



DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GALANIN VE EGZERSİZİN RATLARDA UZAYSAL
HAFIZA PERFORMANSINA ETKİSİ**

Asuman MERMERCİ

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Kenan GÜMÜŞTEKİN

Düzce

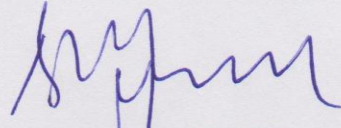
2016

KABUL VE ONAY

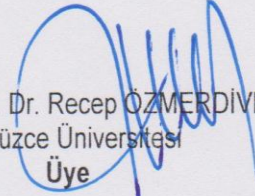
Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan
“Galanin ve egzersizin ratlarda uzaysal hafıza performansı üzerine etkisi”
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 21/07/2016


TEZ SINAV JÜRİSİ



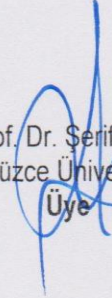
Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Yeditepe Üniversitesi
Başkan



Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Düzce Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Hüseyin YÜCE
Düzce Üniversitesi
Üye

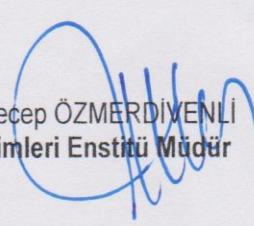


Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi
Üye



Doç. Dr. Seyit ANKARALI
Düzce Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 11 / 08 / 2016 tarih ve 2016/10 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

21.07.2016

Asuman Mermerci

TEŐEKKÖR

Tezimin hazırlanmasında desteğiyle, emeğiyle, değerli birikimleri ve katkılarıyla her zaman yanımda olan tez danıőmanım değerli Hocam Prof. Dr. Recep Özmerdivenli'ye, fizyoloji anabilim dalı değerli hocalarım Prof. Dr. Şerif Demir ve Prof. Dr. Seyit Ankaralı'ya tezimin istatiksels analizinin yapımında katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr.Handan Ankaralı ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali Sungur'a tezimin yapımında emeği geçen ęalıőma arkadaşlarım Vet. Hek. Ayhan ęetinkaya, fizyoloji asistanlarımız Ersin Beyazęiçek, Özge Beyazęiçek ve Őeyma Nur Yılmaz'a, tüm doktora ęalıőmam boyunca desteğiyle yanımda olan sevgili aileme ve değerli eőime, varlığıyla hayatıma en derin anlamı katan, yaőama sevincim oğluma ve en son, en özel olarak tezimin yapımında baőtan sona ęok değerli katkıları olan, tüm aşamalarda yanımda olan ęok değerli hocam, arkadaşım Yrd. Doç.Dr Hayriye Orallar'a sonsuz teőekkör ediyorum.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAP 2015.04.01.55 numaralı proje ile desteklenmiőtir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	5
İÇİNDEKİLER	6
TABLOLAR LİSTESİ	10
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	13
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	16
ÖZET	19
ABSTRACT.....	21
1. GİRİŞ	23
2. GENEL BİLGİLER.....	25
2.1. Öğrenme ve Bellek Kavramları.....	25
2.1.1. Sinaptik Plastisite ve Öğrenme	27
2.2. Öğrenme Şekilleri	29
2.2.1. Non-Asosiyatif Öğrenme	32
2.2.1.1. Alışma(Habitüasyon)	32
2.2.1.2. Duyarlaşma(Sensitizasyon).....	32
2.2.2. Asosiyatif Öğrenme	33
2.2.3. Yanıt şartlı geri beslemeli öğrenme modeli.....	34
2.2.4 Hızlı geri beslemeli öğrenme modeli,	35
2.2.5. Ödül ceza yönetimli öğrenme modeli.....	35

2.2.6. Esnek olmayan etki tepki öğrenme modeli	36
2.2.7. Korku temelli öğrenme modeli.....	36
2.3. Belleğin Sınıflandırılması	36
2.3.1. Kısa Süreli Bellek.....	37
2.3.2 Orta Süreli Bellek	38
2.3.2.1. Orta Süreli Belleğin Moleküler Mekanizması.....	38
2.3.4. Uzun Süreli Bellek	40
2.4. Bellek Oluşumunda Etkili Mekanizmalar.....	45
2.4.1. Uzun süreli güçlenme (LTP).....	45
2.4.2. Uzun Süreli Baskılanma (LTD) :.....	48
2.4.3. Hızlı Subkortikal Plastisite ve Yavaş Kortikal Plastisite Arası Etkileşimler..	49
2.5. Hafıza ve Öğrenme İşlevlerine Katılan Beyin Bölgeleri.....	50
2.5.1. Görsel Korteks.....	50
2.5.2. Prefrontal korteks.....	52
2.5.3. Parietal korteks	54
2.5.4. Premotor ve Motor Korteks.....	55
2.5.5. Hipokampus ve medial temporal lob.....	56
2.5.6. Bazal Gangliyonlar	62
2.5.7. Amigdalanın Hafıza ve Öğrenme Üzerine Etkileri	67

2.5.8. Nukleus Kaudatus, Hipokampus ve Nucleus Accumbens İlişkisi.....	69
2.5.9. Bazolateral amigdala ve kortikal bölge arası iletişim.....	72
2.5.10. Orta Beyin Dopaminerjik Sistemi ve Güçlendirilmiş Öğrenme Mekanizması	73
2.5.11. Kortikostiratal looplar arası iletişim	74
2.5.12. Serebellum.....	75
2.6. Görüntüleme Yöntemleri.....	76
2.7. Hafıza ve Öğrenmenin Moleküler Temelleri	78
2.8. Hafıza ve Öğrenmeye Etki Eden Hormon ve Transmitter Maddeler.....	88
2.8.1. Epinefrin	89
2.8.2. Glukokortikodiler.....	91
2.8.3. GABA	92
2.8.4. Asetilkolin reseptörleri	93
2.8.5. Muskarinik reseptör agonistleri.....	94
2.8.6. NMDA Reseptörleri	04
2. 9. Spatial Öğrenme	95
2.9.1. Spatial Hafızanın nöroanatomisi.....	92
2.10. Galanin'in Hafıza ve Öğrenme Üzerine Etkileri	92
2.11. Egzersiz ve Öğrenme İlişkisi.....	102

3. MATERYAL ve METOT	108
3.1. Hayvanlar.....	108
3.2. Yüzme Egzersiz Protokolü.....	110
3.3. Maddeler ve Dozları.....	113
3.4. Cerrahi Prosedür	113
3.5. Eğitim ve Test Prosedürü.....	115
3.6. Galanın Eliza Prosedürü.....	122
4. BULGULAR.....	133
4.1. İstatistiksel Analiz.....	164
4.2. Platformu Bulma Süreleri.....	167
4.3. Platformu Bulma Hızları.....	171
4.4. Q3 Kadranında Kalma Süreleri.....	175
4.5. Elisa Testi Bulguları.....	180
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	205
6. KAYNAKLAR	213
ÖZGEÇMİŞ	258

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. Hayvanların deney öncesi ağırlık ölçümleri	109
Tablo 3.2. Sıçanların deney grupları.....	110
Tablo 3.3. Deney Hayvanlarına Uygulanan Maddeler.....	113
Tablo 3.4. Post Operatif Dönemde Sıçanlara Verilen analjezik maddeler	115
Tablo 3.5. Grup 1 Eğitim Aşaması 2. Gün sıçanların platformu bulma süreleri.....	118
Tablo 3.6. Grup 1 Eğitim Aşaması 3. Gün sıçanların platformu bulma süreleri.....	118
Tablo 3.7. Grup 2 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri.....	119
Tablo 3.8. Grup 2 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri.....	119
Tablo 3.9. Grup 3 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri.....	120
Tablo 3.10. Grup 3 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri.....	120
Tablo 3.11. Grup 4 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri.....	121
Tablo3.12. Grup 4 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri.....	121
Tablo3.13. Grup 5 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri.....	122
Tablo 3.14. Grup 5 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri.....	122
Tablo 3.15. Grup 6 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri.....	123
Tablo 3.16. Grup 6 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri.....	123
Tablo 3.17. Grup 7 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri.....	124
Tablo 3.18. Grup 7 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri.....	124

Tablo 3.19. Grup 8 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri.....	125
Tablo 3.20. Grup 8 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri.....	125
Tablo 3.21. Grup 9 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri.....	125
Tablo 3.22. Grup 9 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri.....	126
Tablo 4.1. 3,4,5,6,7 Numaralı Grupların Hafıza ve Öğrenme Test Sonuçları.....	133
Tablo 4.2. 1,2,8,9 Numralı Grupların Hafıza ve Öğrenme Test Sonuçları.....	150
Tablo 4.3. Deney grupları ve hayvan sayıları	161
Tablo 4.4. Egzersiz ve IP enjeksiyon yapan grupların ortalama değer tablosu	162
Tablo 4.5. ICV enjeksiyon yapılan grupların ortalama değer tablosu.....	163
Tablo 4.6. Maddelerin sadece ICV verilmesi durumunda toplam katedilen mesafe	164
Tablo 4.7. Maddelerin sadece IP verilmesi durumunda toplam katedilen mesafe.....	165
Tablo 4.8. Maddelerin IPveICV verilmesi durumunda toplamda katedilen mesafe.	165
Tablo 4.9. Maddelerin sadeceICV verilmesi durumunda platformu bulma süreleri	167
Tablo 4.10. Maddelerin sadece IP verilmesi durumunda platformu bulma süreleri.	168
Tablo 4.11. Maddelerin IP ve ICV verilmesi halinde Platformu bulma süreleri	169
Tablo 4.12. Maddelerin sadece ICV verilmesi durumunda sıçanların hızları.....	171
Tablo 4.13. Maddelerin sadece IP verilmesi durumunda sıçanların hızları.....	172
Tablo 4.14. Maddelerin IP ve ICV verilmesi durumunda sıçanların hızları.....	173
Tablo 4.15. Maddelerin sadece ICV verilmesi durumunda platformun bulunduğu kadranda kalma süreleri	175

Tablo 4.16. Maddelerin IP verilmesi durumunda platformun bulunduğu kadranda kalma süreleri.....	176
Tablo 4.17. Maddelerin IP ve ICV verilmesi durumunda platformun bulunduğu kadranda kalma süreleri	177
Tablo 4.18. Galanin elisa testi istatistiksel analizi	185
Tablo 4.19. Spss sonuçları	187
Tablo 4.20. Galanin elisa testi istatistiksel analizi.....	204



ŞEKİLLER ve GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Hafıza ve öğrenmeye katılan beyin bölgeleri anatomisi	26
Şekil 2.2. Sinaptik ileti	31
Şekil 2.3. Sinaptik iletide nörotransmitter salınımı.....	39
Şekil 2.4. LTP gelişiminde DNA'ya aktarımı.....	47
Şekil 2.5. Görsel Korteks.....	51
Şekil 2.6. Prefrontal Korteks.....	52
Şekil 2.7. Dorsolateral prefrontal korteks	53
Şekil 2.8. Parietal korteks.....	54
Şekil 2.9. Premotor ve motor korteks.....	55
Şekil 2.10. Hipokampus ve medial temporal lob.....	56
Şekil 2.11. Hipokampus anatomisi	57
Şekil 2.12. Bazal Gangliyonlar.....	62
Şekil 2.13. Amigdala anatomisi.....	67
Şekil 3.1. Hayvanların bakım alanı	108
Şekil 3.2. Morris Su Tankı.....	111
Şekil 3.3. Sıçanların deney sonrası kurutulması	112
Şekil 3.4. Sıçanların deney sonrası kurutulması	112

