

Gergin Medulla Spinalis Sendromu

Prof. Dr. Mehmet SELÇUKİ

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji Anabilim Dalı
mselcuki@yahoo.com

Gergin omurilik sendromu", konus medüllerinin olması gereken L1-2 düzeyinin daha altında olması ile birlikte görülen nöro-ortopedik, nöro-ürolojik ve nörolojik belirti ve bulguları tanımlamak için kullanılmaktadır. Gerginlik omuriliğinin gelişim aşamaları sırasında çevre dokuya yapışması sonucu ortaya çıkmaktadır. Omuriliğinin gelişim aşamalarında nöral plağın katlanarak nöral tüp oluşturamaması çevre mezankimal dokudan ayrılamamasına neden olmaktadır. Vertebral kemik elemanların omurilikten daha hızlı büyümeleri sonucu L1 hizasına kadar yükselecek olan konus medülleris yükselmemekte ve yapıştığı yerden itibaren gerginlik oluşmaktadır. Burada önemli olan, medullospinalis yükselmesinin intrauterin hayatta olduğu ve gerginliğin bebek doğduğunda var olduğunun hatırlanmasıdır.

Gerginlik nedeni ile oluşan görece hipoksi, mitokondrial düzeyde enerji dar boğazı yaratmakta ve birikici etkisi olan bu durum nöronal işlevlerin olması gerektiği gibi yapılamamasına neden olmaktadır. Nöronal işlevlerin yapılamaması sonucu ortaya çıkan belirtiler, zararlı hipoksik etkinin nöronal işlev bozukluğuna neden olacak kadar birikmesinden sonra ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizma, gerginliğin doğuştan olmasına karşılık, belirtilerin niçin daha sonra da çıkabildiğini açıklamaktadır. Omuriliğinin gerginliğin giderilmesi, mesane işlevlerinin düzelmesine yardımcı olarak inkontinensin düzelmesinde katkıda bulunmakta, düzeltilen kemik deformitelerinin yeniden oluşmamasında yardımcı olmakta ve özellikle ağrı yakınmalarında önemli rahatlamalar sağlamaktadır.

Glisin Anksiyeteye Etkisinin Yükseltmiş Artı Labirent ve Elektrodermal Aktivite ile Araştırılması

Doç. Dr. Nazan DOLU

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD
dolu@erciyes.edu.tr

Son yıllarda, glisin, glisin agonistleri ve antagonistlerinin anksiyeteye etkisi incelenmiş, hem agonist ilaçlarda hemde antagonistlerde benzer etkilerin saptanması kesin bir tedavi düzenlenmesini engellemiştir. Bu çalışmada, glisinin anksiyeteye etkisinin nasıl olduğu ve bu etkinin hangi dozlarda oluşturulduğunun elektrodermal aktivite (EDA) ile araştırılması amaçlanmıştır. EDA, psikofizyolojik durumların tayininde kullanılan önemli bir yöntemdir. EDA'nın oluşumunda merkezi sinir sisteminin özellikle dikkat ve algılama fonksiyonlarıyla ilgili merkezlerin önemli rolü

olduğu gösterilmiştir. Anksiyeteli hastalarda EDA cevabının azaldığı yada cevapsızlığın kontrole göre fazla olduğu bildirilmektedir.

Üç ayrı deney grubundaki farelere 250 mg/kg, 750 mg/kg, 1250 mg/kg i.p. (45 adet fare) glisin tek doz olarak uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise eşit hacimde serum fizyolojik i.p. verilmiştir. Enjeksiyondan 30 dakika sonra yükseltilmiş artı labirentte farelerin anksiyete skorlaması yapılmış, tonik EDA parametresi olan deri iletkenlik seviyesi (SCL), deri iletkenlik ünitesi ve IBM uyumlu bilgisayar aracılığıyla ölçülmüştür. Anksiyete skorlaması (açık kolda kalma süresi = AKKS) ile SCL arasındaki ilişki incelenmiştir.

Sonuçlar, artı labirentteki AKKS'nin deney grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir ($p<0.05$). Glisin dozu arttıkça, AKKS'de giderek azalmıştır. AKKS'nin azalması, anksiyetenin arttığını göstermektedir. SCL ise deney grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$) ve glisin dozu arttıkça, SCL değerinin de anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. SCL değerinin azalması da hayvanlarda anksiyetenin arttığını göstermektedir.

Bu çalışma, glisinin yükseltilmiş artı labirent ve elektrodermal aktivite ile yapılan ölçümlere göre anksiyojenik bir etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. Glisin antagonistlerinin anksiyeteye etkisi ile ilgili yapılacak çalışmalar, anksiyete tedavisinin gelişiminde yardımcı olacaktır.

