results in one test of at least 2 separate domains without sufficient severity or loss of activities of daily living (ADLs) to constitute dementia. The aim of this study is to assess whether impaired Digit Span (DS) subtest of Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), can be alerting for wider decline in other cognitive domains to constitute mild cognitive impairment multiple cognitive domain type in incoming years.

Patients and Methods: We evaluated twenty-eight subjects (9 men and 19 women; mean age 59.7 ± 9.9 with a range of 37 -77 years, mean education 10.0 ± 4.1 with a range of 5 -15 years) with impaired attention in which DS scores were one standard deviation below of age and education specific standards but preserved memory and executive functions and sixteen subjects (5 men, 11 women, mean age 57.6 ± 8.1 with a range of 44 -69 years, mean education 10.1 ± 4.3 with a range of 5 -15 years) with intact cognitive function in all domains. The neuropsychological evaluation included DS, visual reproduction and associate learning subscales of WMS-R, Verbal Memory Processes Test (SBST), Stroop Test and Category Fluency Test. Both groups were reassessed after 6.6 ± 1.1 years with the same neuropsychological test battery. Wilcoxon test was used to compare re-evaluation of neuropsychological measures in both groups.

Results: In longitudinal assessment, compared to normal DS group, impaired DS group showed significant decreased scores of the highest verbal learning ($p= 0.001$), verbal total learning ($p= 0.02$) and animal list of category verbal fluency ($p= 0.011$).

Conclusion: Impaired DS scores can predict wider cognitive decline in upcoming years. Also DS seems to be an important immediate step for persons with subjective memory complaint (SMC) converting to mild cognitive impairment multiple cognitive domain type.

Key Words: Mild cognitive impairment multiple cognitive domain type, digit span test, neuropsychological assessment, verbal memory, category verbal fluency.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, et al. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994;44:1427-32.
2. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg J, Sweet RA, Gach HM, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2007;64:416-20.
3. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, et al. The course of cognitive impairment in pre-clinical Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2000;57:839-44.
4. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.

S-24

Anesteziye Sedasyon Düzeyinin Elektroensefalogramın İlimti Boyutu ile Kestirimi

Estimation of the Sedation Level During Anaesthesia by Computing the Correlation Dimension of the Electroencephalogram

Bora Cebeci¹, Zübeyir Bayraktaroğlu², Ezgi Tuna², İtir Kaşıkçı³, Tamer Ölmez⁴, Tamer Demiralp¹

¹ İstanbul Kültür Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Elektronik Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Teknik Üniversitesi, Elektronik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Elektroensefalografi (EEG) kayıtlarından yararlanılarak anestezi derinliğinin güvenilir ve noninvaziv bir şekilde izlenebilmesini (1,2) sağlayacak bir kestirim yöntemi incelenmiştir. Anestezi derinliği kestirimi için seçilen bu yöntem, beyin sinyalleri gibi doğrusal olmayan sistemlerin karmaşıklık derecesini gösterebilen ilinti boyutu analizidir. Anestetiklerin beyin aktivitesinde yaptığı etki EEG ile kaydedilen beyin sinyallerinin karmaşıklık derecesinde değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişimi ilinti boyutu analizi ile gözleyerek anestezi derinliği değişimi hakkında bilgi edinmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: EEG kayıtları 15 elektrot üzerinden 500 Hz örnekleme hızında jinekolojik ameliyatlardan önceki dönemde ve ameliyatlardan sırasında alınmıştır. Anesteziye sedasyonu sağlamak için sürekli bir şekilde uygulanan propofol kullanılmıştır. İlimti boyutu analizi, spontan EEG kayıtları üzerinde 1-46 Hz frekans bandında uygulanmıştır. Ayrıca, sonuçları karşılaştırmak amacıyla anestezi derinliğini izleme alanında kullanılmakta olan BIS cihazı verileri de ameliyat boyunca kaydedilmiştir. Spontan EEG kayıtlarının ilinti boyutu analizi için Grassberger-Procaccia kestirimcisi kullanılmıştır (3).

Bulgular: İlinti boyutu analizi sonucunda anestetik ilacın etkisiyle EEG karmaşıklık boyutunun azaldığı ve bu etkinin frontal kanallarda daha büyük bir dinamik aralıkta değiştiği gözlemlendi. İlinti boyutu değerleri uyanık durumda 4.5-5 arasında iken, uyutulmuş durumda 3.5 dolaylarında idi. Aynı zamanda EEG ilinti boyutunun değişimi ile BIS indeks değişimi arasında ortalama 0.78'lik bir korelasyon katsayısı saptandı.

Yorum: EEG kayıtları üzerinde ilinti boyutu analizinin anestetik ilaç etkisi altında beyinde meydana gelen değişimi gösterebilecek bir indeks olduğu görülmüştür. İlinti boyutu kestiriminin, anestezi derinliğini izlemede kullanılacak bir sınıflandırıcı veya monitör için öznel vektörü olarak seçilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anestezi derinliği, ilinti boyutu, sedasyon düzeyi.

ABSTRACT

Objective: An estimation method that can reliably and noninvasively monitor the depth of anaesthesia by using electroencephalography (EEG) recordings is tested (1,2). The method chosen to estimate the depth of anaesthesia is correlation dimension that can indicate the complexity degree of nonlinear signals such as EEG. The anaesthetic drugs induce changes on the complexity level of the EEG signal. We tried to measure the level of the depth of anaesthesia by observing correlation dimension analysis of this complexity change.

Materials and Methods: EEG was recorded from 15 electrodes with a sampling rate of 500 Hz, during the pre-op period and throughout the gynaecologic operations. Continuous propofol injection was used for sedation. Correlation dimension analysis was performed on the 1-46 Hz frequency band of the EEG recordings. Additionally, BIS index values of a commercial device used to monitor the depth of anaesthesia were also recorded throughout the operations for comparison. The Grassberger-Procaccia estimator (3) was used for the correlation dimension analysis of the spontaneous EEG recordings.

Results: The results of the correlation dimension analysis showed that the complexity dimension of EEG decreased with the effect of the anaesthetics and that this change had a larger dynamic range in frontal channels. Correlation dimension values were changing between 4.5 and 5 in the awake state and were around 3.5 in the sedative state. A correlation coefficient of 0.78 was obtained between the correlation dimension values and the BIS indices.

Conclusion: The correlation dimension analysis of the EEG recordings may be used as an index of the alterations of the brain activity level under the effects of anaesthetic drugs. It was shown that the correlation dimension can be chosen as a feature vector for a classifier or a monitor to measure the depth of anaesthesia.

Key Words: Depth of anaesthesia, correlation dimension, sedation level.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jameson LC, Sloan TB. Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2006;20:445-72.
2. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MMRF. Depth of anaesthesia monitoring: What's available, what's validated and what's next?, *Br J Anaesth* 2006;97:85-94.
3. Grassberger P, Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D* 1983;9:189-208.

S-25

İki Absans Epilepsi Sıçan Modelinde Diken ve Dalga Deşarjlarının Karşılaştırmalı Analizi

A Comparative Analysis of Spike and Wave Discharges of Two Rat Models of Absence Epilepsy

Özlem Akman¹, Tamer Demiralp², Rezzan Aker³, Nurbay Ates¹, Filiz Onat³

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: WAG/Rij ve GAERS ırkı sıçanlar, EEG'de çift taraflı senkronize diken ve dalga (DDD) deşarjlarla karakterize, genetik absans epilepsi modelleridir (1,2). Her iki model birbirinden bağımsız türemiş olduğundan nöbetlerden sorumlu olan mekanizmaların farklılık göstermesi olası gözükmemektedir (3). Bu iki ırkın EEG özelliklerinin derinlemesine karşılaştırılması, özellikle de her iki ırk arasında moleküler farklılıklar tespit edildiğinde, DDD'lerin oluşumu ve modülasyonunda rol alan mekanizmaların anlaşılmasında önemli rol oynayacaktır. Bu nedenle, her iki modelde gözlenen DDD'lerin frekans ve dalga-formlarının tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: WAG/Rij ve GAERS sıçanlarda kortikal yüzeyden EEG kayıtları alınmıştır. Her denekten seçilen 30 adet DDD'den 2 saniyelik bölümler seçilerek güç spektrumu hesaplanmış ve DDD frekansı ve morfolojisi analiz edilmiştir.