Şekil 3.5. Sıçanların cerrahi öncesi sterotalsk çerçeveye sabitlenmesi	114
Şekil 3.6. Cerrahi prosedür uygulanışı	115
Şekil 3.6. Sıçanların operasyon sonrası kanullerin sabitlenmiş hali	115
Şekil 3.7. Sıçanların operasyon sonrası vücut sıcaklıklarının sabit tutulması	116
Şekil 3.8. Sıçanlara eğitim ve testin uygulandığı morris su tankı	117
Şekil 3.9. Sıçanların test aşamasında kamera kayıtları	126
Şekil 3.10. Sıçanların test aşamasının bilgisayar programına aktarılması.....	127
Şekil 3.11. Eliza testi aşamaları	128
Şekil 3.12. Elisa testi aşamaları.....	129
Şekil 3.13. Standartların dilüsyonu	130
Şekil 3.14. Çalışmamızda kullanılan eliza.....	130
Şekil 3.15. Kuyucukların hazırlanması	130
Şekil 3.16. Deney sonunda boya enjekte edilmiş ratların beyin fotoğrafı.....	131
Şekil 3.17. Deney sonunda boya enjekte edilmiş ratların beyin fotoğrafı.....	132
Grafik 4.1. Egzersiz grubunda madde x verme şekli grafiği.....	166
Grafik 4.2. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği.....	167
Grafik 4.3. Egzersiz grubunda madde x verme şekli grafiği.....	170
Garfik 4.5. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği.....	170
Grafik 4.5. Egzersiz grubunda madde x verme şekli grafiği.....	174
Grafik 4.6. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği.....	174

Grafik 4.7. Egzersiz grubunda madde x verme şekli grafiği.....	178
Grafik 4.8. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği.....	178
Grafik 4.9. Egzersiz grubunda madde verme şekli grafiği.....	179
Grafik 4.10. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği.....	179
Grafik 4.12. elisa testi grafiği.....	181
Grafik 4.13. Deney sonrası grupların elisa testi.....	184



KISALTMALAR ve SİMGELER

AMPA	:Alfa amino 3 hidroksi 5 metilizokzasole 4 propiyonik asit
BDNF	:Beyin türevli nörotrofik faktör
BLA	:Bazolateral amigdala
CaMKII	:Ca ²⁺ /Calmodulin (Cam) Bağımlı Protein Kinase II
cAMP	:Siklik adenzin monofosfat
CRE	:cAMP Response Element
CREB	:cAMP Response Element Binding Protein
CRF	:Corticotropin-releasing Faktor
CS	:Conditioned Stimulus
DG	:De oxyglucose
DG	:Dentate gyrus
DβH	:Dopamine β-hydroxylase promoter
DRG	:Dorsal kök gangliyon
EEG	:Electroencephalogram
EPSP	:Eksitator post sinaptik potansiyel
ERK	:Ekstraselluler düzenleyici kinaz
FDG	:Defa (18F)-Florodeoksiglukoz
fMRI	:Fonksiyonel Manyetik Rezonans

GABA	:Gamma-aminobutirik asit
GALP	:Galanin-like peptide
GMAP	:Galanin-message associated peptide
GRs	:Glukokortikoid reseptörleri
Gs	:Guanilat Siklaz
ICV	:İntraserebroventriküler
IP	:İntraperitoneal
LC	:Locus coeruleus
LIF	:Lösemi inhibitör faktör
LTD	:Uzun Süreli Baskılanma
LTP	:Uzun süreli güçlenme
MAPK	:Mitogen activated protein kinase
MRs	:Mineralokortikoid Reseptörleri
MTL	:Medial temporal lob
NGF	:Sinir büyüme faktörü
NMDA	:N metil D aspartat
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrik oksit sentaz
NPCs	:Beyin progenitör hücresi
NTS	:Nukleus traktus solitarius
OEA	:Oleylethanolamide
PET	:Pozitron emisyon tomografi

PKA	:Protein kinaz A
PKB	:Protein Kinaz B
PKC	:Protein Kinase C
PKG	:cGMP bağımlı protein kinase
PI-3K	:Phosphatidylinositol 3' kinase
STP	:Kısa süreli Güçlenme
tPA	:Doku tipi plazminojen aktivatörü
TrkB	:Tirozin kinaz B
UCS	:UnConditioned Stimulus

ÖZET

GALANİN VE EGZERSİZİN RATLARDA UZAYSAL

HAFIZA PERFORMANSINA ETKİSİ

Asuman Mermerci

Doktora Tezi, Fizioloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Recep Özmerdivenli

Temmuz 2016, 257 Sayfa

Öğrenme, edinilen deneyimlerin kalıcı hale gelmesi ve davranışa yansımadır. Bellek ise tüm bu öğrenilenlerin depolanması işlemidir. Öğrenme; beynin birçok bölümünün işbirliği içinde gerçekleştirdiği bir işlem olup, birçok farklı yöntemle edinilebilir. Bellek kayıtları da beynin farklı kısımlarınca depo edilebilir. Bu çalışmanın amacı; egzersizle birlikte verilen eksojen galaninin hafıza ve öğrenme üzerine etkilerinin gösterilmesi olup, hafıza ve öğrenmeyi azaltıcı yönde etki yapan galaninin etkilerinin egzersizle azaltılabilir olup olmadığının araştırılmasıdır.

Çalışmamızda 108 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar 12' şerli 9 gruba ayrıldı ve 5 gruba 6 hafta boyunca düzenli egzersiz yaptırıldı. Grupların yarısına intraperitoneal yarısına da intracelebroventriküler şekilde galanin ve her grubun kendi kontrol grubuna da salin enjekte edildi. 6. Hafta sonunda morris su tankında 4 gün süreli eğitime alınan ratlara, 5. gün hafıza ve öğrenme testi uygulanarak, kamera ile kayıtları yapıldı. Kayıtlar bilgisayar programına aktarılarak istatistik analizleri yapıldı. Çalışma öncesi ve sonrası ratlardan alınan kanlar santrifüj edilerek eliza testi yapıldı. Kan sonuçları SPSS programında post - hoc testi uygulanarak istatistik analizi yapıldı.

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz bulgulara göre, düzenli egzersiz yapan ratların kontrol grubuna göre platform bulma süresinin kısalmış olduğu ve ICV galanin verilen ratlarda platform bulma süresinin kontrol gruplarına göre artmış olduğu, düzenli egzersizin ratlarda hafıza ve öğrenme potansiyelini artırdığı bunun yanısıra ICV verilen galaninin hafıza ve öğrenme potansiyelini azalttığı gözlemlendi. IP verilen galaninin ise hafıza ve öğrenme üzerine herhangi bir etkisi tespit edilemedi. Düzenli egzersizin,

galaninin hafıza ve öğrenme üzerine olan olumsuz etkisini azaltmadığı, yapılan eliza testi sonucuna göre egzersiz yapan ratlarda kanda galanin seviyesini arttığı belirlendi. Sonuçlarımıza dayanarak, düzenli egzersizin galaninin hafıza ve öğrenme üzerine olan olumsuz etkisini azaltmadığını, egzersizin hafıza ve öğrenme üzerine olan olumlu etkisini ise galaninin etkilerini azaltarak ya da bloke ederek gerçekleştirmediğini söyleyebiliriz. Ayrıca çalışmamız sonuçlarından yola çıkarak, alzheimer gibi hafıza ve öğrenme bozukluğu yaşanan hastalıklarda, tedavi yaklaşımlarına destek olunabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: galanin, egzersiz, hafıza, öğrenme, alzheimer

ABSTRACT

THE EFFECT OF GALANIN AND EXERCISE ON SPATIAL MEMORY PERFORMANCE IN RATS

Asuman Mermerci

PhD Thesis, Department of Physiology

Thesis Advisor Prof. Dr. Recep Özmerdivenli

July 2016, 259 Page

Learning is a reflection of the experiences and attitudes to become permanent. Memory is the storage of all these learning process. Learning; the brain is a process carried out in cooperation of many departments, with many different methods. Brain records the memory with different moieties. The purpose of this study; supplied with exogenous galanin is to show the effects with exercise on memory and learning, to investigate the effects of galanin on memory and learning with exercise.

In our study, 108 Wistar albino rats were used. Rats 12 'evil were divided into 9 groups, 5 Groups of 9 were taken to exercise for 6 weeks. Intraperitoneal and intracerebral ventricular galanin were injected the groups and salin were injected to the control groups. 6 weeks later, all rats received 4 days period training in morris water tank. At the end of the training 5. day rats tested in tank of learning and memory and camera recordings were made. Records statistical analysis was performed by transferring the computer program. Blood taken from rats before and after work was done by centrifuging blood elize and performed statistical analysis of the results. Blood results was performed by applying post - hoc test statistical analysis in SBSS programme.

Based on the analysis we get the results of our study, compared to the control group of rats who exercise regularly it has shortened the time to find the platform and the ICV galanin in rats was found to be increased compared to the control group while finding the platform. We can say that regular exercise improves learning and memory in rats and reduce the ICV galanin reduce the learning and memory potential. It not found any effect on memory and learning, while IP given galanin. Regular exercise can't reduce the negative effects of galanin on learning and memory. Elize test has been shown to

increase the blood levels of galanin in rats that exercise group. Based on these results, the positive effects of exercise on learning and memory is not depend on the galanin. Based on the results of our study, in living memory disorders and learning disorders such alzheimer, we believe the treatment could be supported.

Key words: galanin, exercise, memory, learning, alzheimer



1. GİRİŞ

Davranışların değiştirebilmesi öğrenme, öğrenme ile edinilen bilgileri depolama işlevi ise hafıza (bellek) olarak bilinmektedir. Öğrenme ve bellek oluşturulması sinir sisteminde nöronlar arası sinaptik bağlantıların sayıca artırılması, salgılanan nörotransmitterlerin miktarının artması ve yeni proteinlerin sentezlenmesi sürecini içeren sinaptik plastisite ile ortaya çıkmaktadır¹.

Sinaptik plastisiteye etki eden birçok faktör olmakla birlikte yapılan çalışmalarda, düzenli egzersizin sinaptik plastisiteyi artırıcı yöndeki etkisi gösterilmiş, egzersizin, beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) olarak adlandırılan protein yapımını artırıp, reaktif oksijen partiküllerinin birikimini azaltarak hafızanın korunmasını ve artırılması sağladığı yardım ettiği vurgulanmıştır.²

cAMP Response Element Binding Protein (CREB), BDNF gen transkripsiyonunu indükleyen bir protein olmakla birlikte, glutaminerjik sinyalleri takiben seratonerjik ve nöradrenerjik nöronların aktivasyonu da hipokampal BDNF yapımında egzersizin maximum etkisini göstermesi için önemlidir.³

Galanin, insanlarda 30 aminoaside sahip olup, hipokampusun septal kolinejik ve locus coeruleusta noradrenerjik inputlarla salınan bir nörotransmitterdir. Aynı zamanda periferde gastrointestinal sistemde de salgılanmaktadır.⁴

Adenilatsiklaz aktivitesinin hafıza ve öğrenmede özellikle de long term potensiyelizasyon oluşumunda kritik bir rol oynadığı siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerinin düzenlenmesinde ve protein kinaz A (PKA) tarafından katalizlenen CREB fosforilasyonunda etkili olduğu bilinmektedir.⁵ Galaninin eksojen olarak verildiği çalışmalarda, galanin infüzyonu sonrasında da hipokampal CREB fosforilasyonu seviyelerinde azaldığı gösterilmiştir.⁶

İnsan beyni incelendiğinde, galaninin sadece anormal fiziksel koşullar altında salınımının olduğu görülmüş olup, buna en iyi örneği Alzheimer hastalarındaki artmış galanin salınımıdır.^{7,8}