Etanol Yoksunluk Sendromuna Fluoksetin ve Venlafaksin'in Etkileri

Yrd. Doç. Dr. Esra Sağlam

Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı
esras@maltepe.edu.tr

Fluoksetin ve Venlafaksin'in Radlardaki Alkol Kesilme Sendromu Üzerine Olan Etkileri

Bu çalışmalar bir selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) olan fluoksetin ile bir serotonin ve noradrenalin reuptake inhibitörü (SNRI) olan venlafaksinin alkol kesilme sendromunun akut döneminde oluşan semptomlar üzerine etkilerini incelemek amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla, her iki çalışmada da, erişkin erkek Wistar sıçanlar (218-255 g) kullanılmıştır. Deney grupları 21 gün boyunca alkol (7.2%, v/v) içeren sıvı diyetle beslenirken, kontrol grubu paralel olarak izokalorik sıvı diyet ile beslenmiştir. Fluoksetin, venlafaksin ve salin deneklere alkol kesilme sendromundan hemen önce, 2.5, 5 ve 10 mg/kg dozunda intraperitoneal yoldan verilmiştir. Enjeksiyonları izleyen 2, 4 ve 6. saatlerde denekler alkol kesilme sendromunun akut semptomları (lokomotor hiperaktivite, ajitasyon, stereotipik davranışlar, ıslak köpek silkinmesi ve tremor) açısından 5'er dakika süre ile izlenmişlerdir. Enjeksiyondan sonraki 6. saatte denekler 100dB şiddetinde bir zil ile uyarılan odiyojenik nöbetler açısından gözlenmişlerdir. Çalışmalarımızın sonuçlarına göre akut dönemde uygulanan fluoksetin ve venlafaksin, alkol kesilme sendromunun

akut dönem semptomları üzerinde bazı istatistikçe anlamlı ve faydalı etkiler göstermişlerdir. Bu faydalı etkiler fluoksetin için lokomotor hiperaktivite ve odiojenik nöbetlerde daha belirgindir ve serotonerjik sistem ile bağlantılı olabilir. Venlafaksin için ise faydalı etkiler stereotipik davranışlar, ıslak köpek silkinmesi ve odiojenik nöbetlerde daha belirgindir. Venlafaksin verilen grupta lokomotor hiperaktivite ve ajitasyonda herhangi bir anlamlı bir etki görülmemesi muhtemelen bu ilacın verilmesi ile serotonerjik sistemin yanında noradrenerjik sistemin de aktive olması ile ilgili olabilir. Bulgularımız fluoksetin ve venlafaksin sıçanlardaki alkol yoksunluk sendromunun tedavisinde kısıtlı bazı faydalı etkilere sahip olduğuna ve bu ilaçların temel etki düzenekleri ile alkole fiziksel bağımlılık gelişimi arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir.

Functional Proteomics Studies Defining The Proteins in Brain Tumor Migration

Tuğba BAĞCI, PhD Std.

tugba.bagci@tufts.edu

Brain tumors result in approximately 13,000 deaths annually with astrocytomas being the most common type. Glioblastoma multiforme (GBM) is the most severe subtype of malignant astrocytomas, with a mean survival time of less than 1 year after diagnosis. Highly invasive nature of GBM causes failure of therapeutical approaches. The infiltration of tumor cells throughout the brain makes even surgical removal ineffective. Therefore, therapies that inhibit the GBM dispersal would help the success of current intervention strategies. While several proteins have already been implicated in GBM dispersal, it is likely that there are many other unidentified proteins with a role in this process. Our aim is to show which of the proteins expressed by GBM cells are required in the dispersal process that would then be targets for drug discovery. We have developed a new functional proteomic screen to identify cellular protein targets required for dispersal. The screen combines Fluorophore-Assisted Light Inactivation (FALI), a protein knockdown strategy that damages specific proteins expressed on cancer cells by utilizing fluorescent labeled antibodies, with a high-throughput migration assay. So far our screens have implicated several proteins with novel functions. The work presented here hopefully will provide new avenues to identify and validate targets for drug development to enhance GBM patient prognosis.

Tavşan Hippokampusunun Organotipik Doku kesit Kültürlerinde Choline Metabolizması ve Radyasyon Etkileri

Doç. Dr. Ali SAVAŞ

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji Anabilim Dalı

alisavas63@yahoo.com

Bu çalışmanın amacı, tavşanlarda matur organotipik doku kesit kültürlerinde zamana bağımlı olarak choline tutulumunu belirlemek ve in vitro olarak, sürekli ve tek-doz radyasyonun bunlar üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Transvers hippokampus kesitleri, 72 saat boyunca CSF benzeri bir kültür mediumunda dinamik olarak inkube edildi. Longitudinal olarak choline tutulumdaki değişikliklerin çalışması amacıyla, kesitlere 24 saatte iki kez olmak üzere 0.1 micro-M [3H]-choline uygulandı ve tritium tutulumu ölçüldü. İki tip gamma irradyasyon kaynağı (125 I çekirdekleri ve bir klinik 60Co kaynağı) interstisiel radyoşirürji ve diğer radyoşirürjikal tekniklerin representatif modelleri olarak kullanıldı; yaklaşık olarak 6000 cGy total doz bu beyin kesitleri üzerine tek-doz veya sürekli (relatif olarak düşük doz oranında) uygulandı; ve yüksek affiniteli choline tutulumu üzerinde etkileri gözlemlendi. 125I radyasyonu uygulanan diğer bir deney grubunda ise, choline tutulum prosedürü sırasında kompetitif choline tutulum inhibitörü olarak 5 mikro-M hemicholinium-3 kullanıldı. Sonuçlarımız şu şekilde özetlenebilir :