Bulgular: DDD'lerin güç spektrumu, diken ve dalga paterninin yinelenme frekansı ve bunun katları olan harmonik tepelerini içermektedir. WAG/Rij grubunda tüm tepe frekansları GAERS grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına karşın, spektrumun toplam gücü düşük bulunmuştur. Ayrıca, GAERS grubunda harmoniklerin gücünün temel frekans gücüne oranı WAG/Rij'lara göre yüksek bulunmuştur. Spektral alandaki bu bulgu, GAERS DDD'lerinde daha keskin "diken"e ve daha geniş "geç pozitif dalga"ya karşılık gelmekteyken her iki grup arasında "dalga" komponenti açısından ciddi bir farklılık gözlenmemiştir.

Yorum: GAERS ve WAG/Rij grupları arasında DDD'lerin dalga-formu karakterleri ve dinamiği önemli derecede farklılık göstermektedir. Bu bulgu, her iki modelde gerçekleştirilecek olan moleküler ve farmakolojik bilgilerin ışığında tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: WAG/Rij, GAERS, diken ve dalga deşarj, spektral analiz, dalga formu.

ABSTRACT

Objective: The inbred WAG/Rij and GAERS rats are well-validated genetic animal models of the absence epilepsy, which is characterized by bilaterally synchronous spike-and-wave discharges (SWDs) in the EEG (1,2). Because both models were bred independently, slightly different molecular mechanisms seem to be responsible for the seizures (3). An in-depth comparison of the EEG patterns of both strains could help to understand the generation and/or modulation mechanisms of SWDs, whenever such molecular differences between both strains are revealed. Therefore, present study aims to characterize the waveforms and frequencies of SWDs of both strains.

Materials and Methods: EEGs were recorded at the cortical surface of GAERS and WAG/Rij rats. The SWD frequency and morphology were analyzed by computing the average power spectra of the 2 s segments from each of the 30 SWDs of each subject.

Results: The power spectra of the SWDs consisted of a peak at the repetition frequency (base frequency) of spike and wave pattern and further peaks at the harmonic frequencies. While the frequencies of all peaks were significantly higher for the WAG/Rij group, the total power of the spectrum was significantly lower compared with the GAERS rats. Additionally, the ratio of the power at the harmonics to that at the base frequency was significantly higher in GAERS compared with WAG/Rij rats. This finding in the spectral domain corresponded to a sharper spike and larger late positive transient in the SWDs of GAERS, while the wave component was similar in both groups.

Conclusion: The waveform characters and dynamics of the SWDs were significantly different in the GAERS and WAG/Rij rats. This finding will be discussed in the light of the pharmacological and molecular studies carried out on both rat strains.

Key Words: WAG/Rij, GAERS, spike and wave discharges, spectral analyzes, waveform.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *J Neural Trans* 1992;35(Suppl):37-69.
2. Coenen AM, van Luijtelaar EL. Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet* 2003;33:635-55.
3. Gauguier D, van Luijtelaar G, Bihoreau MT, Wilder SP, Godfrey RF, Vossen J, et al. Chromosomal mapping of genetic loci controlling absence epilepsy phenotypes in the WAG/Rij rat. *Epilepsia* 2004;45:908-15.

S-26

Olaya İlişkin Potansiyeller ve Salınımlarla Emin Olma Derecesinin Tespiti

Detection of Subjective Uncertainty Using Event-Related Potentials and Oscillations

Aslıhan Selimbeyoğlu¹, Özge Yılmaz¹, İtir Kaşıkçı¹, Tamer Demiralp²

¹ İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Karar verme ve eylem monitörizasyonu süreçlerine ilişkin elektrofizyolojik sinyaller elektroensefalografi (EEG) ile ölçülebilmektedir. Bu sinyaller, çoğunlukla kişinin hata yaptığı veya hata geribildirimi aldığı durumlarla doğru yanıt verdiği durumların karşılaştırılmasıyla elde edilir (1,2). Ödev yapılırken kişinin kararıyla ilgili öznel değerlendirmesini araştıran çalışmalara ise pek rastlanmamaktadır. Bu çalışmada bilişsel bir paradigmayla belirlenen kendinden emin olma derecesinin zaman ve zaman-frekans alanında yapılan ölçümler ile ayırt edilip edilemeyeceği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eriksen flanker ve oddball deneylerinden elde edilen veriler, kişinin yanıtıyla ilgili değerlendirmesine göre, doğru-emin (doğru yanıtlanmış ve doğruluğundan emin olunan denemeler), emin-değil (doğru ya da yanlışlığından emin olunmayan denemeler) ve yanlış-emin ("yanlış yaptım" değerlendirmesinin yapıldığı yanlış yanıtlanmış denemeler) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Her üç koşula ilişkin olaya ilişkin potansiyel (OİP) ve salınımlar (OİS) incelenmiştir. OİS'lerin analizi için dalgacık dönüşümü yöntemi (3) kullanılmıştır. Zaman alanındaki analizlerde uyararı izleyen P3 potansiyeli ve yanıtı izleyen hataya ilişkin negativite (HiN) ve hataya ilişkin pozitifitenin (Pe) yanı sıra yanıt sonrası 100-200 ms arasındaki ortalama genlik ölçülmüştür. Ayrıca, uyararı ve yanıtla ilişkili OİS'ler de uyarılmış (uyararı veya yanıtla faz kilitlemesi gösteren salınımlar) ve toplam aktivite (uyararı veya yanıtla faz kilitlemesi gösteren ve göstermeyen aktivitelerin toplamı) olmak üzere iki şekilde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Uyararı ve yanıtı takip eden dönemde kişinin emin olma seviyelerini birbirinden ayırabilen çeşitli OİP ve OİS parametreleri elde edilmiştir. Bunların arasından uyararı izleyen P3 genliği, uyararı izleyen toplam delta aktivitesi ve yanıtı izleyen toplam teta aktivitesi "emin-değil" koşulunda diğer iki koşuldan daha düşük genlikli olarak bulunmuştur.

Yorum: Kişinin kendinden olma seviyelerinin elektrofizyolojik sinyallerle ayırt edilebildiği gösterilmiştir. Özellikle emin olmama durumuna ilişkin bugüne kadar yeterince incelenmemiş bu OİP ve OİS bulguları, hem yanıtla dair farkındalığın azaldığı, hem de kişinin eyleme dair sağlıklı bir değerlendirme yapamadığı bir belirsizlik durumuna işaret etmektedir ve ileride insan-bilgisayar etkileşimini sağlamak üzere tasarlanacak arayüzlerde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Karar verme, eylem monitörizasyonu, olaya ilişkin potansiyel, olaya ilişkin salınım, hataya ilişkin negativite.

ABSTRACT

Objective: Measurement of electrophysiological signals related to decision making and action monitoring is possible via electroencephalography (EEG). These signals are mostly elicited by comparing the hit trials with false trials or trials in which the subject receives negative feedback (1,2). However, there are only few studies about the subjects' own evaluation related to the already taken decision. In this project, we investigated whether it is possible to discriminate the subjective confidence level during a cognitive paradigm by measurements on the time and time-frequency plane than by using peak amplitudes in the time domain.