Galanin nöropeptidi, locus coeruleus (LC) 'da norepinefrinle birlikte salınır. Daha önce yapılan laboratuvar çalışmaları egzersizin, galanin için LC'da mRNA miktarının artışı göstermiş ve galaninin egzersizle birlikte beyin fonksiyonları üzerine etkisi belirtilmiştir.⁹

Bu çalışmanın amacı, egzersizle birlikte verilen eksojen galaninin hafıza ve öğrenme üzerine etkilerinin gösterilmesi olup, hafıza ve öğrenmeyi azaltıcı yönde etki yapan galaninin etkilerinin egzersizle azaltılabilir olup olmadığının araştırılmasıdır. Ayrıca çalışmamızda; kan- beyin bariyerini geçemeyen galanin, hem intraserebroventriküler (ICV) hem de intraperitoneal (IP) verilerek hafıza ve öğrenme üzerine etkileri de araştırılarak, hafıza ve öğrenme üzerine etkili olan nöropeptidlerin ve galanin etkileri değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

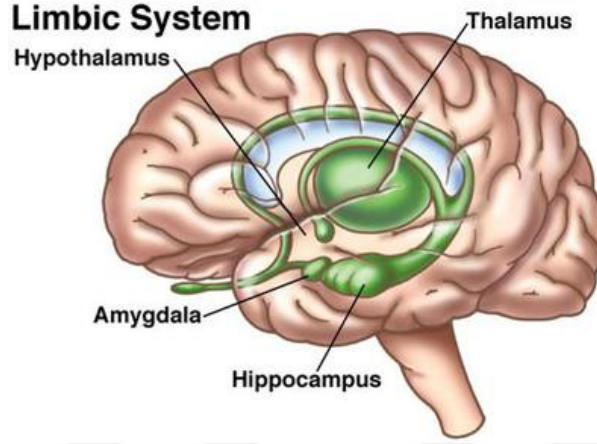
2.1 Öğrenme ve bellek kavramları

Bilinç, çevremizin veya birbirini bir mantık sırası içinde izleyen düşüncelerimizin sürekli farkında olma durumu olarak tanımlanmakta, düşünce ise sinir sistemindeki pek çok bölümün aynı anda uyarılma örüntüsünün bir sonucudur. Öğrenme, davranışını yaşadığı deneyimlere göre değiştirebilme yeteneği bulunan canlılarda bunu gerçekleştirebilmek için bilgi edinme, bellek ise bu bilgiyi koruma ve depolama işlevidir.¹⁰

Öğrenme çok geniş bir kavram olmakla birlikte, görme, işitme, tat, dokunma ve doku duyguları ile algılanan uyarıların beyinde ilişkilendirilme, tekrarlama gibi birden çok beyin işlemi sonucu gerçekleşir. Bu tanıma düşüncelerin bütüncül kuramı adı verilmektedir. Öğrenmenin doğrudan bir ölçümü yapılamamakta ancak ortaya çıkan davranış değişiklikleri ile değerlendirilmektedir. Hafıza ise sadece yeni öğrenilen bilgilerin kaydını alan yer değil, aynı zamanda hafızada sönme, hatırlama ve çalışan hafıza bölümleriyle birlikte bir bütünü anlatır.¹¹

Doğumdan sonra ilk 8 ay boyunca nöronlar arası sinaps oluşumu son derece hızlıdır. 8 Ay sonunda yaklaşık olarak 1000 trilyon sinaps oluşmuştur. Bu sinapsların günlük yaşamdaki ihtiyaçlara ve uyarılara bağlı olarak bir kısmı korunur, ^{kullanılmayanlar} ise zamanla kaybolur. Öğrenme yeteneği 3-10 yaşlar arası maksimum seviyelere ulaşır ve ömür boyu devam eder. Beynin birçok bölümü bilinç, düşünce, hafıza ve öğrenme işlevlerinde görev almaktadır. Bu bölümler arasında olasılıkla en önemli derecede ilgili olanlar, beyin korteksi, talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki retiküler yapının üst bölümüdür. Limbik sistem, talamus ve retiküler yapının haz, hoşnutsuzluk durumu, ağrı ve huzur gibi düşüncenin genel doğasını belirleyen nitelermeleri kazandırdığı, duyuların kaba modaliteleri, bedenin kaba konumlandırılması ve diğer genel özellikleri oluşturduğu düşünülür. Beyin korteksinin özgül alanlarının uyarılması, düşüncenin belirli ve farklı niteliklerini belirler. Bunlar (1) Bedenin yüzeyindeki duyumları ve görme alanındaki nesnelere konumları, (2) Dokuların kendine özgü duyumları (3)

Cisimleri biçimlerinin görsel algılanması (4) Belirli bir anda, bir kişinin farkındalığına katılan diğer özel nitelik ve özelliklerdir.¹⁰



Şekil 2.1. Hafıza ve öğrenmeye katılan beyin bölgelerinin anatomisi

İlkel canlılar ile ilgili deneyler, bellek izlerinin, sinir dizgesinin hemen her düzeyinde oluşabildiğini göstermiştir. Omurilik refleksleri bile, yineleyen omurilik ekinliği sonucunda, az da olsa değişebilmekte ve bu değişimler bellek sürecinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Uzun süre saklanabilen anılar da, beynin aşağı merkezlerindeki sinaptik iletim değişikliklerinin sonucu olarak oluşmaktadır. Ancak zihinsel süreçler ile ilişkilendirdiğimiz anıların çoğunluğu, beyin korteksindeki bellek izlerine dayanmaktadır.^{11,12}

Fizyolojik olarak anılar ve düşünceler beyinde, sinirsel etkinliğin sonucu olan nöronlar arası sinaptik iletideki duyarlılığın değişimi, nöronlar arası salgılanan nörotransmitterlerin yapı ve miktarının değişimi, nöronlardaki dentritik yapılan değişimi ve protein sentezindeki miktarın artışı sayesinde depolanır. Yeni ve kolaylaştırılmış yollara bellek izleri denir. Bu izler önemlidir çünkü bunlar bir kez oluşturulduğunda, düşünen zihin tarafından seçici biçimde etkinleştirilerek, anıların yeniden canlandırılması sağlanır.¹³

Hafızamızdaki her bilgi her zaman eşit düzeyde saklanamaz, kimi hatıraları daha güçlü hatırlayabilir, kimilerini ise çok iyi hatırlayamayız. Hafıza modülasyonlarına ilişkin yapılan çalışmalarda hafızanın gücünün her bölgede ve her durumda aynı olmadığı,

duygusal önemli deneyimlerin hormonal ve beyin sistemlerini aktive ettiği ve hafızada saklanmasına yol açtığı görülmüştür.¹³

Hafıza ve öğrenme, öğrenmeyi etkileyen ilaçların kullanımıyla daha etkin bir biçimde çalışılmaya başlanmıştır. Değişik ilaçların verilmeye başlanmasıyla değişik türlerde motivasyon ve davranışsal durumun hafıza ve öğrenmeyi etkilediği görülmüştür. Fakat buna rağmen bilinç, düşünceler, bellek ve öğrenmeyi tartışırken en büyük sorunumuz, düşünceye ilişkin sinirsel düzenekleri henüz çok iyi bilmiyor olmamız ve belleğin düzeneklerine ilişkin bilginin de çok sınırlı olmasıdır. Beyin korteksinin geniş çapta zedelendiği durumlarda bile, kişi düşünebilmekte, ancak düşüncelerin derinliği ile kendisinin çevresine ilişkin farkındalık derecesi azalmaktadır.¹⁴

2.1.1. Sinaptik Plastisite ve Öğrenme

Öğrenme, edinilen deneyimlerin kalıcı hale gelmesi ve davranışa yansımalarıdır. Öğrenme işlevleri bilginin işlenmesi ve analizini içerir. Bu analiz ve bilginin işlenmesi medial temporal lobda başlar.^{15,16}

Tekrarlayan uyarılar öğrenmeyi sağlarlar. Bir bilginin kalıcı hale gelebilmesi için, beyin korteksinde bu bilgi ile ilişkili nöral engram (sinir ağı) oluşması gerekir. Engram, santral sinir sisteminde bir bilgiyi kodlayan nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların artışı ile ortaya çıkan, uyarı eşiği düşürülmüş nöral yolaktır.^{16,17}

Sinapttaki bir deşarj öyküsü sonucunda sinaptik işlevlerde kısa ve uzun süreli değişiklikler oluşabilir, yani geçmiş deneyime bağlı olarak sinaptik ileti güçlenip zayıflayabilir. Öğrenmenin ve belleğin çeşitlerini ortaya koydukları için bu değişiklikler lokalizasyon açısından presinaptik veya postsinaptik olabilir. Nöronlar arası sinaptik bağlantıların artışı (sinaptik güçlenme) her nörona bağlantı yapan presinaptik uç sayısı ve bunların postsinaptik nöronda oluşturduğu eksitator post sinaptik potansiyellerin (EPSP)'lerin artması demektir. EPSP'lerin sumasyonu ile postsinaptik nöronun uyarılma eşiği düşer (eksitabilite artışı) ve eşik altı uyarılarla bile kolayca aksiyon potansiyeli oluşabilir. Bu mekanizmanın ortaya çıkabilmesi için o bölgeye ait tüm nöronlarda; uyarıyı alacak dentrit, dentritik spina ve reseptörlerin, uyarıyı taşıyan presinaptik akson terminallerinin; sinaptik nörotransmitter veziküllerin sayıca artması gerekir. Bu artış, bu yapılara ait protein sentezi ile gerçekleşir.^{11,12}

Öğrenme nöral sistemde neokortikal beyin bölgeleri (duysal alan, prefrontal korteks, parietal ve motor korteks), medial temporal lob, bazal gangliyonlar ve orta beyin dopaminerjik sisteminin görev aldığı ve birlikte çalıştığı bilinç ve düşünce süreçlerinden oluşan bir işlemdir.^{11,12}

Bellekteki önemli foksiyon, belirli sinaptik bağlantıların gücünde değişiklik oluşturabilmesidir. En basit durumlar hariç bütün bellek biçimlerinde bu değişiklik protein sentezini ve genlerin etkinleştirilmesini içerir. Bu olay kısa süreli çalışan bellekten uzun süreli belleğe geçiş sırasında görülür. Hayvanlarda her eğitim oturumunu izleyen beş dakika içinde anestezi uygulanır, elektro şok verilir, hipotermi yapılır veya protein sentezini bloke eden ilaç, antikor veya oligonükleotidler kullanılırsa uzun süreli öğrenilmiş yanıtların kazanılması önlenir. Bu girişimler eğitim oturumlarından dört saat sonra yapılırsa kazanım düzeyinde herhangi bir etki görülmez. İnsanlarda bu olayın karşılığı, beyin sarsıntısı veya elektroşok tedavisinden hemen önce gerçekleşmiş olaylara ait belleğin kaybıdır. (Retrograd amnezi) Bu amnezide, deney hayvanlarındakinden daha uzun dönemleri (bazen birçok gün) kapsasa da uzak bellekler etkilenmemiş olarak kalır.^{18,15}

Bellek zamansal ayırında kısa, orta ve uzun süreli olarak ayrılmakta olup, kısa süreli belleğin henüz tam olarak kanıtlanmamış olsa da, geçici bir bellek izine ilişkin sinyallerin, yansıyan devre denilen sinaps grubu içindeki sürekli turlarının sonucu olduğu bilinmektedir. Diğer bir öngörü de salgılanan nörotransmitterlerin sıklıkla saniyelerle birkaç dakika arasında etkili olan kolaylaştırma veya inhibisyona neden olmasının kısa süreli belleği oluşturduğu yönündedir.