1. Ön çalışmalarda, tavşan kaudat nukleus kesitleri farklı ısılarda (32°C ve 22°C) inkube edilerek karşılaştırıldığında, 22°C' da tutulan gruptaki choline tutulum değerlerinde belirgin bir artış gözlemlendi;
2. Hippokampal doku kültürlerinde, tritium birikmesinde 0'dan 48 saate kadar belirgin bir artış, sonrasında ise düşüş gözlemlendi;
3. 72 saat boyunca sürekli 125I irradyasyonu uygulaması, tritium birikmesi üzerinde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak çok belirgin bir baskılanmaya yol açtı. (factor A, p<0.001, factor b, p<0.0001; two-way-ANOVA);
4. 60Co kaynağı ile tek ve yüksek doz oranında irradyasyon tritium birikiminde belirgin bir değişikliğe neden olmadı;
5. 5 mikro-M hemicholinium-3, hem kontrol hem de 125I 'le ışınlanmış gruplarda tritium birikimini çok belirgin olarak baskıladı ve hemicholinium uygulanan bu her iki grup arasında artık bir farklılık yoktu. Bu deneysel model, radyoşirürjikal tekniklerin radyobiyojik etkilerinin avasküler bir ortamda incelenmesi fırsatı sağlamaktadır. Sonuçlarımız, sürekli fakat relatif olarak düşük doz radyasyonunun, hippokampal sinir dokusundaki yüksek affiniteli choline tutulumu üzerinde, tek ve yüksek doz oranlı eksternal irradyasyondan daha etkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar ayrıca, sürekli irradyasyonla, yüksek affiniteli choline tutulumunun spesifik olarak etkilendiğini ve biyolojik membranlarla ilgili non-spesifik choline tutulumunun etkilenmediğini düşündürmektedir. Diğer transmitter sistemleri ve diğer türler üzerinde yapılacak olan bu tip çalışmalar, ilişkili radyobiyojik verilerin toplanması açısından yararlı olacaktır.

Sinaptik Organizasyon ve Bellek Oluşumunun Mekanizması; Hücre Adezyon Molekülleri Anahtar Faktör müdür?

Dr. Özlem BOZDAĞI

Mount Sinai Hospital, New York
ozlem.bozdagi@mssm.edu

Memeli beyinde bellek oluşumunun hücrel mekanizması olduğu düşünülen long term potansiyalizasyon (LTP), sinaptik iletimin saatlerce hatta günlerce sürebilen güçlenmesidir. LTP'nin Beyinde hipokampus bölgesinde erken ve geç olmak üzere iki fazı vardır. Var olan sinapslardaki fonksiyonel değişikliklerle tanımlanan ve 1-2 saat süren erken fazın aksine geç fazda yeni protein sentezinin olduğu ve günlerce sürdüğü bilinmektedir. Sinapslardaki bu uzun süreli değişiklikler sırasında sinaptik cevabın güçlenmesi yeni sinaps oluşumu ile açıklanabilir. Santral sinir sisteminde sinapslarda presinaptik ve postsinaptik membranın adezyonunu sağlayan, hücre adezyon molekülleri yeni sinaps oluşumunda rol oynayabilecek en önemli adaylardan biridir. Özellikle kalsik "cadherin" proteinlerinin sinaps oluşumu ve yönlenmesini düzenlediğine ait bulgular, hipokampusta gelişmekte olansinapsda ilk lokalize olan proteinlerden biri olması " cadherin" lerin sinaptik plastisiteyi etkileyebileceğini düşündürmektedir. Halen elektrifizyolojik ve immünohistokimyasal yöntemler kullanarak yaptığım çalışmalar ile " cadherin " grubu hücre adezyon moleküllerinin sinaptik plastisitenin geç fazındaki rolünün mekanizmalarını araştırmaktayım. Konuşmam hücre adezyon moleküllerinin snaptik plastisitedeki bilinen rollerini ve sinapslardaki bu değişikliklerin hangi mekanizmalarla olabileceğine yönelik çalışmalarımı içerecektir.