Materials and Methods: The data acquired during Eriksen flanker task and oddball paradigm are divided into three groups as certain- hit (hit trials about which subject was sure about the accuracy of his/her response), uncertain (trials in which the subject was uncertain about the accuracy of the response) and certain-error (accurately reported false decisions) according to the assessment of the subject. Event-related potentials (ERP) and oscillations (ERO) are investigated for all three conditions. Wavelet transformation (WT) (3) is used for the analysis of EROs. In time domain analyses, stimulus-locked P3 potential and response-locked error-related negativity (ERN), error-related positivity (Pe) and mean amplitude of 100-200 ms time window are measured. In addition, stimulus and response related EROs are assessed as evoked (oscillations phase locked to stimulus or response) and total (sum of activities phase locked or non-phase locked to stimulus or response) activities.

Results: Several stimulus and response related ERP and ERO parameters are obtained that can discriminate the level of the confidence of the subject on the correctness of his/her response. Among these, stimulus-locked P3, total delta activity following the stimulus and total theta activity induced by the response had smaller amplitudes in "uncertain" condition than the other two conditions.

Conclusion: It has been shown that subjective uncertainty levels can be discriminated by electrophysiological signals. Especially the ERP and ERO results related to "uncertain" condition, which have not been investigated sufficiently in the literature, point to the uncertainty condition during which the subject's awareness of the response diminishes and the judgment about the action cannot be assessed reliably, hence may be used for the human-computer interfaces in the future.

Key Words: Decision making, action monitoring, event-related potential, event-related oscillation, error-related negativity.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters on the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics* 1974;16:143-9.
2. Cohen MX, Elger CE, Ranganath C. Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. *Neuroimage* 2007;35:968-78.
3. Samar VJ, Bopardikar A, Rao R, Swartz K. Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: A conceptual tutorial. *Brain Lang* 1999;66:7-60.

DeneySEL Organik Fosfor Zehirlenmesi Sonucu Gelişen Polinöropatideki Elektrofizyolojik ve Davranışsal Değişiklikler ile Antioksidan Tedavinin Koruyucu Etkisi: Ön Çalışma

Electrophysiological and Behavioral Changes Following Polyneuropathy Induced by Organophosphate Poisoning, and Protection by Antioxidant Therapy in the Rat: A Preliminary Study

İlkin Çankayalı¹, Özden Boyacılar¹, Oytun Erbaş², Gonca Mola²,
Y. Hakan Doğan², Özlem A. Yılmaz², Ali Reşat Moral¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Türkiye ve dünyada, tarım ve endüstride yaygın olarak kullanılan organik fosforlu (OF) bileşiklerden özellikle, **2,2-Diklorovinil Dimetil Fosfat (2,2-DDVP)**, asetilkolinesteraz enzimini ketleyerek, nörolojik sorunlara, hatta ölüme yol açmaktadır. Bu ön çalışmada, sıçanda, sublatal dozdaki 2,2-DDVP ile kronik zehirlenme ve geç nöropati oluşturmayı, bu sürece, antioksidan N-Asetil Sisteinin (N-AS) etkilerini, elektrofizyoloji (EMG) ve motor performans (MP) değerlendirmesi ile irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulunun onayı ile 4'er adet erişkin Wistar erkek sıçan, iki gruba ayrıldı. Beden ağırlıkları ve eğimli tabladaki (ET) MP'leri ölçüldükten sonra, ip Ketamine + Xylazine anestezisi altında, sağ siyatik sinir, traşlanmış deri üzerinden BIOPAC HSTM01 yüzeysel uyarı elektrotları ile (10 V, 0.1 ms, 1 Hz) uyarıldı, gastroknemiyüs-soleüs kaslarından bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP), BIOPAC MP 35 Sistemi ile yazdırıldı. Hepsine, 21 gün, 5 mg/kg/gün 2,2-DDVP, sc ve yalnızca ikinci gruptaki 4 sıçana, 150 mg/kg/gün N-AS, sc uygulandı. Yirmi üçüncü gündeki EMG kayıtları (BIOPAC BSL Proversion 3.6.7 programı ile saptanan latans) ve ET skorları, t-test kullanılarak başlangıç değerleri (BD) ile karşılaştırıldı.

Bulgular:

1. ET'deki MP: BD ($83.3^\circ \pm 2.88^\circ$) ile 2,2-DDVP uygulaması ($75^\circ \pm 5^\circ$) arasında anlamlı ($p=0.03$) fark saptandı. BD ile 2,2-DDVP + N-AS uygulaması ($78.75^\circ \pm 2.5^\circ$) arasında anlamlılık yoktu.

2. BKAP ilk bileşenindeki süre (latans): BD ($0.569\text{ms} \pm 0.057\text{ms}$) ile 2,2-DDVP uygulaması ($0.65\text{ms} \pm 0.01\text{ms}$) arasında ($p=0.01$) ve 2,2-DDVP uygulaması ile 2,2-DDVP + N-AS uygulaması ($0.57\text{ms} \pm 0.03\text{ms}$) arasında ($p=0.03$) anlamlılık saptandı. BD ile N-AS uygulaması arasında anlamlılık bulunamadı.

Yorum: Modelimiz işlemiş, 2,2-DDVP, MP ve KBAP latans süresine yansıyan kronik nöropati oluşturmuş ve N-AS güçlü biçimde koruyucu olmuştur. Çalışmamız, kontrol grubu eklenerek, her gruptaki "n" artırılarak, atrofi ölçülerek, elektrofizyolojik veriler daha ayrıntılı irdelenerek, parametreler uzun erimde de izlenerek, histopatolojik yordama ile ve ANOVA vd. istatistiksel değerlendirmelerle sürdürülecektir.

EÜ BAP 2005-ZAUM (Zehir Araştırma ve Uygulama Merkezi)-001

Anahtar Kelimeler: 2,2-DDVP, kronik organofosfat zehirlenmesi, polinöropati, N-asetil sistein, antioksidan, bileşik kas aksiyon potansiyelleri, latans, eğimli tabla.

ABSTRACT

Objective: Various organic phosphate (OP) compounds, especially, **2,2-Dichlorovinyl Dimethyl Phosphate (2,2-DDPV)** are used in agriculture and industry abundantly in Turkey and elsewhere in the world. 2,2-DDPV inhibits acetylcholinesterase, resulting in various neurological deficits and sometimes death. We aimed to simulate chronic intoxication and late onset polyneuropathy with 2,2-DDVP, and investigate the effect of N-Acetyl Systeine (N-AS) by electrophysiological (EMG) and motor performance (MP) assessments.

Materials and Methods: With Faculty of Medicine, University of Ege Animal Ethics Committee's approval, 8 adult male Wistar rats were assessed on inclined plane (IP). All were anaesthetized with Ketamin + Xylazine, their right sciatic nerve was stimulated (10 V, 0.1 ms, 1 Hz with BIOPAC HSTM01 surface electrodes), and their compound muscle action potentials (CMAP) were recorded (BIOPAC MP 35 System) from their ipsilateral gastrocnemius-soleus muscles. All were treated with 5 mg/kg/day 2,2-DDVP, sc, for 21 days. 4 randomly chosen rats were additionally treated with 150 mg/kg/day N-AS, sc, also. IP assessments and electrophysiology (BIOPAC BSL Proversion 3.6.7 Program) were performed on the 23rd day. All data were compared with their respective initial values (IV) using t-test.

Results:

1. MP on IP: Significant ($p= 0.03$) difference between the IV ($83.3^\circ \pm 2.88^\circ$) and the 23rd day ($75^\circ \pm 5^\circ$) scores of the 2,2-DDVP treated rats; no significant difference between the IV and the 23rd day ($78.75^\circ \pm 2.5^\circ$) scores of the 2,2-DDVP + N-AS treated rats.

2. The latency of the first component of the CMAPs: Significant ($p= 0.01$) difference between the IV ($0.569 \text{ ms} \pm 0.057 \text{ ms}$) and the 23rd day values ($0.65 \text{ ms} \pm 0.01 \text{ ms}$) of the 2,2-DDVP group; significant ($p= 0.03$) difference between the 23rd day recordings of the 2,2-DDVP and the 2,2-DDVP + N-AS ($0.57 \text{ ms} \pm 0.03 \text{ ms}$) rats; no significant difference between the IV and 23rd day recordings of the N-AS treated rats.