Belleğin oluşturulması gibi sinir sistemine ait pek çok süreç, başlangıçtaki aracı maddenin uzaklaştırılmasından sonra nöronlarda saniyelerden aylara kadar değişen süreler içerisinde gerçekleşen uzun süreli değişimlerin varlığını gerektirir. İyon kanalları, aracı maddenin uzaklaştırılmasından sonra milisaniyenin bölümleri içinde kapandıkları için bahsedilen postsinaptik nörondaki uzun süreli değişimlerden sorumlu olamazlar. Dolayısıyla uzun süreli belleğin yalnızca sinapslardaki kimyasal değişimlerin değil, genellikle nöronların kalıcı olarak birbirlerine bağlanması gibi gerçek yapısal değişimlerin sonucunda olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte postsinaptik nöronun içinde bulunan ikinci haberci denilen bir kimyasal sistemin aktivasyonunu, bunu takiben

kinazların aktiflenmesi ve nöron çekirdeğindeki DNA yapılarında değişimler ve protein sentezi gereklidir. ^{11,19}

Proteinlerin yapımı bir şekilde engellendiğinde presinaptik nöronda yapısal değişikliklerin ortaya çıkmaması ve kalıcı bellek izleri oluşmaması bu görüşü desteklemektedir. Bu nedenle, gerçek uzun süreli belleğin gelişebilmesi, sinapsların sinirsel sinyalleri iletebilmesi için kendi duyarlılıklarını değiştirecek olan fiziksel yeniden yapılanmalarına bağlıdır. ¹⁹

Plastik değişikliğin bir çeşidi de, uyarıya yanıt olarak artmış postsinaptik potansiyellerin üretilmesi olan posttetanik güçlenmedir. Bu artış 60 saniye kadar sürer ve presinaptik sinirdeki kısa (tetanize edici) bir seri uyarıdan sonra oluşur. Tetanize edici uyarı, presinaptik sinirde Ca^{+2} 'un sitoplazmik Ca^{+2} 'u düşük tutan hücre içi bağlanma bölgelerinin aşılabacağı dereceye kadar birikmesine yol açar. ^{15,20,21,22}

2.2. Öğrenme Şekilleri

Hafıza ve öğrenme modellerinde birçok yöntem vardır. Korku temelli şartlandırma, tanıma, radyal kollu labirent, uzaysal öğrenme, yiyecek temelli modeller gibi pek çok eğitim yöntemi mevcuttur. Bu kadar çok öğrenme metodu pek çok beyin bölgesinin katılımıyla birlikte olmaktadır. Örneğin Pavlov'un deneyindeki şartlandırma yöntemi, buna eşlik eden gen transkripsiyonu ve sinaptik plastisite, hipokampus, striatum, korteks ve amigdala tarafından yönetilmektedir. Hepsinin hafıza ve öğrenme üzerine spesifik görevleri mevcuttur. ²³

Öğrenmenin basit örnekleri Aplysia'da verilebilir. Aplysia tüm vücudunda 10.000 kadar sinir hücresine sahip olmakla birlikte eğer bir noktadan dokunulursa solungaçları kasılabilen bir canlıdır. Bu solungaçlarının zarar görmemesi için yaptığı içgüdüsel bir davranıştır. Bu dokunma sürekli devam ederse solungaçlar kasılmayı durdurur, bunun bir öğrenme olup olmayacağı şüphelidir, ancak dokunma ışık ile birlikte yapılırsa solungaçlar ışığın yansısıyla kasılacaktır. Bu ise bir klasik uyum denilen öğrenme modelidir. Pavlov bu öğrenme modelini köpeklerin yiyecek görünce ürettikleri salya miktarını ölçerken gözlemlemiş ve yiyecek verilmeden önce yiyecek ile ilişkisi olmayan bir uyarı, örneğin ışık ya da zil sesi verildiği takdirde köpekler kendilerini yiyecek beklentisi içine sokan görsel uyarının neredeyse aynı almış oldukları bir deney

geliştirmiştir. Diğer bir ifadeyle ışık veya zil sesi tek başına salya üretimini aynı şekilde tetikler. Bu köpeklerin koşullara uyum sağladığı anlamına gelir.

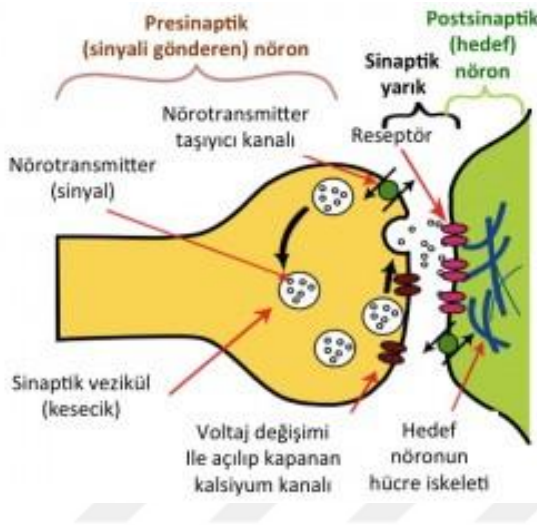
Köpek başlangıçta koşullu uyarıcıya (Conditioned Stimulus-CS) cevap vermez, koşulsuz uyarıcıya (UnConditioned Stimulus-UCS) ise koşulsuz cevap (UnConditioned Response- UCS) verir. Her iki uyarı birlikte tekrarlanarak yapılırsa, köpek UCS ve CS arasında bütünleştirme yapacaktır. Böylelikle köpek yalnız CS uygulandığı zaman koşullu cevap (Conditioned Response- CR) verecektir. Klasik uyum içgüdüsel bir işlem olup, bu işlem sayesinde hayvanların basit anahtar uyarılara olan bağımlılıkları yok edilip, çevrelerinde bulunan asıl önemli nesnelere ve bireyleri tanımaya yönelmeleri sağlanmaktadır. Ancak tüm öğrenme modelleri koşullu ve koşulsuz uyarılarla açıklanamamaktadır. Örneğin bir sıçanın 30 seçenekli bir labirenti öğrenmesi gibi bir davranışın gelişebilmesi için klasik uyum modelinden daha karmaşık modellemelere ihtiyaç vardır. Bu öğrenme modelinde hayvanın davranışlarının sonuçlarını gördükten sonra davranışlarını buna göre yeniden değiştirtirdiği dikkati çekmektedir. Bu öğrenme stratejisine deneme-yanılma yoluyla öğrenme adı verilmektedir. Diğer bir öğrenme modeli olarak gösterilen Deutro- öğrenme modeli ise bazı memeliler ve insanlarda görülmekte olup, organizma önce nasıl öğreneceğini öğrenir sonra daha hızlı ve ileride farklı öğrenme tarzlarını öğrenir^{10,11,12}.

Hafıza ve öğrenmenin en çok çalışıldığı hipokampuste öğrenme sonrası nöronlarda sinaptik değişiklikler gözlenmiş olup, sinaptik plastisitede gözlemlenen değişiklikler üç anahtar başlık altında toplanmıştır. Bunlar sinaptik kararsızlık, sinaptik yeniden yapılanma, sinaptik özelleşmedir. Sinaptik kararsızlık dönemi bir preperasyon aşamasıdır ve bu dönemde adezyon moleküllerinde perisinaptik proteazların aktivasyonuna bağlı olarak örneğin nöronal hücre adezyon proteini (NCAM), amiloid prekürsör protein (APP) de bozulmalar ve ekstrasellüler matrixin yeniden yapılanması gözlenir.

Sinaptik reorganizasyon aşamasında ise, sinaps sayısında, sinaptik şekilde ve sinaptik elementlerde değişiklikler ve sinaptik perforasyonlar gözlemlenmektedir. Rat hipokampuslerinde dentat gyrusta yapılan çalışmalarda eğitim sonrası 6-9 saat aralığında sinaptik yoğunluğun arttığı ve dentritic spina sayısında artışın olduğu gösterilmiştir. Bu eğitim sonrası artışın 24-48 saat aralığında ise normale dönmeye başladığı da gözlemlenmiştir.

Son olarak da sinaptik özelleşme basamağında, ise sinaptik eliminsasyonun mu yoksa stabiliasyonun mu gerçekleşeceğini belirler. LTP ve LTD'nin belirlenmesinde gen transkripsiyon basamağı belirleyici olandır.

Hafızada ise önemli 3 komponent kodlama, depolama ve geri çağırma. STM'nin moleküler basamaklarında enzim fosforilasyonu, defosforilasyonu, iyon kanalları ve reseptör mekanizmalarını görülürken, LTM de ise sinaptik değişiklikler ve özellikle sinaptik büyüme gözlenmektedir. Bu da yeni proteinlerin sentezini gerektirmektedir.



Şekil 2.2. Sinaptik ileti

Çalışmalar sentezlenen proteinlerin yıkımının çok kısa bir sürede gerçekleştiğinden dolayı yaşam boyu öğrenilen bilgilerin saklanması sağlayan moleküler temel ne olduğu konusunda yoğunlaştırılmış ve kısa süreli çevresel uyarı ile yapımı uyarılan moleküler değişikliklerin korunması için gerekli kendi kendini devam ettiren biyokimyasal reaksiyonların neler olduğu ancak son yıllarda anlaşılabilmiştir. Günümüzde hafızanın ömür boyu devam ettirilebilmesinde DNA metilasyonunun önemli bir rolünün olduğu bilinmekte olup, DNA metilasyonunun olduğu bölgelerin hücre bölünse de yeni yavru hücrelere olduğu gibi aktarılabilmekte olduğu gösterilmiştir. ^{19,24,25,26}

Öğrenmenin farklı kaynaklar ve araştırmalara göre pek çok formu bulunmakla birlikte belli başlıklar altında incelenecek olursa öncelikle asosiyatif ve non-asosiyatif olarak 2 ana başlık karşımıza çıkmaktadır.

2.2.1. Non-Assosiyatif Öğrenme:

Non assosiyatif öğrenme şekillerinden en önemli 2 form olarak habitüasyon ve sensitizasyonu görmekteyiz.

2.2.1.1. Alışma (habitüasyon), Non-assosiyatif öğrenme formuna örnek olarak gösterilebilir. Nötral bir uyarının defalarca tekrarlandığı basit bir öğrenme şeklidir. Diğer öğrenme formlarından ayrılan en önemli farkı bilinç farkındalığı olmadan gerçekleşmesidir. Bir uyarı ilk kez uygulandığında o canlı için yenidir ve bir reaksiyonu uyandırır. Bununla birlikte tekrarlanacak olursa bu uyarı giderek daha az elektriksel yanıt oluşturur. En sonunda denek uyarana alışır ve bu uyarıya hiç aldırış etmez. Azalmış hücre içi Ca^{+2} nedeniyle bu, presinaptik uçtan sinir ileticilerin azalmış salınımı başlar. Hücre içi Ca^{+2} 'da azalma Ca^{+2} kanallarının giderek aktivitelerini kaybetmesine bağlıdır. Bu azalma kısa süreli olabileceği gibi, iyi huylu bir uyarıyla tekrar tekrar karşılaşırsa süresi uzayabilir. Habitüasyon assosiyatif olmayan öğrenmenin klasik bir örneğidir. Beynimizin tüm duyularımızdan gelen duysal bilgi bombardımanı altında olduğunu düşünürsek, tüm bu bilgilerin anımsanmaya çalışılması beyin kapasitemizi birkaç dakikada doldurup taşırdı. Beynimizin bu şekilde sinaptik yolları baskılama yeteneği sayesinde sonucu olmayan bilgi baskılanır ve habitüasyon gelişir¹⁵.