Farklı Sensör Nöronlarda Yapı Fonksiyon İlişkisi

Prof. Dr. Nuhan PURALI

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı
npurali@hacettepe.edu.tr

Persepsiyon, periferik reseptörlerde fizik uyarının nöral kodlara dönüştürülmesi ile başlar. Bu dönüştürücüler farklı uyarı türlerini algılamak üzere gelişmiş nöronlar veya diğer hücrelerdir. Ancak bazı reseptörler aynı tür e ait alt türleri algılamak üzere gelişmişlerdir. Bir mekanoreseptör olan kerevit gerim reseptörleri, aynı uyarıya yavaş ve hızlı adaptasyon gösteren iki mekanoreseptör çiftinin bir arada bulunduğu yapılardır. Adaptasyon farkları ile ilgili olarak yapılan fizyolojik araştırmalarda, reseptör kasın viskoelastik özelliklerinin, sensör nöronların potasyum ve sodyum kanallarının farklı oldukları saptanmıştır. Ancak reseptör fonksiyonları ve yapı ilişkisi hakkında henüz bir çalışma yoktu. Bu çalışmada intrasülüler mikroenjeksiyon, fluoresan işaretleme ve konfokal mikroskopi teknikleri kullanılarak reseptör yapıları hakkında kalitatif ve kantitatif bilgiler elde edildi. Bu değerler lineer kablo ve

kompartmantal hücre modellerine yerleştirilerek morfoloji-reseptör fonksiyonu arasında kantitatif ilişkiler kuruldu. Edinilen verilere göre: Her iki reseptör kasın tek bir kas hücresi olup, sekil, genişlik, myofibril düzeni ve sarcomer büyüklüklerinin farklı olduğu, nöronların insersiyon bölgesinin hızlı ve yavaş reseptör kaslarında bu fonksiyonu gerçekleştirmek üzere yapıldığı saptandı. Reseptör nöronlar karşılaştırıldığında, nöron gövdesinin yavaş reseptörde daha büyük olduğu, ana dendritin bu reseptörde daha ince ve uzun olduğu, axonun daha ince olduğu, dendrit sonlanmasının T şeklinde olduğu saptandı. Hızlı reseptörde dendritler yumak şeklinde reseptör kasa sonlanmıştı. Bu temel fakları içeren veriler kompartmantal bir nöron modeline yerleştirildiğinde uyarı ileti sisteminin bir low-pass filtre gibi davrandığı ve yavaş reseptörle hızlı olanının arasında fonksiyonları ile uyumlu bariz bir fark olduğu tespit edildi.

El Tercihi ve İmmün Sistemin Lateralizasyonu

Prof. Dr. Şenol DANE

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı
sdane@atauni.edu.tr

Solaklık ile mortalite ve morbidite arasında ilişkiler son yıllarda sıkça çalışılmıştır. Solakların yaşam sürelerinin sağlamlara göre kısa olduğu iddia edilmektedir. Solaklıkla sleep apne, attention deficit disorder, Alzheimer hastalığı, homoseksüalite arasında ilişkiler olduğu iddia edilmektedir. Dane ve arkadaşları solaklarda spor injürilerinin daha sık olduğunu iddia etmişlerdir. Ayrıca kemik fraktürlerinin solaklarda daha fazla olduğu rapor edilmiştir.

İmmün sistem ile solaklık arasında son yıllarda bir çok çalışma yapılmıştır. Gechwind hipotezine göre fetal hayatta testosteron fazlalığı sol hemisferin gelişmesini engelleyerek solaklığa ve timusun gelişmesini engelleyerek de immün aşırı duyarlılığa ve otoimmün hastalıkların oluşmasına sebep olmaktadır. Nitekim solaklarda hücrel immünitenin fazla olduğu gösterilmiştir. Solak kadınlarda hücrel immünitenin daha aktif olması erkeğin menopoza sebep olarak gösterilmektedir. Gechwind ve Galaburda solakların bazı enfeksiyon hastalıklarından korunduklarını iddia etmişlerdir. Onlar ayrıca solaklarda kanser riskinin daha az fakat lenfoma riskinin fazla olduğunu iddia ettiler. Geshwind ve Behan solaklarda ve onların 1. dereceden akrabalarında otoimmün hastalıkların daha fazla görüldüğünü buldular. Battcock ve arkadaşları, Ertunç ve arkadaşları, ve Erdem ve arkadaşları solaklarda zona hastalığının daha az görüldüğünü buldular. Kaynar ve Dane solaklarda sağlamlara oranla KOAH ve pnömöni hastalıkları daha fazla ancak astım hastalığının daha fazla olduğunu buldular.

Dane ve arkadaşları insanlarda hücrel immünitenin vücudun iki yanında farklı olduğunu iddia ettiler. Daha sonra onların çalışması deney hayvanlarında yapılan bir çalışmayla desteklendi. Dane ve arkadaşları bu immün farklılıkla zona hastalığının lateralizasyonu arasında ilişki saptadılar. Kramer ve arkadaşları meme kanserlerinin daha çok sol tarafta olduğunu gösterdiler. Ertunç ve arkadaşları ve Erdem ve arkadaşları zona zoster tutulumunun daha çok sol tarafta olduğunu buldular. Bu çalışmalar ışığında özellikle hücrel immünite ile solaklık arasında net bir ilişkinin varlığı ve hücrel immünitenin vücudun iki tarafı arasında farklı aktivitelere sahip olduğu söylenebilir.