Conclusion: Our model has worked, 2,2-DDVP has induced neuropathy reflecting in MP and the latency duration of the CMAPs, and N-AS has been profoundly protective. We will proceed with adding a control group, increasing the "n"s, measuring atrophy, elaborations in electrophysiological evaluations, a longer time course follow up, including histopathology, and advanced statistical evaluations.

EU SRP 2005-CfPR (Center for Poison Research)-001.

Key Words: 2,2-DDVP, chronic organophosphate poisoning, polyneuropathy, N-acetyl sistein, antioxidant, compound muscle action potentials, latency, inclined plane.

S-28**Kronik Stresin Hipokampus CA3 Bölgesi Öz-İlişkili Bellek Üzerindeki Etkilerinin Modellenmesi**

A Computational Model of the Effects of Chronic Stress on Auto-Associative Memory in Hippocampus CA3 Region

Gökçen Yıldız¹, Taha Bilge², Melisa Akan²

¹ Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² Boğaziçi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, uzun süreli stresin, HPA eksenini disregülasyonu yoluyla, hipokampus CA3 bölgesinde öz-ilişkili bellek üzerindeki etkilerini inceleyen bir model geliştirildi.

Gereç ve Yöntem: Hayvan çalışmaları, uzun süreli stres sonucu yükselen glukokortikoid etkisinin sıçanların CA3 bölgesindeki nöronların apikal dendritlerinde geri dönüşsüz atrofiye ve uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) bozukluğuna yol açtığını göstermiştir (1,2). Stresin HPA eksenindeki diğer bir limbik yapı olan amigdala üzerindeki etkileri ise ters yöndedir; bulgular, deprese bireylerde taban amigdala aktivitesinin ve hacminin arttığı yönündedir (3,4). Bu bilgiler ışığında, hipokampus CA3 bölgesi modelimizde stresin etkileri:

1. Uyarıcı sinapslar arasındaki iletişimde gecikme zamanı,

2. Artan amigdala aktivitesinden kaynaklanan inhibisyon değeri olarak belirlendi. Öz-ilişkili CA3 ağı 16 x 16'lık matris şeklinde 256 adet yinelenen kollateral Hebb sinapsından ve amigdala yoluyla gelen bir adet inhibitör sinapstan oluşturuldu. Ağ, yüz şeklindeki örüntüleri tanıması için eğitildi. Öz yinelenmeli bellek, şekillerin sadece bir parçası girdi olarak verilerek örüntü tamamlama testine sokuldu.

Yorum: Amigdaladan geldiği varsayılan inhibisyon ve uyarıcı sinapslar arasındaki iletimin gecikme zamanı arttıkça ağın örüntüyü başarıyla tamamlama yüzdesinin düştüğü gözlemlendi. İnhibisyon kuvvetine bakılmaksızın, 15 ms'yi aşan gecikmelerde belleğin işlevini yitirdiği görüldü. İlerleyen çalışmalarda, bu model uzun süreli stresin hipokampal nörogenез üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurularak geliştirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hipokampus, öz-ilişkili bellek, stres, modelleme.

ABSTRACT

We have implemented a computational model of CA3 region of the hippocampus to simulate the auto-associative memory impairment caused by chronic stress through HPA axis dysregulation. Animal studies have shown that chronic stress or corticosterone injection produced irreversible atrophy of the apical dendrites of CA3 pyramidal neurons (1). Beside morphological modulations, chronic stress also disturbs molecular mechanisms of long-term potentiation (LTP) in hippocampus (reviewed in 2). In addition to hippocampus, the other limbic structure involved in HPA axis is the amygdala. The effect of stress on amygdala is just the opposite of the hippocampus; neuroimaging studies have found both increased baseline activity in the amygdala and a greater amygdala volume in dep-

ressed compared to nondepressed individuals (3,4). In our model, pathologies stated above that are caused by prolonged stress, that are, the dendritic atrophy and disturbed synaptic plasticity, will be represented by the increase in transmission delay between neurons of the CA3 region. The increased amygdala activity, in turn, is represented by increased inhibitory input to CA3 region. Our auto-associative CA3 network incorporates 256 excitatory recurrent Hebb's synapses in a 16 x 16 array plus one interneuron representing the inhibition by amygdala. The network has been trained to recognize face patterns. We tested the auto-associative memory function with incomplete patterns, and we expected our model to perform the pattern completion function. The pattern completion performance was negatively affected by the increase of the inhibition by amygdala. As the inhibition increased we observed an exponential decay in the completion performance. The increase in information delay due to dendritical atrophy had even more severe consequences on the memory performance. We observed a shutting off of the auto-associative memory for time delays longer than 15 ms. In further studies, our dynamic model will be improved to include the effects of stress on hippocampal neurogenesis.

Key Words: Hippocampus, auto-associative memory, stress, modeling.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. McEwen B. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biological Psychiatry* 2000;48:721-31.
2. Pittenger C, Duman R. Stress Depression, and neuroplasticity: A Convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88-109
3. Drevets W, Bogers W, Raichle M. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology* 2002;12:527-44.
4. Frodl T, et al. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological Psychiatry* 2003;53:338-44.

S-29

İnsanlarda İşitsel P3a Yanıt Genliğini Hedef-Yeni Uyarın İntervalleri Modüle Eder

Target-Novel Stimulus Intervals Modulate Auditory P3a Response Amplitude in Humans

Tolgay Ergenoğlu, Berrin Maraşlıgil, Hüseyin Beydağı

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İçel, Türkiye

ÖZET

Amaç: Yeni veya beklenmedik uyarınlar dikkati istem dışı olarak üzerlerine çekerek bir oryantasyon yanıtı oluşturur (1). Yenilik paradigması; klasik bir oddball paradigmasındaki sık gelen standart ve nadir gelen hedef uyarınlar arasında beklenmedik, sürekli değişen ve nadir gelen hedef olmayan yeni uyarınların eklenmesiyle oluşturulmuş bir deneysel tasarımdır (2). Yenilik paradigması sırasında elde edilen tipik olaya ilişkin potansiyel (OİP) bileşeni hedef olmayan yeni uyarınlar karşı ortaya çıkan bir N2-P3a kompleksidir (3). P3a yanıtı, P3b'ye göre daha frontal yayılımlıdır ve frontal lobun işlevini yansıttığı düşünülür (4). Frontal lobun aktivitesinin yanı sıra, yeniliği yansıtan OİP süreçleriyle ilişkili olan hipokampus ve anterior singulat bölge de P3a'yı oluşturan nöronal yapılar arasında yer almaktadır (5). Bu çalışmada, hedef-yeni uyarın interval değişikliklerinin işitsel P3a yanıtı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 14 sağlıklı gönüllü (yaşları 19 ile 24 arasında değişen) katıldı. OİP'ler; işitsel yenilik paradigması kullanılarak, 30 elektrot bölgesinden (10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre) kaydedildi. Kullanılan işitsel yenilik paradigmasındaki hedef ile yeni uyarınlar arasındaki intervaller rastlantısal bir sırayla 4, 6, 10, 14 s olarak değişiyordu. Her bir interval grubunda, yeni uyarınlar yanıt olarak elde edilen EEG dilimlerinin ayrı ayrı ortalamaları alındı. N2 ve P3a yanıtlarının genlik ve latansları ölçüldü ve ardından tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi.

Bulgular: İstatistiksel analizler, tepeden-tepeye P3a genliklerinin, hedef-yeni uyarın intervalleri daha kısa olan ERP dilimlerinde anlamlı olarak daha büyük olduğunu gösterdi ($p < 0.001$). Hedef-yeni uyarın intervalleri ile tepeden-tepeye P3a genliklerinin önden-arkaya topografik dağılımı arasındaki etkileşim de anlamlıydı ($p < 0.001$).