Alışkanlık tipi bu öğrenme şeklinde bazal gangliyonların rolleri vardır. Bu konudaki kanıtlar en çok substantia nigra ve striatumdaki dopaminerjik nöronlarda bozukluk olan Parkinson hastalarında çalışılmıştır.^{15,27}

2.2.1.2. Duyarlaşma (sensitizasyon)

Canlının zararlı bir uyarıya bir kez veya defalarca eşleştirildikten sonra, uzun süre güçlü postsinaptik yanıt oluşturmasıyla karakterize durumdur. Bir anlamda habitüasyonun tersidir de denebilir. Örneğin ocak üzerinde çok sıcak olan bir kaba ilk dokunulduğunda elimizi hızla geri çekeriz, daha sonra kap ılık olsa bile kaba ilk değdiğimizde kabın sıcaklığı ile uyumlu olmayacak şekilde elimizi hızla çekeriz. Bu durum sensitizasyonun en tipik örneğini oluşturmakla birlikte, bu öğrenme şekli en basit organizmalardan en karmaşık olanlarına kadar tüm canlılarda mevcuttur¹⁵.

Yapılan çalışmalarda zararlı uyarının presinaptik sinir uçlarında sonlanan serotonerjik sinirlerin deşarjına yol açtığı görülmüştür. Bu yüzden duyarlaşma presinaptik kolaylaşmaya bağlıdır. Duyarlaşma geçici bir yanıtla bağlı olabilir veya ek zararlı uyarın ve başlangıç uyarını çitfleriyle güçlendirilirse kısa süreli veya uzun süreli bellek özellikleri gösterebilir. Duyarlaşmanın kısa süreli uzaması cAMP 'nin daha fazla üretilmesine yol açan adenil siklazdaki Ca 'un aracılık ettiği değişikliğe bağlıdır. Uzun süreli güçlenme protein sentezini ve presinaptik sinirlerin ve bağlantıların gelişmesini içerir.¹⁵

2.2.2. Assosiatif Öğrenme: Bir uyarın ile diğer uyarınlar arasında ilişki kurarak öğrenmedir. Elin sıcakla temas etmesi ve yanmasından sonra, ateşini bir maşla ile tutmayı öğrenmek assosiatif öğrenmeye bir örnektir.

Asosiyatif öğrenmenin klasik örneği koşullu reflekstir. Koşullu refleks, önceden yanıt oluşturmayan veya çok hafif yanıt oluşturan bir uyarına karşı normalde bu yanıtı uyandıran bir diğer uyarınla tekrar tekrar eşleştirilmesiyle kazanılan bir refleks yanıttır. Pavlov'un klasik deneyi en bilinen örneği oluşturur. Canlılar tüm olasılık ve bağlantıları değerlendirip birbirleriyle ilişkisi olan şartlı ve şartsız uyarınları bir araya getirerek öğrenmeyi gerçekleştirirler. Rastgele bir araya gelen uyarınların bir anlamlılık oluşturması şarttır, aksi takdirde öğrenme gerçekleşmez. Çok büyük sayıda somatik, viseral ve diğer sinirsel değişiklikler koşullu refleks yanıtları şeklinde meydana getirilebilir. Viseral yanıtların koşullandırılması sıklıkla biofeedback olarak adlandırılır.^{10,15}

Diğer önemli bir asosiyatif öğrenme ise operan şartlı öğrenmedir. Bu öğrenme biçiminde deneme- yanılma yöntemi de denilmektedir. Klasik şartlanma iki uyarın arasındaki bağlantıyı içerirken, operan şartlanma bir uyarın ile canlının bu uyarına karşı oluşturduğu davranışı içerir. Bu modelde kafes içine konan sıçan, bir ışık karşısında bir düğmeye basarak yiyeceğe ulaşacağını öğrenir. Başlangıçta yiyeceğe nasıl ulaşacağını bilemeyen sıçan, birbirinden farklı davranışlar sergiler ve önünde duran düğmeye rastgele basarken yemeğe ulaşır. Bu davranışlarını birkaç kez tekrarlayıp aynı sonuca ulaşan sıçan, ışık yandığında düğmeye basar ve yiyeceği alır. Farklı görünen klasik ve operan şartlanmada temel kurallar aynıdır. Ödüllendirme ve kaçınma melanizmaları gelişen davranışı belirlemektedir ve her iki şartlanma biçiminde de aynı sinir sistemi mekanizmaları yer alır. Tüm canlılar çevrede olanları ve raslantıları asosiyatif öğrenme ile

farkeder ve öğrenir. Ancak gerçekte şartlı ve şartsız uyaranlar, öğrenme modellerinde olduğu gibi tek başına ve düzenli aralıklarla tekrar etmezler. Canlılar karşı karşıya kaldıkları pek çok uyaran arasında aralarında yaşamını devam ettirmede önemli olan biyolojik olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu uyaranlar arasında bağlantı kurarlar. Bu asosiyatif öğrenme biçimleriyle canlılar birbirleriyle ilişkili ve ilişkisiz olayları ayırt eder ve çevrede olanların nedensel bağlantılarını saptarlar. Hangi uyarıların önemli olduğu, dikkate alınması gerektiği için ya daha önceden sinir sisteminde programlanmış doğru bilgi ya da sonradan öğrenme gerekmektedir. Genetik ve gelişimsel programlama, değişik aşamalarda en basit canlılardan en karmaşık canlı olan insana kadar tüm canlılarda bulunmaktadır.^{10,15}

Öğrenme Modellerine farklı açıdan bakacak olursak, öğrenmenin oluşum şekline göre de farklı gruplara ayrılabilirler.

2.2.3. Yanıt şartlı geri beslemeli öğrenme modeli; Şartlı- yanıtli geri bildirme dayalı bir öğrenme modelidir, örneğin önce hava tahmini yapılarak yağmurlu ya da güneşli olabileceği düşünülür. Önce tahmin sonra geribildirim alınarak eğitim verilir. Tahmin ve deneyim esaslarına dayanır.

Ortabeyinde bulunan dopaminerjik nöronlar geribeslemeye dayalı öğrenme süreçlerini destekler. İmplicit ya da explicit olduğuna bakılmaksızın bazal gangliyonlar geribeslemeli etki-cevap tipi öğrenme modellerinde etkilidir. Bazal gangliyonların geribeslemeye dayalı öğrenmede rol oynadığı fakat gözlemsel öğrenmede etkili olmadığı görülmüş olup, gözleme dayalı öğrenmede medial temporal lobun etkili olduğu görülmüştür.

Parkinson hastalarının da hata- kontrol geri beslemeli öğrenmeleri bozulurken, gözleme dayalı öğrenmelerinin sağlam olması bu görüşü destekler niteliktedir.²⁸

fMRI çalışmalarında da tepki cevap feedback öğrenme ve gözleme dayalı öğrenme çalışmalarına bakıldığında feedback öğrenmede bazal gangliyonların etkili olduğu görülmektedir. Nucleus caudatusun özellikle uyaran-yanıt geri beslemeli öğrenme modelinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hata kontrolünü yöneten feedback mekanizmasında da etkili oldukları bilinmektedir.²⁹

2.2.4. Hızlı geri beslemeli öğrenme modeli,

fMRI çalışmalarına bakıldığında ise genç ve sağlıklı bireylerde hızlı ve gecikmeli feedback öğrenme modellerinde başarılı oldukları tesbit edilmiş olmakla birlikte, hızlı feedback öğrenme modelinde hipokampusun, gecikmeli feedback öğrenme modelinde striatumun görev yaptığı görülmektedir. Bu öğrenme modelinde de dopaminin cortiko-striatal plastisiteyi değiştirerek öğrenmeye katkıda bulunduğunu görmekteyiz.³⁰

Dopamin yaklaşık olarak 100 ms içinde feedback mekanizmasına etki etmektedir. Daha önceki çalışmalarda da feedback temelli öğrenmede etkiye cevap hemen verilmiştir.

Hızlı feedback öğrenme modelinde yanıt ve tepki sonuçları stüdyodan projekte edilmektedir. sağlıklı genç kişilerde yapılan davranışsal öğrenme deneyinde feedback bağımlı öğrenmede feedback hemen olmazsa öğrenmenin bozulduğunu göstermiştir.³¹

Yapılan bir çalışmada öğrenme görevi seçim ve geribildirim arasındaki zaman aralığını işleyerek Parkinson hastası ve kontrol grubuna testi uygulandığında, katılımcılar iki kategoriden birine ait olarak uyarılara kategorize edilmiş ve hava tahmin görevi olduğu gibi, uyarılara ve sonuçları arasındaki ilişki olasılık, ipuçları ve sonuçlar arasındaki ilişki tahmin-ve-deneme yorumlarına dayanarak edinilmiştir. Bu çalışmada, öğrenmenin, iki farklı koşul altında gerçekleştirildiği çalışmalarda, tepkiler hemen geribildirim tarafından takip edilmiş; diğer, geribildirim bir 6 s gecikmeden sonra yanıtları izlemiştir. Hemen geribildirimli öğrenmede sıkıntı olmazken geribildirim 6 s ertelendiğinde Parkinson hastaları öğrenme bozukluğu yaşadığı görülmüştür.³²

2.2.5. Ödül ceza yönetimli öğrenme modeli

D1 ve D2 tip dopamin reseptörlerine etki ederek bazal gangliyonlarda bu tip hafıza ve öğrenme modeli gerçekleşir. Dopamin tedavisi almayan parkinson hastaları negatif feedback mekanizmalarıyla öğrenebilirken, pozitif feedback mekanizmasıyla öğrenme işlevini gerçekleştirememektedirler. Öğrenmedeki feedback dopamine bağımlıdır. Bu parkinsona bağlı, medikal tedaviye bağlı ya da genetik geçişli olabilir.³³

Ödül ceza yönetimli hafıza ve öğrenme modelinde yine ortabeyinde bazal gangliyonlarda öğrenme esnasında dopaminergik aktivitede artış olduğu görülmüştür.

fMRI çalışmalarında da ödül- ceza öğrenmede de striatumda artan aktivite gözlemlenmiştir.^{34,35}

2.2.6. Esnek olmayan etki tepki öğrenme modeli

Kademeli stimuluslarla birlikte alışkanlıklara yol açan unsuru içeren öğrenme modelidir. Alışkanlıklara bağlı öğrenmede striatumda birçok öğrenme modeli etkin rol oynamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda dorsolateral striatum lezyonlarında davranışsal ve alışkanlıklara bağlı öğrenme bozuklukları ortaya çıkmaktadır.³⁶

2.2.7. Korku Temelli Öğrenme Modeli

Bir kedi tarafından yaralanmış ve kaçmış bir sıçan, kediyeye benzer bir hışırtı duyduğunda, kediyeye benzer bir ses duyduğunda ya da kediyeye benzer bir cisim gördüğünde bile kaçır, bu durum korku temelli öğrenme modeline en tipik örnektir.

Bu öğrenme modelinde uyarıların lateral amigdaldan, amigdalanın merkezi nukleuslarına doğru aktığını görülmüş olup, lateral amigdalanın, bazal amigdala ile de doğrudan ve dolaylı olarak ilişki halinde olduğu belirtilmiştir. Merkezi amigdala nukleuslarına olan yol, otonomik ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesini sağlar. Amigdalanın lateral nukleusundaki sinaptik plastisite, korku temelli asosiyatif öğrenme formunu oluşturur. Daha önceki çalışmalar da prelimbik korteksin de korku ile öğrenmede bazal ve merkezi amigdala çekirdekleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir.^{37,38,39}

Lateral amigdala hem koşulsuz uyarıların hem de işitsel uyarıların ulaştığı bölge olup NMDA antagonistleri verildiğinde korku temelli öğrenme hasarları görülmüştür.