Nöroprotektif Bir Molekül: Eritropoitein

Dr. Şermin GENÇ

9 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
sermingenc@hotmail.com

Eritropoetin (Epo) eritropoezisi uyaran bir hematopoetik growth faktör ve sitokindir. Son yıllarda, Epo'nin sinir sisteminde önemli non-hematopoetik fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Epo, sinir sisteminin gelişimi, korunması ve onarımı süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma Epo'nin ve Epo reseptörünün sinir sisteminde ve nöronal hücrelerde bulunduğunu ve Epo'nin çeşitli hücre kültürü ve deneysel hayvan modellerinde nöroprotektif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular Epo'nin çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde klinik uygulama olanağı bulabileceğini düşündürmektedir.

Beyin Hakkında Dogmalar

Prof. Dr. Enver MELİK

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı
emelik@cu.edu.tr

Tarih boyunca beyin ve beyinle ilişkili olan duygu, zihin, şuur ve irade hakkındaki ilk çağ, orta çağ ve yeni çağ dogmaları hakkındaki araştırmalar sunulacaktır. İnsan tarihinde, beyin hakkındaki ilk bilgiye M.Ö. 1700'de Mısır papirusunda rastlanır. Uzun tarih boyunca, kalp ve akciğerin insanın duygularının, zihin ve şuurun merkezi olduğuna inanılmıştır. Orta çağ dogmalarına göre duygu, zihin ve şuur beyin ventrikülüne yerleşmiştir. Çağdaş dogmalara göre beyin farklı bölgeleri farklı işlev yapmaktadır. Fakat bugün PET ve MRI gibi yeni teknikler kullanılarak elde edilen verilerin ışığında klasik dogmalar tehdit edilmektedir. Diğer bir çağdaş dogmaya göre nöronlar ve onların bağlantıları yenilenmemekte ve sağlıklı bir yetişkin hergün binlerce, milyonlarca nöron kaybetmektedir. Fakat son moleküler teknikler kullanarak bu dogma sarsılmaya başlamış ve kocaman bir mit olmuştur.

Son çalışmalara göre yeni bilgi edinme ve bilgiden zengin, pozitif motivasyonlu çevrede yaşamak nöronlarda yeni dendrit, sinaptik bağlantı ve hatta yeni hücre oluşturduğu görüşü yeni dogma meydana getirmektedir.

Poststroke Ağrı Sendromu

Doç. Dr. Bijen NAZLIEL

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı
bijennazliel@yahoo.com

Stroke hastalarında stroke sonrası gelişen ağrı sendromu %1.5-2 ler oranında görülse de bazı serilerde bu oranın %8 lere kadar çıktığı bilinmektedir. Santral poststroke ağrı sendromu spinotalamocortikal yolağın herhangi bir yerindeki lezyonlar sonucu gelişebilir. Lezyonlar sıklıkla talamus, beyin sapı ve serebral kortekse yerleşir. Beyaz cevherde lezyonu olan hastalar da yanıcı ağrılar görülürken gri cevherde lezyonu

olanlarda ağrılarının yanıcı özellik taşımadığı bilinir. Spinotalamoparietal yolağın etkilenmesinin spontan ağrıya yol açtığı düşünülmektedir. Intralaminar talamik nükleustan başlayıp anterior cingulat kortekse uzanan ağrı yolağının disinhibisyonunun yanısıra ağrı yolları üzerinde düzenleyici etkisi olan lemniskal sistemde meydana gelen dengesizliğinde ağrının gelişiminde rol aldığı düşünülür.

Ağrı motor güçsüzlük düzeldikten sonra çoğunlukla strokun 3ncü 4ncü haftasında başlar. En sık görülen ağrı tipi yanıcı olarak bildirilirken daha az sıklıkta zonklayıcı ve saplanıcı ağrılar izlendiği bilinir. En nadir görülen ağrı tipi ise işlevsiz ağrılardır. Ağrılar sıklıkla karşı vücut yarısı, yüz ve ekstremitelerin proksimal bölümlerinde mevcuttur. Ağrıyı sırasıyla stres, soğuk, sıcak, egzersiz ve yorgunluğun tetiklediği bilinir. Santral poststroke ağrının klasik analjeziklere yanıt vermediği uzun zamandır bilinmektedir. Bu tip ağrılarda adrenerjik mekanizmalar üzerinden etkili olan antidepressanlar vakaların 2/3 ünde ağrının kontrol altına alınmasına yada belirgin olarak azalmasına yol açar. Antidepressanların tek başına etkili olmadığı vakalarda oral mexiletine tedaviye eklenebilir. Son yıllarda özellikle periventriküler gri cevher yada motor korteks stimulyasyonları ile medical tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yüz güldürücü sonuçlar alındığı bilinmektedir.