Yorum: Sonuçlarımız işitsel P3a genliğini hedef-yeni uyarın intervallerinin modüle ettiğini göstermektedir. Bu bağlamda; yenilik P3a analizlerinin hedef-yeni uyarın intervalleri göz önüne alınarak yapılması, OİP bulgularına daha fazla özgüllük kazandırabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Olaya ilişkin potansiyeller, yenilik, N2, P3a.

ABSTRACT

Objective: Novel or unexpected stimuli induce the involuntary capture of attention and evoke an orienting response (1). The novelty paradigm is a modification of classical oddball task in which unexpected, ever-changing and, infrequent novel non-target stimu-

li are inserted into the sequence of infrequent target and frequent standard stimuli (2). The typical event related potential (ERP) component is a N2-P3a complex occurring in response to novel non-targets during the novelty paradigm (3). The P3a response is more frontally distributed compared to P3b; it is thought to reflect frontal lobe function (4). Frontal lobe activity is not the only neural source for generation of P3a; hippocampal formation as well as anterior cingulate is associated with ERP processing of novelty (5). The aim of this study is to investigate the effects of target-novel interval changes on the auditory P3a response.

Materials and Methods: Fourteen healthy volunteers (ages between 19 and 24 years) participated in the study. ERPs were recorded with 30 electrodes (10/20 system) using an auditory novelty paradigm. Between target and novel stimuli intervals were randomly changed at 4, 6, 10, and 14 s. Obtained EEG trials from the responses to novel stimuli were separately averaged in each interval group. The amplitude and latency of N2 and P3a responses were measured and then analyzed by repeated measures analyses of variance (ANOVA).

Results: Statistical analyses indicate that the peak-to-peak amplitudes of P3a were significantly bigger in the ERP trials with shorter target-novel intervals ($p < 0.001$). Also, interaction of the target-novel intervals and antero-posterior distribution of the peak-to-peak P3a amplitudes was significant ($p < 0.001$).

Conclusion: Our results suggest that the target-novel intervals modulate auditory P3a amplitude. Therefore, the analysis of novelty P3a in conjunction with target-novel intervals can introduce further specificity to the ERP findings.

Key Words: Event related potentials, novelty, N2, P3a.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: An event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav R* 2001;25:355-73.
2. Polich J. Theoretical overview of P3a and P3b. In: Polich J (ed). *Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI Findings*. New York: Kluwer Academic Publishers, 2003:83-98.
3. Ergenoğlu T, Uslu A, Ergen M, Reşitoğlu B, Beydağı H, Demiralp T. Olaya ilişkin potansiyellerin N2 dalgası uyarıların yeniliğini yansıtmaktadır. *Erciyes Tıp Dergisi* 2006;28:49-56.
4. Knight RT, Grabowecy M, Scabini D. Role of human prefrontal cortex in attention control. *Adv Neurol* 1995;66:21-34.
5. Knight R. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 1996;383:256-9.

S-30

Sağlak Epileptik Hastaların EEG Sinyallerinin Doğrusalsızlık Analizlerinin Lateralizasyon ile İlişkisi

Relationship Between Nonlinear Analyses of the Epileptic EEG Signals Recorded From Right-Handed Patients and Cerebral Lateralization

Necip Kutlu¹, Tamer Zeren², Hikmet Yılmaz³, Mahmut Akıllı⁴, G. Çiğdem Yalçın⁴, Ayberk Yılmaz⁵, K. Gediz Akdeniz⁵

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵ İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Sağlıklı-solaklık serebral lateralizasyonu gösterdiğinden beynimiz fizyolojik ve anatomik olarak asimettir. Bu nedenle güncel araştırmalarda fizyolojik ve fizyopatolojik işlevler beyin asimetrisi ile ilişkilendirilmiştir (1). Fizyolojik sistemlerin doğrusalsızlık analizlerinin bu sistemlerin normal ve patolojik durumları hakkında bilgi verebileceği anlaşılmıştır (2). Epileptik EEG sinyalleri üzerinde yapılan analiz ve karşılaştırmalar sonucunda, hem normal hem de epileptik EEG eğrilerinin kaotik özellikler gösterebildikleri saptanmış, ancak sağlıklı bireylere ait EEG eğrilerinin, epileptik hastalara göre daha kaotik olduğu görülmüştür (3). Bu sonuç epilepsi sürecinde beynin elektriksel aktivite varyasyonlarında bir azalma olabileceğini ortaya koymuş ve bu durumun da tanıyı destekleyen bir ölçüt olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür.

Hastalar ve Yöntem: Bu sunumda epileptik nöbet geçiren ve geçirmeyen sağlak hastalara ait sol frontopoler-sol alt frontal (FP1-F7) ve sağ frontopoler-sağ alt frontal (FP2-F8) kanallarından alınan EEG sinyallerinin Lyapunov üsteline bağlı doğrusalsızlık dereceleri incelenmiştir.

Bulgular: Her kanal için epileptik nöbet geçirmeyen hastanın EEG sinyallerinin belli aralıklarda hesaplanan en büyük pozitif Lyapunov (L1) üstelinin, nöbet geçiren hastaninkine göre daha büyük olduğu görülmüştür.

Yorum: Her ikisi de sağlıklı olan bu iki hastanın FP1-F7 EEG sinyallerindeki kaotik farklılığının, bu hastaların FP2-F8 kanallarından alınan EEG sinyallerinin kaotik farklılığından daha büyük olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Serebral lateralizasyon, epilepsi, doğrusalsızlık analizi, el tercihi.

ABSTRACT

Objective: Since the hand preference represents cerebral lateralization, the brain is physiologically and anatomically asymmetric. The current research on physiological and pathophysiological functions is associated with brain asymmetry (1). The nonlinear analysis can also provide the normal and pathological structure of the physiological systems (2). Recently it has been shown that the both normal and epileptic EEG signals had chaotic dynamics. Properly, the normal EEG signals are strongly chaotic than epileptic EEG signals (3). This result is considered as there is a variability loss in the brain's electrical activity with the epilepsy and may support the diagnosis of disease.

Patients and Methods: In this presentation, the Lyapunov exponents of the left frontopolar-the left inferior frontal (FP1-F7) and right frontal-right inferior frontopolar (FP2-F8) channels of the EEG signals recorded from both right-handed patients with the epileptic seizure and seizure-free interval were investigated.

Results: It has been seen that the first positive Lyapunov exponents (L1) of patient with seizure-free interval were greater than patient with epileptic seizure for the all channels.

Conclusion: Both of the two-handed patients in the chaotic diversity of FP1-F7 of the EEG signal, of these patients received FP2-F8-channel EEG signals were observed to be larger than the chaotic diversity.

Key Words: Cerebral lateralization, epilepsy, nonlinear analyses, hand preference.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Annett M. Predicting combinations of left and right asymmetries. *Cortex* 2000;36:485-505.
2. Otero-Siliceo E, Arriada-Mendicoa N. Is it healthy to be chaotic? *Med Hypotheses* 2003;60:233-6.
3. Sakkalis V, Tsiaras V, Michalopoulos K, Zervakis M. Assessment of neural dynamic coupling and causal interactions between independent EEG components from cognitive tasks using linear and nonlinear methods. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008:3767-70.