2.2. Belleğin Sınıflandırılması

Sıklıkla anılar, önceki düşünce ve deneyimlerimizin olumlu veya olumsuz biçimde yeniden yaşanması olarak düşünülebilir. Beynimiz de tüm duyularımızdan gelen duysal bilgilerin ulaştığı ve depolandığı gerekli cevapların verildiği alandır. Beynimizin sonucu olmayan bilgiyi baskılamak gibi bir yeteneği bulunmaktadır. Bu durum, bu tür bilgilerle ilgili sinaptik yolların baskılanmasının sonucudur ve alışma olarak anılır.

Tersine giren bilgi de ağrı veya haz gibi anlamlı ve önemli bir sonuç doğuyorsa, beyin farklı bir otomatik yetenekle, bu bilgiyi bellek izi olarak güçlendirilir ve depolanır. Bu olumlu bellektir, sinaptik yollardaki iletinin kolaylaştırılmasının sonucudur ve bu sürece de belleğin duyarlılaştırılması denir.

Belleğin sınıflandırılmasına sürelerine göre değerlendirilmesinde, bazı anıların yalnızca birkaç saniye zihinde kalırken, bazılarının saatler, günler, aylar hatta yıllarca sürdüğünü biliyoruz. Bu irdelemeye, belleği üç grupta inceleyen ve en iyi bilinen sınıflandırma; (1) Kısa süreli bellek daha uzun erimli belleğe dönüştürülmedikçe, süresi ancak saniyeler veya en çok dakikalarla ölçülür. (2) Orta süreli bellek günler ile haftalar arasında bir süre boyunca kalır, ancak daha sonra giderek söner, yok olur. (3) Uzun süreli bellek bir kez depolandığında, yıllarca hatta yaşam boyu canlı kalır. Bu genel sınıflandırmalar dışında prefrontal lob ile ilişkili olarak 'işleyen bellek' denilen bir başka bellek türü de mevcuttur. İşleyen bellek zihinsel sorgulama sürecinde kullanılan, ama sorun çözümlendikçe her aşamada sonlandırılan, genellikle kısa erimli bellek niteliğindedir.

11,12

2.3.1. Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek, bir telefon numarasındaki 7 ila 10 adet sayıyı (veya 7 ila 10 adet belirli maddeyi) birkaç saniye ile birkaç dakika arasındaki süre boyunca, fakat kişi sürekli olarak bunları düşündüğü veya sözel olarak yinelediği koşulda, akılda tutabilmek olarak betimlenir.

Bazı çalışmalarda kısa süreli belleğin geçici bir bellek izine ilişkin sinyallerin yansıyan devre denilen sinaps grubu içindeki sürekli turlarının sonucu olarak oluşabileceğini öne sürülmüştür. Bu kuram henüz doğrulanmamış olsa da kısa süreli bellek için bir başka açıklama da presinaptik kolaylaştırma veya engellemedir. Bu etkiler, presinaptik nöronun sonlanması, henüz postsinaptik nöron ile sinaps gerçekleşmeden önce, kendisinin üzerinde sonlanan bir başka presinaptik sonlanmadaki etkinliklerle oluşur. Bu sinapslarda salgılanan nörotransmitterler, sıklıkla saniyelerle birkaç dakika arasında etkili olan kolaylaştırmaya veya inhibisyona neden olur. Bu tür devreler kısa süreli belleği oluşturur.

2.3.2. Orta Süreli Bellek

Bu tür belleğin süresi, dakikalardadır; hatta haftalarla bile ölçülebilir. Daha kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirilmedikçe, bu anılar giderek söner ve yok olur. Kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirildiklerinde ise, uzun süreli bellek olarak sınıflandırılır. İlkel hayvanlardaki deneyler, orta süreli bu tür anıların, presinaptik sonlanma veya postsinaptik zardaki, birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar kalıcı olabilen kimyasal veya fiziksel değişikliklerden kaynaklandığını göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda bir salyangoz türü olan *Aplysia* da 3 haftaya kadar sürebilen belleğin oluştuğu düzeneğe göre iki şekilde sinaptik sonlanma belirlenmiştir. Bunlardan birisi olan duysal sonlanma, bir duysal girdi nöronuna aittir ve uyarılacak nöron üzerinde sonlanmaktadır. Kolaylaştırıcı sonlanma denilen diğeri ise presinaptiktir ve duysal sonlanma ile sinaps yapmaktadır. Kolaylaştırıcı sonlanma uyarılmaksızın, duysal sonlanma yinelenerek uyarılırsa, önce çok güçlü bir sinyal iletimi gerçekleşir. Ancak, aynı şiddetteki uyarılma yinelenirken, sinyal iletiminin şiddeti giderek azalır ve sonunda ileti durur. Bu gerçekliğe alışma denir. Bu yinelenen ve artık anlam ve önemi kalmamış olaylara karşı, sinirsel devrenin yanıt vermediği, yani duyarsızlık geliştiği olumsuz bellektir.¹¹ Tersine, eğer duysal sonlanma uyarılırken, kolaylaştırıcı sonlanma da ağırlı bir uyarın ile uyarılırsa, postsinaptik nörondaki etki giderek zayıflayacak yerde, sinaptik geçiş daha kolaylaşır, daha güçlü ve daha hızlı hale gelir. Bu nitelikteki etki, dakikalar, saatler, günler ölçüsünde veya daha şiddetli uyarınlara dayalı yoğun bir eğitim ile artık yeniden kolaylaştırıcı uyarın gerektirmeden 3 hafta boyunca kalıcı olur. Yani, duysal sonlanma aracılığı ile ağırlı uyarın, bellek yolağında iletiyi günler veya haftalar boyunca kolaylaştırmaktadır. Alışma oluştuğunda bile, bu yolağın yalnızca birkaç ağırlı uyarın ile yeniden kolaylaştırılmış bir yolağa dönüştürülebilmesi özellikle ilginçtir.¹¹

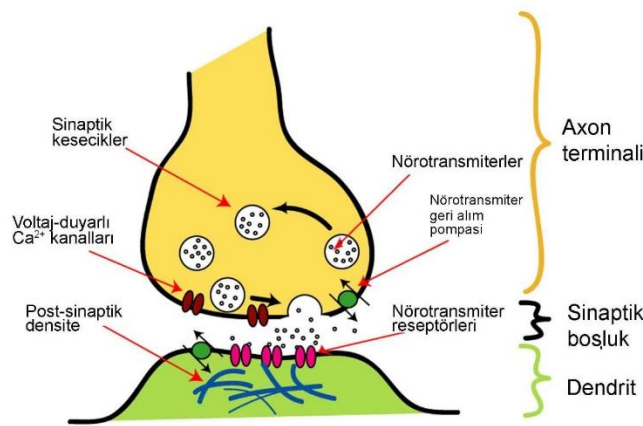
Orta Süreli Belleğin Moleküler Mekanizması

Alışmanın Mekanizması: Duysal sonlanmadaki alışma etkisi, moleküler düzeyde kalsiyum kanallarının giderek artan bir oranda kapanması sürecine bağlıdır. Yine de duysal sonlanmaya çok küçük miktarda sinirsel iletili serbestlenmesi olabilmektedir. Presinaptik sonlanmadan nörotransmitterlerin serbestlenmesi temel olarak buraya giren kalsiyum yoğunluğuna bağlıdır.

Kolaylaştırma Mekanizması:

- Kolaylaştırıcı sonlanmanın duysal sonlanma ile aynı zamanda uyarılması, bu sonlanmadan duysal sonlanma yüzeyine serotonin salgılanır.
- Serotonin, duysal sonlanmadaki serotonin reseptörlerine bağlanır, bu reseptörler, zarın iç yüzeyindeki adenilat siklaz enzimini etkinleştirir, sonuçta duysal presinaptik sonlanma içinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşur.
- cAMP, bir protein kinazı etkinleştirir. Bu protein kinaz da, duysal sonlanma zarındaki potasyum kanalının bir bölümünü oluşturan bir proteini fosforiller. Bunun sonucunda, potasyum kanalının geçirgenliği engellenmiş olur ve duysal sonlanmada depolarizasyon oluşur. Bu durum, dakikalar ve haftalar arasında etkisini sürdürür.
- Potasyumun hücre dışına çıkamaması sonucu, sinaptik sonlanmada çok uzamış bir aksiyon potansiyeli oluşur, çünkü aksiyon potansiyelinden sonra hızla polarize duruma dönebilmek için potasyum iyonlarının sonlanmadan dışarıya çıkması gerekmektedir.
- Aksiyon potansiyeli uzadıkça, sonlanmadaki kalsiyum kanal etkinliği de uzar ve böylece duysal sonlanmaya çok büyük miktarlarda kalsiyum girmesi sağlanır. Buna bağlı olarak da, salgılanan sinaptik nörotransmitter miktarı artar ve postsinaptik etki de belirgin derecede kolaylaşmış ve güçlenmiş olur.

11



Şekil 2.3. Sinaptik iletide nörotransmitter salınımı

Böylece çok dolaylı bir biçimde duysal sonlanma ve kolaylaştırıcı sonlanmanın aynı zamanda uyarılması ile güçlü bir ortak etki elde edilir. Böylece duysal sonlanma uyarılmaya karşı duyarlılaşır ve sonuçta bellek izi yaratılmış olur. Apyslia üzerinde

yapılan çalışmalarda ayrı kaynaklardan doğup, tek bir nöron üzerinde etkili olan uyarıların, uygun koşullarda, bu kez presinaptik sonlanma yerine, postsinaptik nöron zarının özelliklerinde uzun süreli değişiklikler oluşturabildiğini göstermiştir. Her iki durumda da, sonuçta aynı temel bellek etkileri ortaya çıkmaktadır.⁴⁰

2.3.4. Uzun Süreli Bellek

Uzamiş tipteki orta süreli bellek ile gerçek uzun süreli bellek arasında belirgin bir ayrım yoktur. Fark göreceli ve derece bağlamındadır. Ancak, uzun süreli belleğin, yalnızca sinapslardaki kimyasal değişikliklerin değil, genellikle gerçek yapısal değişikliklerin sonucunda olduğu ve bu öğelerin sinyal iletimini güçlendirdiği veya baskıladığı düşünülür.

Yapılan hayvan çalışmalarında uzun süreli bellek gelişimi sürecinde sinapsların çoğunda çok çeşitli fiziksel ve yapısal değişiklikler olduğunu göstermiştir. Protein transkripsiyonunu uyaran DNA etkisini engelleyen ilaçlarla çalışıldığında presinaptik nöronda yapısal değişiklikler ortaya çıkmamakta ve kalıcı bellek izi oluşmamaktadır. Bu nedenle, gerçek uzun süreli belleğin gelişebilmesi, sinapsların sinirsel sinyalleri iletebilmek için kendi duyarlılıklarını bir biçimde değiştirecek olan fiziksel yeniden yapılanmalarına bağlıdır.^{41,42,43}

En önemli fiziksel değişiklikler:

*Nörotransmitter salgısını artırmak üzere vezikül sertbestlenme bölgelerinin artması

*Serbestlenen nörotransmitter vezikül sayısının artması

* Presinaptik sonlanma sayısının artması

* Dendrit dikenlerinin yapısında, daha güçlü sinyal iletimini sağlayacak yapısal değişikliklerin oluşması

*Nöron sayıları ve bunların bağlantı özellikleri, öğrenme sırasında önemli derecede değişmesi şeklindedir.¹¹

Sonuçta gerçek uzun süreli bellek izlerinin oluşması sırasında; sinapslarda sinyal iletimi kapasitesini artırmak üzere, yapısal kapasite de birkaç farklı biçimde gelişmektedir.