Nöroonkolojik Patolojide Proliferatif ve Apoptotik İndekslerin Önemi

Prof. Dr. Aydın SAV

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD ve Nörolojik Bilimler Enstitüsü
Prof. Dr. Talia Bali Aykan Patoloji Laboratuvarı
amsav@superonline.com

Tümör gelişimi hücre bölünmesi ve hücre ölümüne bağlıdır. Hücre siklusu araştırmaları insan sinir sistemi onkolojisinde çok önemlidir. 1992-2003 yılları anabilim dalı ile NBE'de bünyesinde astrositik tümörler, oligodendrogliyal ve ependimal tümörlerde proliferatif işaretleyiciler, anti apoptotik protein (bcl-2) ve tümör süpressör gen proteini (p53) kullanılarak 5 ayrı çalışma yapılmıştır. Kullanılan proliferatif işaretleyiciler arasında PCNA, MIB-1, akım sitometrisi ile SPF- DNA indeks- proliferatif indeks ve AgNOR teknikleri bulunmaktadır.

Astrositik tümörlerinde kullanılan PCNA, MIB-1, FC ve AgNOR parametreleri farklı tümör ve gradelerde AgNOR skorları ile PCNA immunopozitiviteledeki belirgin varyasyonlar saptandı. Histolojik gradeleme ile SPF ve PI, PCNA indeksi ve Ki-67 indeksi arasında ve SPF, PI ve Ki-67 indeksi arasında anlamlı bir istatistik ilişki vardır. GAS'ın glial tümör grading'inde AgNOR parametrelerinin sorgulandığı bir başka çalışmanın ulaşılan sonuçları arasında tekrarlanabilir laboratuvar doku takip işlemleri ve AgNOR boyama prosedürleri oluşturulması ve morfolojik AgNOR parametrelerinin "altın standardizasyonu" gerekliliğini ortaya kondu.

Oligodendrogliyal tümörlerde gruplama için DNA akım sitometrisi ve moleküler teknikler kullanarak (p53, MIB-1, bcl-2) yeni bir "MIB-1 cut-off" değeri saptandı. Bu çalışmada, grade III olgularda MIB-1 LI, p53 LI ve SPF değerleri grade II olgulardan yüksektir. Bcl-2 LI değerleri grade II olgularda grade III olgulara oranla yüksektir. Tüm olgularda (grade ve grup gözetmeksizin) MIB-1 ile p53 LI değerleri arasında anlamlı pozitif

bir korelasyon vardır. Mitoz olan grupta MIB-1 LI ortalama değeri anlamlı olarak yüksektir.

Sonuçta, tanısız nöroonkolojik patolojinin uygulandığı laboratuvarımızda, tanı amaçlı kullanılan proliferatif işaretleyicilerden MIB-1 rutin kullanılmaktadır. Akım sitometrisi ve GAS kullanımı ile AgNOR parametrelerinin rutinde kullanılmasının yararı yoktur. Öte yandan, p53 ve bcl-2 ayrıcı tanı gerektiren olgularda uygulanmaktadır. Laboratuvarımızda DSÖ'nün 2000 yılında önerdiği sinir sistemi tümörleri esas alınarak oluşturulan ve her bir histolojik tümör tipi ile ilgili MIB-1 istatistik değerlerinin içeren veri tabanı rutin tanı amacıyla uygulanmakta, kullanılmakta ve prospektif çalışmalar için de arşivlenmektedir.

Kısaltmalar: LI: Labeling index / DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü / GAS: Görüntü analiz sistemi / AgNOR: Ag: gümüş + Nucleolar Organizing Region / FC: akım sitometrisi / MIB-1 (anti-Ki-67) / SPF: S phase fraction/

Medikal Nöropatoloji Alanında Bankacılığın Yeri

Prof. Dr. Aydın SAV

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD ve Nörolojik Bilimler Enstitüsü,
Prof. Dr. Talia Bali Aykan Patoloji Laboratuvarı
amsav@superonline.com

Beynin biyokimyası ile ilgili bilgilerin hızla arttığı, beyin hastalıklarının genetik açılımlarının giderek öğrenildiği, çeşitli teknikler aracılığıyla işlevsel beyin anatomisinde bilgilerin arttığı bir dönemde, iyi tanımlanmış ve tanısı konmuş hastalardan elde edilen beyinlerinin biriktirildiği beyin bankacılığına gereksinim bulunmaktadır. Biyokimya, moleküler biyoloji ve hücre kültürleri ve deneysel hayvan araştırmalarından elde edilen sinir hücreleriyle ilgili bilgiler giderek artmaktadır. Buna karşın, insan beyin hastalıklarında bu bilgilerin tam karşılığını bularak, insanlardaki psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarındaki hücrel biyolojik olayların biyokimya, patoloji, fizyopatoloji ve moleküler biyolojik ayrıntılarını hala tam olarak bilinmemektedir. Beyin bankacılığı, bütün bilinmeyenleri tek başına çözmeye yeterli olmamasına karşın, temel bilimlerdeki artan bilgi ile klinik uygulamalardaki gelişmelerden elde edilen bilgilerin bir ara yüzünü oluşturabilmektedir. Modern tıbbın hala kalite kontrolünde önemli yer tutan otopsilerin giderek azaldığı bir ortamda, beyin bankacılığının oluşturulması ve uygulanması hem bilimsel bilgilerin elde edilmesinde hem de bilginin türetileceği ortak doku havuzunun oluşturulması açısından son derece önemlidir.