S-31

Absans Epilepside Sitokinlerin Rolü

Role of Cytokines in Absence Epilepsy

**Demet Akın¹, Teresa Ravizza², Rezzan Aker³, Medine Gülcebi³, Sema Ketenci³,
Annamaria Vezzani², Filiz Onat³**

¹ İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Mario Negri Pharmacology Institute

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

ÖZET

Amaç: IL-1 β , TNF- α gibi sitokinler ve diğer inflamatuvar mediyatörler nöbet sırasında beyinde hızla artar. Ayrıca intraserebral IL-1 β uygulaması prokonvülzan etki oluştururken, endojen IL-1 reseptör antagonisinin (IL-1Ra) çeşitli nöbet modellerinde antikonvülzan etkisi gösterilmiştir. Strazburg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlar (GAERS) spontan ve tekrarlayan diken-dalgı deşarjlarının (DDD) görüldüğü en iyi genetik absans modellerinden biridir. Bu sıçanlarda DDD'ler 30.- 40. günlerde başlar ve 13. haftada bütün GAERS'lerde DDD görülmeye başlar. Bu çalışmada mikroglia, astrositlerde aktivasyon ve IL-1 β oluşmasındaki yaşa bağlı değişiklikler kontrol Wistar ve GAERS sıçanlarda incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada erkek Wistar sıçanlar [postnatal (PN) 21 günlük, n= 4; 3 aylık, n= 4] ve GAERS (PN21, n= 4; 3 aylık, n= 4) kullanıldı. İmmünohistokimya deneyleri için sıçanlar perfüze edildikten sonra beyinler çıkarıldı ve beyin kesitleri (40 mm) hazırlandı. Kesitler % 0.4 triton-X-100 ile permeabilize edildi ve %4 keçi serumu ile 1 saat bloke edildi. Daha sonra kesitler primer antikorlar ile (astrositler için GFAP, mikroglialar için OX42 ve IL-1 β) inkübe edildi. Yıkanan kesitlere sekonder antikor eklendi. Peroksidaz aktivitesi %0.03 3-3-diami-nobenzidin ve %0.003 hidrojen peroksit ile görünür hale getirildi.

Bulgular: Yetişkin GAERS'lerin Wistar kontrol sıçanlarla karşılaştırıldığında korteks bölgelerinde IL-1 β immün boyanmasının belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Aynı bölgelerde GFAP ile boyanan astrositlerin daha büyük olduğu ve boyanan hücre gövdelerinin dan-

sitesinde göreceli bir artış gözlenmiştir. Bu hipertrofik astrositler Wistar kontrol sıçanların korteks bölgelerinde saptanmamıştır. OX-42 ile boyanan mikroglyal hücrelerin GAERS'lerde daha güçlü bir şekilde boyandığı gözlenmiştir. Yapılan ön deneylerde IL-1 β immün boyamalarında genç ve erişkin GAERS'ler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.

Yorum: Bu sonuçlar IL-1 β 'nin yetişkin GAERS'lerin korteksinde, astrosit ve mikroglyal hücrelerinde oluştuğunu göstermektedir. IL-1 β 'nin absans epilepsi patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündüren bu sonuçlar anti-IL-1 β etkisine sahip farmakolojik ajanların epileptojenik mekanizmaların aydınlatılmasında kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Absans, epilepsi, sitokinler.

ABSTRACT

Objective: Cytokines such as IL-1 β , TNF- α and related inflammatory mediators are rapidly synthesized in the brain during seizures. Furthermore intracerebral administration of IL-1 β has proconvulsant effects, whereas endogenous IL-1 β receptor antagonist (IL-1Ra) mediates potent anticonvulsant actions in various models of seizures. Genetic absence epileptic rats from Strasburg (GAERS) are one of the best characterized models which display spontaneous and reproducible spike and wave discharges (SWDs). In these animals SWDs start at 30-40 days and all animals show SWD by 13 weeks. In this study we investigated age related activation of microglia, astrocytes and induction of IL-1 β in non-epileptic Wistar rats and GAERS.

Materials and Methods: Male Wistar rats [postnatal (PN) 21 day old, n= 4; 3-months old, n= 4) and GAERS (PN21, n= 4; 3 months old, n= 4) were used in the experiments. For immunostaining the brains were removed after perfusion and brain slices (40 mm) were prepared. The sections were permeabilized with 0.4% Triton-X-100 and blocked in 4% goat serum for 1 hour. Sections were then incubated overnight with primer antibodies against GFAP for astroglia, OX42 for microglia and IL-1 β . Next they were washed in PBS and incubated in goat antimouse. Peroxidase activity was visualized by incubation with 0.03% 3-3-diami-nobenzidine and 0.003% hydrogen peroxide in PBS.

Results: There was an increase in IL-1 β staining in the cortex of adult GAERS compared with adult Wistar animals. GFAP immunostained astrocytes were bigger and exhibited a relative increased density of stained cell bodies in adult GAERS. These hypertrophic astrocytes were not seen in the cortex from Wistars. Also OX-42 immunostaining was strongly enhanced in GAERS. There was not significant difference in IL-1 β immunostaining between young and adult GAERS.

Conclusion: These studies showed that this IL-1 β produced both by microglia and astrocytes in adult GAERS. These results indicate that IL-1 β may play a role in developing absence epileptic seizures age-depended manner and anti-IL-1 β pharmacological strategies can be envisaged to interfere with epileptogenic mechanisms.

Key Words: Absence, epilepsy, cytokines.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Vezzani A, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11534-9.
2. Vezzani A, et al. Brain inflammation i epilepsy: Experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46:1724-43.
3. Vezzani A, et al. New roles fr interleukin-1 beta in the mechanism of epilepsy. *Epilepsy Curr* 2007;7:45-50.

S-32

Vazoaktif İntestinal Peptidin Sıçan Deneysel Parkinson Modelinde Koruyucu Etkisinin Talamus GABA Düzeyleri ve Beyin Mast Hücre Mediyatörleri ile İlişkisi

The Relationship Between the Protective Effect of Vasoactive Intestinal Peptide on Thalamic GABA Levels and the Mediators of Brain Mast Cells of Parkinsonian Rats

Orhan Tansel Korkmaz¹, Neşe Tunçel¹, Muzaffer Tunçel², Elif Mine Öncü³, Varol Şahintürk⁴

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

² Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³ Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığı bugün henüz etkin bir tedavinin bulunmadığı, substantia nigra ve takibinde striatumda yoğun dopaminergik nöron kaybına bağlı nörodejeneratif bir hastalıktır. Uygulanan tedavilerde sıklıkla önemli yan etkiler ortaya çıkmakta, nöron hasarının altında yatan olayları durdurma ve yavaşlatmada ise yarar sınırlı kalmaktadır.

Yirmi sekiz aminoasitli endojen bir peptid olan vazoaktif intestinal peptidin PH'ın tedavisi için umut verici bir molekül olduğu deneysel modeller üzerinde gösterilmiştir. vazoaktif intestinal peptid deneysel Parkinson modellerinde striatal dopamin düzeylerini artırmadan motor fonksiyon bozukluklarını geri çevirmiş, nöron ölümünü engellemiştir. Vazoaktif intestinal peptid koruyucu etkisini, çok çeşitli yollar üzerinden gösterebilmektedir. Etki mekanizmasındaki bir yolun da beyin mast hücreleri üzerinden olabileceği ileri sürülmektedir. Vazoaktif intestinal peptidin motor fonksiyonlardaki geri döndürücü etkisi bağlamında, bazal gangliyonların kortekse ana çıkış noktası olan ventral anterior talamusta (VATH) gamma-aminobütirik asit (GABA) düzeylerine etkisi hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, sıçanlar üzerinde 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturulan deneysel Parkinson modelinde, vazoaktif intestinal peptidin VATH nükleusundaki GABA düzeylerine, dopaminin metabolizmasına etkisi için, striatumdaki dopamin/DOPAC düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca, beyin mast hücreleri içerikleri: NGF, RMCPII, serotonin ve heparin molekülleri için immünohistokimyasal işaretleme ile incelenmiştir.

Deneyler her iki seks grubundan 48 adet, 2-3 aylık sıçanlar kullanılarak 6 grup üzerinde yapılmıştır. Gruplar: G1 Kontrol 1 (dopamin ve DOPAC), G2. Kontrol 2 (GABA), G3. 6-OHDA-1 (dopamin ve DOPAC), G4. 6-OHDA-2 (GABA), G5. Vazoaktif intestinal peptid ile tedavi edilen (dopamin ve DOPAC) G6; vazoaktif intestinal peptid ile tedavi edilen (GABA). Vazoaktif intestinal peptid (Sigma, USA) intrastriatal 6-OHDA mikroenjeksiyonundan 1 saat sonra 15 gün boyunca iki günde bir IP uygulandı (25 ng/kg).