Yaşamın ilk haftaları, ayları hatta belki ilk yılında beynin, birçok bölümünü çok büyük sayılarda nöron oluşturur. Bu nöronlar da aralarında bağlantı kurmak üzere, birbirlerine çok büyük sayıda aksonlar uzatır. Eğer bu yeni aksonlar, diğer nöronlar, kas hücreleri

ve bez hücreleri ile uygun bağlantılar oluşturamazlarsa, birkaç hafta içinde yok olurlar. Yani, sinirsel bağlantıların sayısı, uyarılmış hücrelerden retrograd olarak serbestlenen özgül sinir büyüme faktörleri tarafından belirlenir. Dahası, bağlantıları yok veya yetersizse, aksonların ait olduğu nöron bile zaman içinde yok olur.

Bu nedenle doğumdan az süre sonra 'ya işlet ya da kaybet' ilkesi egemen olur ve insan sinir sisteminin ilgili bölümlerindeki son ve kalıcı nöron sayısı ile bunlar arasındaki bağlantıların nitelik ve niceliklerini belirlerler. Bu bir tip öğrenmedir. Örneğin eğer yeni doğan bir hayvanın bir gözü doğumdan sonra haftalarca kapalı kalırsa, beynin görsel korteksindeki bu gözden gelen liflerle ve sinyallerle ilişkili olan nöronlar dejenere olur ve bu göz yaşam boyunca göremez olur. Yakın zamana dek, erişkin insan ve hayvanlarda, bellek devrelerindeki nöron sayılarındaki değişiklikler yoluyla çok az 'öğrenme'nin gerçekleşebildiği düşünülmekteydi ancak son yıllardaki araştırma sonuçları, erişkinlerin bile aynı mekanizmaları, belli sınırlamalarla kullanabildiğini göstermiştir.

Kısa süreli belleğin haftalar veya yıllar sonra anımsanabilmek üzere uzun süreli belleğe dönüştürülebilmesi için pekiştirilmesi gerekir. Kısa süreli bellek eğer yinelenerek etkinleştirilirse uzun süreli bellekten sorumlu sinapslarda kimyasal, fiziksel ve anatomik değişikliklere yol açacaktır. Bu süreç en düşük düzeyde pekiştirme için 5 ile 10 dakika, güçlü pekiştirme için ise 1 saat ve üzerinde süre gerektirmektedir. Örneğin, eğer beyinde güçlü bir duysal izlenim yaratıldı ancak sonraki ilk dakikalar içinde, elektriksel uyarı ile konvülziyon oluşturuldu ise bu duysal deneyim anımsanmayacaktır. Bunun gibi, beyin sarsıntısı, birden uygulanan derin anestezi veya beynin dinamik işlevini geçici olarak engelleyen herhangi bir etki, bu pekiştirme sürecini engelleyebilir.^{44,45}

Hipokampusta uzun süreli hafızada erken ve geç dönemli aktivasyonlar mevcuttur. Erken dönemde 1-3 saat arasında herhangi bir protein sentezi görülmez. 4 saat ve daha sonrasında, 24 saate kadar PKA tarafından aktive edilen protein sentezi görülmektedir. Değişiklikler hem presinaptik hem de postsinaptik uçlarda gerçekleşir.

Yinelenme, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesini güçlendirir. Araştırmalar, aynı bilginin zihinde çok kez peşpeşe yinelenmesi ile kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşümünün ve dolayısıyla pekiştirme sürecinin de hızlandığını ve güçlendiğini göstermiştir. Beyin, doğal bir eğilimle, yeni karşılaştığı bilgiyi, özellikle de

kendi dikkatini çeken bilgiyi içselleştirir ve yineler. Bu nedenle bir süre sonra duysal deneyimlerin önemli özellikleri, bellek depolarında giderek artan derecede daha yerleşik ve kalıcı biçime dönüşürler. Bu durum kişinin yüzeysel olarak öğrendiği çok miktardaki bilgiye göre, derinlemesine çalıştığı az miktardaki bilgiyi çok daha iyi anımsayabilmesini açıklar. Yine bu durum uyanıklık düzeyi yüksek bir kişinin, zihni yorgun olana göre bellek pekiştirme sürecinin çok daha etkili olmasını da açıklar.

Pekiştirme sırasında yeni anılar şifrelenir. Pekiştirme sürecinin en önemli özelliklerinden biri, yeni anıların farklı bilgi sınıfları içinde şifrelenmesidir. Bu süreç sırasında bellek depolarındaki bilgiler seçilip çekilir ve bunlar yeni bilginin işlenmesi için kullanılır. Yeni olanlar ile öncekiler benzerlik ve ayrılık bağlamında karşılaştırılır. Depolama sürecinin bir yönü de, işlenmemiş yeni bilgiyi depolamak yerine, yakalanan bu benzerlik ve ayrılıkların bilgisini saklamaktır. Yani, bu pekiştirme sırasında yeni anılar, beyinde rastgele depolanmak yerine, aynı tipteki diğer ve önceki anılarla doğrudan ilgilerine göre depolanır. Bu daha ileri bir tarihte kişinin, istediği bilgiye ulaşmak üzere, bellek deposunu arayabilmesi için de gereklidir.

Hafıza ve beynin diğer fonksiyonları arasındaki ilişkiye de bakacak olursak hafıza ve öğrenme ile ilgili yapılan lezyon çalışmalarında, kısa dönem hafıza bozukluklarına sahip olan hastalarda diğer beyin fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk olmadığı görülmüştür. Kelime ve anlamlarında herhangi bir kayıp görülmemiştir. Temporal lob lezyonlarında ortaya çıkan kısa dönemli hafıza bozukluklarında ortaya çıkan biliş kaybı bozukluklarını diğerlerinden ayırmak gerekir. Lezyonlarla yapılan çalışmalarda bazı faktörler üzerine çalışılmış ve algının, kısa dönem hafıza kaybının ve uzun dönem hafıza kaybının beynin farklı bölgelerine ait olduğu gösterilmiştir.⁴⁶

Öğrenmeden sonraki periyotta hafıza ve depo işlemleri medial temporal lobtan bağımsızlaşır ve bilginin organizasyonu neokorteks tarafından yapılır. Temporal lob lezyonları öğrenme tamamlandıktan sonra gerçekleşirse hafıza kaybı yaşanmaz. Geçmişteki hafıza kayıtları korunurken, son dönemdeki hafıza kayıtları kaybolur.

Maymunlarda yapılan bir çalışmada periferik, parahipokampal kortekslerin birlikte lezyon yapıldığında hem görsel hem de dokunsal hafıza kayıpları olduğu görülmüştür. Parahipokampal lezyon yapılan maymunlarda ise görsel hafıza kayıpları daha fazla olmuştur.⁴⁷

Belleğin sınıflandırılmasına süreden bağımsız oluşumlarına göre farklı bir yaklaşımla bakacak olursak, eksplisit (açık) ve implisit (örtülü) bellek olarak iki tipe ayrılır. Eksplisit veya diğer adıyla deklaratif bellek bilinç ile birlikte ve hipokampus ve beyin medial temporal lobların diğer bölümlerinde korunmaya bağlıdır. İmplicit veya deklaratif olmayan bellek uyanıklığı içermez ve korunmasında genellikle hipokampusteki süreçler rol almaz.

Eksplisit bellek olaylara dair epizodik bellek ve sözcükler, kurallar ve dil gibi gerçeklere dair semantik bellek olarak alt gruplara bölünür. Bisiklet sürme gibi etkinlikler için başlangıçta gerekli olan eksplisit bellekler, eylem bir kez tam olarak öğrenilince implisit belleğe geçer. Declarative bellek bildirim belleği olarak çevirisi yapıldığında hatırlama ve tanımaya bağlı bellek çeşidini gösterir. Yani gerçekler ve hafıza ile ilgili bilgi depo alanlarını ifade eder. Bu durum hızlı öğrenme, deneme-öğrenme, eşleştirerek öğrenmeyi kapsar.

Deklarative bellek yer ve zaman olayları ve arasındaki bağlantıları algılamak ve yeni değişiklikleri ve farkları tesbit etmek üzere uzmanlaşmıştır. Deklarative bellek esnek ve birden çok cevap sistemine uygun olmasıyla non declarative bellekten ayrılır.⁴⁸

Bazal gangliyonlar daha çok motor olmayan, uyaran tepki stimuluslu artan öğrenme modelleri içinde görev almaktadır. Hayvanlarda yapılan lezyon çalışmalarında da artan uyaran tepki yolu öğrenme modelinde bazal gangliyonların etkili olduğunu göstermektedir.

İmplicit bellek dörde ayrılır.

- 1-** İşlemsel bellek bir kez kazanıldığında bilinçsiz ve otomatik hale gelen becerileri ve alışkanlıkları içerir. Striatum tarafından kontrol edilir.
- 2-** Hazırlama, önceki karşılaşmayla kelimelerin ve cisimlerin tanınmasının kolaylaşmasıdır. Bir kelimenin hatırlanmasının kolaylaşmasına bir örnek ilk birkaç harfinin verilmesidir. Neokorteks tarafından modüle edilir.
- 3-** Asosiyatif olmayan öğrenme şekli, tek bir uyaran hakkında öğrenmedir. Refleks yollar tarafından gerçekleştirilir.

4- Asosiyatif öğrenemede bir uyarının diğerleriyle ilişkisi öğrenilir. Asosiyatif öğrenemede duygusal yanıtlar amigdala, kaslara ait duyularda öğrenme serebellum tarafından modüle edilir.^{12,49}

Medial temporal loba bağlı hafıza defektlerinde sadece bir çeşit hafıza kaybı görülmektedir. Bellek kayıplarında sadece temporal loba bağlı değil multidisipliner sistemler etkili olmaktadır. Beceriye bağlı bellek nondeclerative bellek olarak tanımlanmıştır. Declerative bellek bildirim belleği olarak çevirisi yapıldığında hatırlama ve tanımaya bağlı bellek çeşidini gösterir. Yani gerçekler ve hafıza ile ilgili bilgi depo alanlarını ifade eder. Bu durum hızlı öğrenme, deneme-öğrenme, eşleştirerek öğrenmeyi kapsar.

Deklerative bellek yer ve zaman olayları ve arasındaki bağlantıları algılamak ve yeni değişiklikleri ve farkları tesbit etmek üzere uzmanlaşmıştır. Deklerative bellek esnek ve birden çok cevap sistemine uygun olmasıyla non declerative bellekten ayrılır.⁵⁰

Non declerative bellek farklı bölgelerin heterojen karışımı anlamına gelmektedir. Bunun içinde iskelet kaslarının koşullanmaları ve beyincik vardır.⁵¹ Nondeclerative bellekte duygusal öğrenme amigdala üzerindedir.⁵² Neoastriatuma bağlı alışkanlık belleği non declerative bellek içindedir.⁵³

Non declerative hafızada yaşanan olaylar ve deneyimler tercih, yargı ve yatkınlılara yol açabilir ve bu durum herhangi bir bilinçli bellek gerektirmez. Deneyimlerin sonucuna göre performans değişebilir. Hafıza ve öğrenme tek bir sistem ya da bölge içinde değil multisistem olarak değerlendirilmelidir. Medial temporal lob declerative hafızadan sorumlu olmakla birlikte declerative bellek bozukluğunun yaşandığı amnezik hastalarda alışkanlık ve becerilerde herhangi bir değişim olmaz. Hasta öğrenmeye açıktır.^{54,55,56}

Hipokampus decleratif hafıza fonksiyonu için gerekli ve önemlidir. Decleratif öğrenme süreçleri biz, geçmiş olaylar, yerler, deneyimleri içeren bir süreçtir. Hipokampus sadece öğrenme ve hafıza üzerine etkili olmayıp davranışlar üzerine de etkilidir⁵⁷.