Bu amaçla dünyada başlayan beyin bankacılığı çalışmaları ABD, Avrupa, Japonya ve Avustralya'da hızla sürmektedir. BRAINNET EUROPE (BNE) olarak örgütlenmiş olan BNE'nin şu an 10 (on) üye ülkesi bulunmaktadır. Buna karşılık, Avustralya ve Japonya'nın içinde yer aldığı The New South Wales Tissue (NSW) Resource Centre (TRC) 2001 yılından bu yana etkinliklerini sürdürmektedir. Son iki yıl içinde beyin bankacılığı odaklı, biri Mart 2002'de NIH bünyesinde "Workshop on Brain Banking", diğeri ise aynı yıl San Fransisco'da "RSA/ISBRA" simpozyumu adlı iki uluslararası katılımlı bilimsel toplantı yapılmıştır.

Bu çalışmada, Sydney Üniversitesi bünyesinde kurulmuş olan NWS-TRC'in Haziran 2003 yılında yayımladığı beyin bankacılığında kurumsallaşma, olguların tanımlanması, tanı işlemleri, güvenlik, veritabanlarının birleştirilmesi, çalışmalarda yer alan grupların sorumlulukları, doku talep

işlemleri, değerlendirme formları, beyin saklama ve işleme işlemlerinin tanımlanıp yürütüldüğü farklı işlemlerden söz edilecektir.

Ülkemizdeki giderek yok olmaya yüz tutmuş olan patolojik (hastane / özel) otopsilerin bulunduğu bir ortamda, yasal zorunluluğun bulunduğu adli tıp otopsileri beyin bankası kaynağı olabilir. Üniversitelere bağlı adli tıp anabilim dallarından çok azında yapılan otopsilerin dışında, Adli Tıp Kurumu bünyesi içinde kurulacak bir beyin bankasının öncelikle nöropatoloji hizmeti ve eğitiminin standardizasyonunda önemli rol oynayabileceği, diğer temel bilim disiplinleriyle ilişkilendirmek yoluyla da insan beyin hastalıkları hakkında biyolojik ve tıbbi bilgi üreterek bilim dünyasına katkıda bulunabilir.

Effect Of Microtubule Severing by Katanin On Axon Outgrowth

Yrd. Doç. Dr. Arzu KARABAY

Istanbul Technical University, Faculty of Science
and Letters, Molecular Biology and Genetics
Department
karabaya@itu.edu.tr

Microtubules are essential determinants of axonal growth. Among the factors that regulate axonal microtubules is katanin, a heterodimeric enzyme that severs microtubules from the centrosome so that they can move into the axon. Katanin is broadly distributed through the neuron, not just at the centrosome, and therefore presumably also severs microtubules within the axon itself. Such severing would generate multiple short microtubules from a single longer microtubule, resulting in more microtubule ends available for assembly and interaction with other structures. In addition, shorter microtubules probably move more rapidly and undergo organizational changes more readily than longer microtubules. Here we studied P60-katanin, the subunit which has the microtubule-severing properties. In fibroblastic cells, the overall levels of P60-katanin increase markedly as the cell transitions from interphase to mitosis. This suggests that katanin activity is regulated during the cell cycle in part by the absolute levels of the protein, given that katanin activity is notably higher during mitosis compared to interphase. Moreover, it appears that cells can rapidly synthesize and degrade katanin. In studies on rodent brain, we found that neurons vary significantly in their levels of katanin, depending on the developmental stage of axonal growth. Katanin levels are high during rapid phases of axonal growth but diminish as axons reach their targets. Similarly, in neuronal cultures, katanin levels are high when axons are allowed to grow avidly on a laminin substrate, but drop precipitously when the axons are presented with target cells that cause them to stop growing.

Over-expression of P60-katanin upon transfection in cultured neurons is extremely deleterious to axonal growth, even when the total levels of P60-katanin are increased by less than 10% above control levels. Expression of a dominant-negative construct which competes with endogenous P60-katanin is similarly deleterious to axonal growth at low levels of expression. Collectively these observations indicate that neurons are exquisitely sensitive to the levels of P60-katanin. We conclude that regulation of microtubule length by katanin is a principle means by which the growth properties of the axon are determined.