GABA, dopamin ve DOPAC düzeyleri stereotaksik sistem altında beyinde mikrodializ ile elde edilen örneklerde HPLC yöntemi ile ölçülmüştür. Sıçanların motor fonksiyonları rotametre ile kayıtlanmıştır. İşaretlenmiş mast hücreleri floresans mikroskop altında sayılmıştır.

Bulgular ve Yorum: Vazoaktif intestinal peptidin dopamin metabolizmasını artırmadığı, VATH GABA düzeylerinde (6-OHDA) uygulaması sonucu gözlenen anlamlı azaltmayı geri döndürdüğü, NGF ile işaretlenen mast hücre oranını yükselttiği gözlenmiştir. Bazal gangliyon devrelerinde bugün bilinenlerin dışında aydınlatılmayı bekleyen farklı kompleks bağlantıların olabileceği düşünülebilir. Vazoaktif intestinal peptidin motor fonksiyonlar üzerinde gözlenen iyileştirici etkisinin, VATH GABA düzeyleri üzerinden, nöronları koruyucu etkisinin mast hücresi kaynaklı NGF üzerinden olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, mikrodializ, vazoaktif intestinal peptid, mast hücresi, NGF, GABA, dopamin, DOPAC.

ABSTRACT

Objective: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder with no effective treatment, characterized by massive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the subsequent loss of their projecting nerve fibers in the striatum. Current available treatments, frequently inducing major side effects, have a limited beneficial effect in halting and slowing down the progression of the underlying neurodegenerative process.

Vasoactive intestinal peptide (VIP), a 28-amino acid endogenous peptide, has been showed on animal models of PD as a promising candidate for treatment of PD. VIP reduced neuronal death and reversed motor deficits without altering decreased dopamine levels in striatum. The mechanisms of protective effect of VIP may be miscellaneous. One of the suggested mechanisms has been that neurotrophic mediators of brain mast cells might be involved. In addition, there is no report regarding whether VIP changes gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in ventral anterior thalamus (VATH) while restoring motor function deficits.

Materials and Methods: In the present study, in order to clarify the role of VIP on dopamine metabolism, effects of VIP on GABA levels of VATH, and dopamine/DOPAC levels in the striatum, were examined in experimental rat PD model induced by 6-hydroxydopamine (6-OHDA). The granular contents of brain mast cell such as NGF, RMCPII, serotonin and heparine were examined by using immunohistochemical staining techniques.

48 Young adult Sprague-Dawley rats were used. Animals were divided into six groups: Group I, sham operated (for dopamine and DOPAC); Group II, sham operated (for GABA); Group III, 6-OHDA lesioned (for dopamine and DOPAC); Group IV, 6-OHDA lesioned (for GABA); Group V, VIP treated (for dopamine and DOPAC); Group VI, VIP treated (for GABA). VIP (Sigma, USA)-injected (25 ng/kg) every 2 days throughout 15 days. The first i.p. injection of VIP was made 1 h after the intrastriatal 6-OHDA microinjection.

Modified HPLC methods were used for the measurement of Dopamine, DOPAC and GABA levels in microdialysates that collected from related regions of rat brain in-vivo. Motor responses were recorded by PC based rotationmeter, and immunohistochemically stained mast cells were counted on a fluorescence microscope.

Results and Conclusion: The present results show that VIP significantly increases in VATH GABA levels reduced by 6-OHDA application, and increase in the rate NGF immunostaining mast cells, and does not alter dopamine metabolism. It could be suggested that there are some complex circuits other than the known ones in basal ganglia waiting to be revealed. It is also concluded that the protective effect of VIP on motor functions are possibly related with increased VATH GABA levels, and its neuroprotective actions may be via NGF released from brain mast cells.

Key Words: Parkinson, microdialysis, vasoactive intestinal peptide, mast cell, NGF, GABA, dopamine, DOPAC.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Tuncel N, Sener E, Cerit C, Karasu U, Gurer F, Sahinturk V, et al. Brain mast cells and therapeutic potential of vasoactive intestinal peptide in a Parkinson's disease model in rats: Brain microdialysis, behavior, and microscopy. *Peptides* 2005;26:827-36.
2. Bianchi L, Galefiti F, Bolam JP, Della Corte L. The effect of 6-OHDA lesions on the release of amino acids in the direct and indirect pathways of basal ganglia: A microdialysis probe analysis. *Eur J Neurosci* 18:856-868.
3. Marshal JS, Stead RH, McSharry C, Nielsem L, Bienenstock J. The role of mast cell degranulation products in mast cell hyperplasia. *J Immunol* 1990;144:1886-92.

S-33

İleriye Doğru Bozucu Etkiden Kurtulma ve Bunun Yönetici Fonksiyonlarla Olan İlişkileri: Türk Çocuklarında Gelişimsel Bir Çalışma

Release From Proactive Interference and its Relations to Executive Functions: A Developmental Study on Turkish School Children

Gülten Ünal

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Enformatik Enstitüsü, Bilişsel Bilimler Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; ileriye doğru bozucu etkiden kurtulmanın gelişimini ve bunun diğer yönetici işler bellek fonksiyonlarla olan ilişkilerini incelemektir (1).

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 101 ilkokul öğrencisi (6-12 yaş aralığında) ve 20 genç yetişkin (22-30 yaş aralığında) katılmıştır. Araştırmada kullanılan Kategorisel Serbest Hatırlama Testi 3 farklı kategoriden (hayvanlar, meyveler, giysiler) 12 adet kelime içermektedir. Bu testin amacı çocukluk dönemi boyunca hem ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma örüntüsünün hem de kategorize edebilme yeteneğinin gelişimini incelemektir.

Bulgular: Sonuçlarımız kategorize edebilme yeteneğinin ve ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma örüntüsünün 1. sınıflarda bile bulunduğunu göstermiştir. Genel olarak hafıza aralığı yaşla beraber artarken, ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma faktöründe ve kategorizasyonda önemli bir gelişme olmamıştır (2). Yine de, kategoriye bağlı ve genel olarak listeye bağlı hafızalar arasında yaşa bağlı değişken bütünleştirme örüntüleri gözlemlenmiştir. Erkek ve kız öğrenciler serbest ve sıralı hatırlamada farklı gelişimsel eğilimler göstermişlerdir. Ek olarak yapılan testlerin (fonolojik işler bellek kapasitesini ölçmek için Kelime Aralığı Testi, hem kategorize edebilme yeteneğini hem de yönetici işler bellek fonksiyonlarını ölçmek için Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, yönetici ve karmaşık işler bellek fonksiyonlarını incelemek için Dinleme Aralığı Testi) sonuçları çocukların yaşa bağlı olarak geliştiğini göstermektedir. Kategorisel Serbest Hatırlama Testinde ölçüldüğü öngörülen genel hafıza kapasitesini en fazla Kelime Aralığı Testinden alınan puanların kestirdiği gözlemlenmiştir; fakat listedeki sıraya uygun olarak hatırlama kapasitesini en iyi Dinleme Aralığı Testinin tahmin ettiği görülmüştür.

Yorum: Bu bulgular Kelime Aralığı Testinin fonolojik işler bellek aralığını, Dinleme Aralığı Testinin de karmaşık işler bellek ve yönetici fonksiyonları ölçtüğü görüşü ile uyumludur (3). Yetişkinler, ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma örüntüsü dışında çocuklara göre her deneyde daha başarılı olmuşlardır. Yetişkinlerde, ileriye doğru bozucu etkiden kurtulma örüntüsünün gözlenmemesi durumu uyarcı listesinin kısa olmasından kaynaklanabilir.

Anahtar Kelimeler: İleriye doğru bozucu etkiden kurtulma, kategorisel serbest hatırlama testi, kategorizasyon, bilişsel gelişim, yönetici fonksiyonlar.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the development of release from proactive interference (RPI) and its relations with executive working memory functions (1).