Independent Component Analysis Of fMRI Data

Prof. Dr. Tülay ADALI

University of Maryland Baltimore Country
adali@umbc.edu

Independent component analysis (ICA) is a data analysis method used for discovering hidden factors, "sources", given sets of signals, "mixtures". ICA has found a fruitful application in the analysis of fMRI data. A principle advantage of this approach is its applicability to cognitive paradigms for which detailed a priori models of brain activity are not available. ICA has been successfully utilized in a number of exciting fMRI applications including the identification of various signal types (eg. task and transiently task related, and physiology- related signals) in the spatial or temporal domain, the analysis of multi-subject fMRI data, the incorporation of a prior information, and for the analysis of complex valued fMRI data which has proved challenging for standart approaches. In this talk, I will first introduce ICA and the basic motivation for using ICA on fMRI data, and then will review the current work on ICA of fMRI with some specific examples from our own work.

MR Spektroskopinin Beyin Çalışmalarındaki Yeri

Doç. Dr. Kaya SARAÇ

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı
ksarac@inonu.edu.tr

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olduğu gibi nükleer manyetik rezonansın (NMR) fizik temeline göre elde edilen verilerle dokudaki makromoleküllerin, invivo non-invaziv olarak değerlendirildiği bir radyolojik bir inceleme yöntemidir. NMR özelliği H1, P31, C13, F19, N15, Na23 ve Li7 gibi tek sayıda nötronu ve tek sayıda protonu olan atomlarda görülür. MRS ile kimyasal shift etkisine dayalı olarak incelenen atoma göre değişik metabolitler non invaziv olarak saptanabilir. MRS klinik çalışmalarda daha çok tanınal bir yöntem olarak kullanılmaktadır. MRS'in MRG ile saptanan yapısal (anatomik,sturuktural) patolojilerin yorumlanmasında katkısı olmakta, yanı sıra MRG'ı normal olgularda metabolik düzeydeki patolojileri saptayabilmektedir. Doku ve organlardan elde olunan spektral bilgi ile hücre enerjisi, membran turnovuru, nöronal fonksiyon ve kimi seçilmiş nörotransmitter aktiviteleri saptanabilir, doku ve organların fizyolojik ve metabolik durumu ve metabolik yollar incelenebilir, ek olarak ilaçların farmokinetikleri (etki yolları) ve tedaviye cevapları değerlendirilebilir. Günümüzde MRS beyinde biyokimyasal yollarda sınırlı sayıda metabolitlerin saptanmasında da kullanılmaktadır. Daha duyarlı ve güvenilir metodlar geliştikçe daha fazla sayıda metabolitin saptanabilmesi mümkün olabilir ve bu şekilde MRS klinikte ve araştırmalarda daha fazla kullanım alanı bulabilir.

Modellemenin İki Zıt Kutbu: Sinir Ağı ve Analitik Model

Doç. Dr. Yağmur DENİZHAN

Boğaziçi Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği
Bölümü, İstanbul, Türkiye.
denizhan@boun.edu.tr

Yüksek memelilerin beyin yapısından esinlenerek tasarlanan Yapay Sinir Ağları, günümüzde giderek daha yaygın ve başarılı uygulama alanları bulmakta. Barındırdığı paralel ağ yapısındaki bağlantıların katsayılarını otomatik olarak adapte eden "öğrenme" algoritmaları sayesinde, teorik olarak herhangi bir fonksiyondan alınan sonlu sayıda veri ile eğitilen bir Yapay Sinir Ağı, veriler arasında kalan değerleri çok başarılı bir şekilde interpolate ederek, fonksiyonu başarıyla taklit edebiliyor. Bu özellik, Yapay Sinir Ağlarını çok güçlü bir modelleme aracı haline getiriyor. Bir sistemden alınan verilerle eğitilen bir Yapay Sinir Ağı, artık o sistemin bir modeli olarak görülebilir. Ancak ağın yapısında ve adapte olmuş bağlantı katsayılarında gizli olan bu sistem modeli, analitik bir sistem modeliyle -örneğin; bir denklem sistemiyle- yapılabildiği gibi, sistemin özelliklerinin teorik analizine elverişli değil. Bu da, sisteme ilişkin teorik bilginin kullanılmaması anlamına geliyor.

Öte yandan, Yapay Sinir Ağları, her ne kadar doğal sinir ağlarına kıyasla çok basit olsalar da, teknik kullanımın yanı sıra, doğal sinir ağlarındaki öğrenme ve kendiliğinden örgütlenme olgusuna ışık tutabilir. Ancak bu noktada farklı bir soru akla geliyor: Eğer beyin işlevsel altyapısı oluşturan, gerçekten de adaptasyon yeteneğine sahip yoğun bir ağ yapısı ise, bu insan beyninin analitik düşünme yeteneğini ne derece açıklayabilir? Bu sunuşta, Yapay Sinir Ağları kullanılarak yapılan bir mühendislik uygulaması sonuçlarından yola çıkılarak; hem Yapay Sinir Ağlarından analitik model çıkarmanın mümkün olduğuna dair bir örnek verilecek, hem de insan beyninin sinirsel altyapısı ve analitik düşünceyi mümkün kılan üst yapısı arasındaki bağlantı hakkında felsefi bir yorum getirilecek.