Patients and Methods: 101 Turkish primary school children (aged 6-12 years) and 20 young Turkish adults (aged 22-30 years) participated in the study. The main task, the Categorical Free Recall Test, comprised 12 items from 3 different categories (animals, fruits, clothes). The purpose of the main task was to examine both the development of the RPI pattern and the categorization ability during childhood.

Results: As our results showed, the categorization ability and the RPI pattern were already present in the 1st graders. Although overall memory span increased with age, there was no significant development for the categorization and the RPI effect (2). However, varying patterns of integration between category-based and overall list-based memory was observed across age. Male and fe-

male students showed different developmental trends for free vs. serial recall. The results of additional tasks, namely the Word Span Test (WST, to measure the phonological WM capacity), the Wisconsin Card Sorting Test (WCST, to measure the categorization ability and executive WM functions), and the Listening Span Test (LST, to examine executive and complex WM functions), indicated that the performance of the children improved with age. Overall memory capacity in the main task was best predicted by the WST; however, memory of serial position was best predicted by the LST.

Conclusion: These findings are in accordance with the view that the WST measures the phonological working memory span, whereas the LST measures complex working memory and executive functions (3). The adults were better on all tasks than the children except for the RPI pattern. The lack of a consistent RPI pattern for the adults may be due to the relatively short stimulus list.

Key Words: Release from proactive interference, categorical free recall test (CFR-Test), categorization, cognitive development, executive functions.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Cermak LS, Sagotsky G, Moshier C. Development of the ability to encode within evaluative dimensions. *J Exp Child Psychol* 1972;13:210-9.
2. Gathercole SE. Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends Cogn Sci* 1999;3:410-9.
3. Alloway TP, Gathercole SE, Pickering SJ. Verbal and visuospatial short-term and working memory in children: Are they separable? *Child Dev* 2006;77:1698-716.

S-34

Deneysel Epilepsi ve Kaos Teorisi: Penisilin Modeli Örneği

Experimental Epilepsy and Chaos Theory: Example of the Penicillin Model

Sinan Canan¹, Derya Yılmaz²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye

ÖZET

Kaos kuramı son yıllarda birçok farklı bilim dalında uygulama alanı bulan bir konudur. Özellikle rastgele (stokastik) görünen sinyaller üzerinde yapılan incelemelerde, bu tip sinyallerin aslında birçok faktörün kontrolü altında bulunan karmaşık bir dinamik sergiledikleri görülmektedir. Bu çalışmada, yaygın kullanılan bir deneysel epilepsi modeli olan penisilin kaynaklı deneysel epilepside kaotik davranışı tespit etmekte kullanılan popüler bazı hesaplamaların etkinliği ve deneysel epilepside muhtemel kullanım alanları değerlendirildi.

Çalışmamızda üretilen anestezisi altında intrakortikal (n= 3) ve intraperitoneal (n= 5) yoldan penisilin uygulaması yapılmış hayvanlarla, uyanık kontrol hayvanlarından (n= 5) alınan elektrokortikogram (ECoG) kayıtları kullanılmıştır. Penisilin uygulaması yapılmış hayvanlara ait kayıtlar; bazal aktivite, penisilin enjeksiyonu sonrası dönem ve büyük genlikli dikenlerle kendini gösteren epileptik dönem olarak üçe ayrılmıştır. Her bir döneme ait işaretler ve kontrol verileri üzerinde, kaotik analiz uygulanarak, zaman gecikmesi (time delay), ilinti boyutu (correlation dimension) ve en büyük Lyapunov üsteli (the largest Lyapunov exponent) gibi parametreler hesaplanmış olup, sayısal olarak ve grafikler aracılığıyla görsel bakımdan karşılaştırılmıştır.

Yapılan değerlendirmelerde, incelenen tüm dönemlerin değişik derecelerde kaotik özellikler göstermekte oldukları görülmektedir. Penisilin uygulaması yapılmış hayvanların bazal aktivite döneminde, anestezisi uygulanmamış kontrol grubuna göre; Lyapunov üsteli değerlerinde bir artış yani sistemin öngörülebilirliğinde bir azalış gözlenmektedir, ilinti boyutunda görülen azalma da sistemi yöneten değişkenlerin sayısında bir azalışa işaret etmektedir. Penisilin enjeksiyonundan sonra, penisilin öncesi duruma göre, sistemin davranışında etkili olan parametrelerin sayısında azalış ve sistemin öngörülebilirliğinde artış görülmektedir (ilinti boyutu ve Lyapunov üstelinde azalma). Epilepsi döneminde ise sistemi yöneten parametrelerin sayısı daha da azalmakta (ilinti boyutu azalmaya devam etmiştir), aynı zamanda sistemin öngörülebilirliğinde de azalışlar görülmektedir (Lyapunov üsteli artmıştır). Epileptik dönemdeki Lyapunov üsteli değerleri, penisilin öncesi döneme ait (bazal aktivite) değerlerden de oldukça büyüktür. Yani epilepsi döneminde, penisilin öncesi duruma göre, sistemin öngörülebilirliği ve sistemi idare eden değişken sayısı azalmaktadır.

Beyindeki patofizyolojik süreçlerde kaos düzeylerinin sayısal olarak gösterilebilir bir oranda değişebildiği ve genel olarak patolojik süreçlerin, sistemin öngörülebilirliği ve sistemi yöneten parametrelerin sayısında değişime sebep olduğu bilinmektedir. Bu çalış-

madaki bulgular da, diğer bir çok çalışmada olduğu gibi, kaos kuramı matematik modellerinin beyin dalgalarının ileri düzey analizlerinde yeni parametreler olarak kullanılabilirliklerini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Penisilin epilepsisi, kaos kuramı, doğrusal olmayan zaman serisi analizleri.

ABSTRACT

Chaos theory is a multidisciplinary research area concerning very different fields of science. Investigations made on some seemingly stochastic (random) signals or processes revealed that such behavior mostly display complex dynamics driven by a wide range of factors. In this study we attempted to investigate the efficiency and applicability of some widely used mathematical tools for the determination of chaotic behavior in penicillin-induced experimental epilepsy.

Electrocorticogram (EcoG) recordings were used in this study was obtained from awake animals (n=5) and intraperitoneally (n=5) and intracortically (n= 3) penicillin-injected anesthetized animals. Recordings obtained from penicillin groups were divided into three different zones as: basal activity, latent period following penicillin injection and the epileptiform activity period, in which the spike activity reached to its peak. Some popular chaotic time series analysis methods including time-delay, correlation dimension and the largest Lyapunov exponent were estimated and compared between groups numerically and graphically.

Results suggest that different periods of brain activity display different levels of chaotic properties. The basal activity of anesthetized penicillin groups display an decreased predictability (higher largest Lyapunov exponents) and decreased number of driving factors involved (decreased correlation dimension values) when compared to awake control animals. Penicillin injection leads to a decrease in the number of parameters driving the system (decreased correlation dimension) and an increase in the predictability of the system (a decrease in the Lyapunov exponent), compared to pre-penicillin, basal activity regions. In epileptiform activity period, however, driving factors decreased even more while the predictability of the system decreased (an increase in the Lyapunov exponent) compared to the previous episodes. The largest Lyapunov exponents obtained from epileptic activity were found higher than basal activity too. In conclusion, the predictability and the number of factors affecting the dynamics of EEG generators appears to be decreased in epileptiform activity period, compared to basal brain activity.

It has been known that the chaotic parameters of electrophysiological signals change in a detectable fashion during the pathophysiological processes and such processes accompanied by some changes in the levels of predictability and complexity in certain physiological signals. Results of our study also suggest that mathematical methods of chaos theory might be used as complementary tools for advanced analysis of electrophysiological signals of the brain, as suggested by the previous literature.

Key Words: Penicillin-induced epilepsy, chaos theory, nonlinear time series analysis.