İmplicit beğenin aksine bilinçli bellek modelinde geçmişin hatırlanması medial temporal lob ve hipokampusun fonksiyonlarını içeren karmaşık bir modeli içerir. Yapılan çalışmalarla duysal modalitenin birçok farklı duysal nörondan gelen uyarılarla (ses, dokunma, ağrı) oluşturulduğu görülmüş ve mekansal hafızanın da birçok duysal alandan

gelen bilgilere bağı olduğu keşfedilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde de mekansal alandan belirli bir alana giren hayvanda mekan hücreleri olarak adlandırılan hücrelerin ateşlendiği belirlenmiştir. Hipokampusta de hayvanın gezinmek için kullandığı dış ortamın bilişsel bir haritası bulunduğu keşfedilmiştir.^{58,59}

Declaratif ve non deklaratif hafıza değişik davranışsal ve hücresele düzenlemeler içermektedir. Bilinçli ve bilişsiz olmaları dışında beynin değişik bölümlerinde faaliyet göstermeleriyle de birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Kısa süreli hafızada daha önceden var olan proteinler kovalent modifikasyonları ile değişirken, sinaptik etkileşimin de gücü artırılmaktadır. Buna karşın uzun süreli hafızada yeni proteinlerin sentezlenmesi ve yeni sinapsların gelişimini görmekteyiz. Bununla birlikte, kısa ve uzun dönemli hafızada sinyal yolunda PKA, MAP, CREB-1, CREB-2 gibi aynı kinaz ve araçlar kullanılır⁶⁰

Alışkanlık, non-declarative öğrenme formunun en güzel örneğidir. Deklarative öğrenmenin tam tersi olup implisit (kademeli) tir ve bilinç farkındalığı olmadan gerçekleşir. Alışkanlık tipi bu öğrenme şekli bazal gangliyonlara bağlıdır. Bu konudaki kanıtlar en çok substantiya nigra ve striatumdaki dopaminerjik nöronlarda bozukluk olan Parkinson hastalarında çalışılmıştır.⁶¹

2.3. BELLEK OLUŞUMUNDA ETKİLİ MEKANİZMALAR

2.4.1. Uzun süreli güçlenme (LTP):

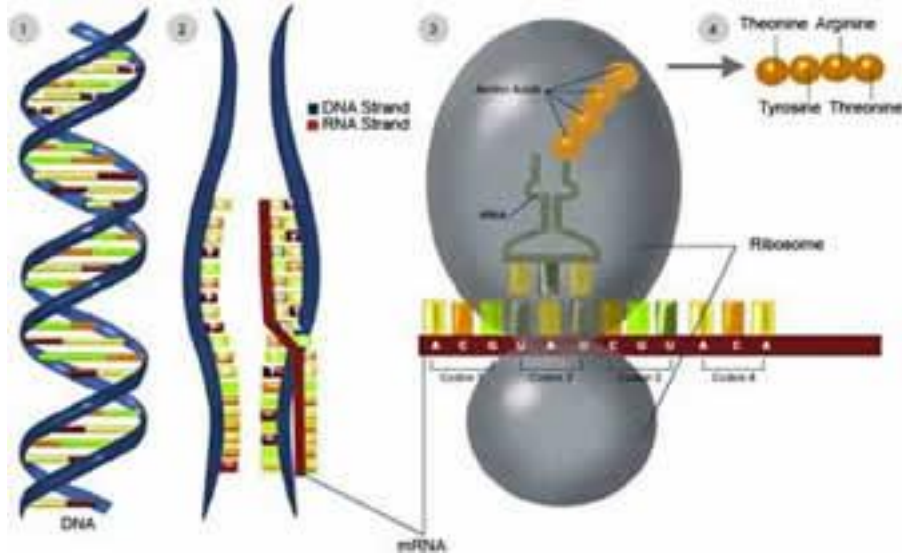
Long term potensiyelizasyon hafıza ve öğrenme prosesi içerisindeki sinaptik plastisite modelidir. Presinaptik sinirin hızla tekrarlanan kısa bir uyarı döneminden sonra, presinaptik uyarıya postsinaptik potansiyel yanıtın hızla gelişen kalıcı güçlenmesidir. LTP 1 saatten fazla süren sinaptik etkinliğin yüksek frekanslı olarak uyarılmasıdır. Posttetanik güçlenmeye benzer, fakat çok daha uzun sürelidir ve günlerce devam edebilir. Posttetanik güçlenmeden farklı olarak, presinaptik sinirden çok, postsinaptik sinirde hücre içi Ca artışıyla başlatılır. Sinir sisteminin çoğu kısmında oluşmasına rağmen en detaylı şekilde hipokampusta incelenmiştir. Hipokampusta iki biçimi vardır. Presinaptik olan ve N metil D aspartat (NMDA) reseptörlerinden bağımsız yosunsu lif LTP'si ve postsinaptik olan NMDA'ya bağımlı Schafer kollateral LTP'sidir. Yosunsu lif LTP'nin temeli cAMP ve hiperpolarizasyonun aktive ettiği bir katyon kanalını

içeriyor gözükse de net değildir. Sinir sisteminin diğer kısımları bu kadar iyi araştırılmamıştır, fakat amigdaladaki GABA'erjik sinirlerde NMDA'dan bağımsız LTP'nin üretilebiliyor olması ilginçtir.⁶²

LTP, selluler ve moleküler mekanizması bakımından kolaylıkla hafıza ve öğrenmenin araştırılabileceği mekanizmadır. Çok fazla molekül ve değişik mekanizmaları içermesi bakımından spatial öğrenme için önemlidir.⁶³

Uzun süreli hafızayı kısa süreliden ayıran en önemli faktör, yeni sinaptik yolların gelişimidir. Sinaptik değişiklikler sadece duysal nöronlar arası etkileşimde olmayıp bunun yanısıra internöronlar ve motor nöronlarda da olmaktadır. Hem sensitizasyonda hem de habitüasyonda bu değişiklikler olmaktadır. Yapılan çalışmalarda , habitüasyon tip öğrenmede presinaptik terminallerde motor nöron ve internöronlarla olan sinaps sayısı, kontrol gruplarındaki presinaptik terminal ve motor nöronlar arası sinaptik bağlantılardan %35 daha az olduğu, buna karşın uzun süreli hafızada sensitizasyon gelişen durumlarda duysal nöronlardaki presinaptik terminal sayısı 2 kattan fazla arttığı göstermiştir. Öğrenmedeki sinaptik gelişim, sadece duysal nöronlarla sınırlı değildir ayrıca postsinaptik nöronlardaki dendritler de büyümekte ve ek duysal uyarıları karşılamak için yeniden şekillenmektedir. Uzun süreli hafıza sinaptik etkileşimin son halini yansıtmaktadır. Değişik form ve değişik periyotlarda öğrenme modelleri sinaptik değişimleri dakikalardan haftalara, aylara kadar uzatabilmektedir.⁶⁴

LTP gelişiminde en önemli aşama, nukleustaki gen sentezidir. Bu dönemde ilk basamak immediate early genes (IGFs) adı verilen proteinlerin sentezi ile bu mekanizmanın hücrel kaskadı ile başlar. Mevcut proteinlerdeki modifikasyonlar kısa dönem hafızada karşımıza çıkıyorken, transkripsiyon faktörlerinin aktive olması ile uzun dönem hafıza gelişir.



Şekil 2.4. LTP gelişiminde DNA'ya aktarım

Nukleusta gerçekleşen olaylara, nöronların ateşlenmesinden itibaren bakılacak olursa, nörotransmitterin postsinaptik reseptöre bağlanmasıyla, ya da aksiyon potansiyelinin postsinaptik nöronu ateşlemesiyle ekstrasellüler Ca akımının başladığı ve sinyal transdüksiyon kaskadının aktiflendiği görülür. Bu kaskatta sekonder mesajcılar, protein kinazlar bulunmaktadır ki bazı kinazlar nukleusta protein sentezini düzenlerler. Bu kinazlara örnek olarak protein kinaz A, kalsiyum kalmodulin dependent kinaz, mitojen activated kinaz verilebilir. Bu aktive olmuş kinazlar da nukleusta CREB ve SRF (serum response factor) gibi transkripsiyon faktörlerine bağlanırlar. Bu transkripsiyon faktörleri de IEGs in promotor bölgelerine (CREB, CREye bağlanır, SRF de SRE'ye bağlanır) bağlanarak transkripsiyonu aktive eder.

IEGs bölgelerinin beyinde klonlanmasıyla yapılan çalışmalarda, farklı birçok transkripsiyon faktörleriyle aktiflenebildiği gösterilmiş olup, IEGs efektör bölgelerinde Homer, Arc 1A, tissue plaminojen aktivatör (TPA), Narp (neural activity-regulated pentraxin) ve BDNF nin varlığı gösterilmiştir.

IEGs bölgesinin birçok hücresel fonksiyonda rol aldığı gösterilmiş olup, hücresel büyümede görevli (BDNF, Narp) intrellüler sinyal artışında görevli (RheB, RGS-2, Homer 1a) ,sinaptik modifikasyonlar ve yapısal değişimlerde görevli (Arc, Homer 1a, BDNF), metabolizmada görevli (COX-2) ve sinaptik hemeostazda görevli (Ach, Homer 1a) gibi aktivatörler bu bölgede tanımlanmıştır ⁶⁵ .

DNA'nın kromatin içerisinde histon proteinleri aracılığıyla nükleozomlara sarıldığı ve helezonlar oluşturarak paketlenildiği, hatta kromozomlarda bu organizasyonun çok daha ileri düzeylere ulaştığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Ancak DNA'yı sarmalayan bu histon proteinlerinin hangi genin çalışacağını, hangi genin çalışmayacağını belirlediği son yıllarda öğrenilen bilgilerdir. Yani histonlar da kodlama sisteminin birer parçasıdır.

Beş çeşit histon proteini bulunmaktadır. Bunlar histon 1 (H1), histon 2A (H2A), histon 2B (H2B), histon 3 (H3) ve histon 4 (H4) dir. Histon proteinleri ve DNA'nın bir araya gelmesiyle nükleozom oluşur. Böylece DNA 10 kata kadar sıkı bir şekilde paketlenir. Gen ifadesini düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin DNA'daki ifade edilecek genin promotor bölgesine erişip erişemeyeceği nükleozomun sıklığı aracılığıyla belirlenir.

Ayrıca hipokampusun farklı hafıza formlarına ait yüksek sinaptik plastisite kapasitesine de sahip olduğu da görülmüştür. Kısa süreli ve yüksek frekanslı aksiyon potansiyellerinin farklı hipokampal yollar izledikleri görülmüş olup, LTP'nin de birkaç formu olduğu saptanmıştır. Perforant ve Schaffer kollateral yolları LTP'de assosiyatif öğrenme için izlenirken, Mossy liflerindeki yollarda nonassosiyatif yollar izlenmektedir.⁶⁶

Yine Shaffer kollateral liflerinde LTP için postsinaptik hücrelerde Ca akımı da gereklidir. Ca direk veya indirek olarak 3 farklı protein kinazı aktive eder. Bunlardan biri, Kalsiyum/ kalmodulin kinaz II, bir diğeri protein kinaz C ve üçüncü de tirozin kinaz'dır.^{67,68}

LTP için önemli sorulardan bir tanesi Schaffer kollaterallerinde presinaptik mi yoksa postsinaptik mi ekspresyon olduğudur. Yapılan çalışmalarda Schaffer kollaterallerinde AMPA tip reseptörlerde selektif artışın yanında az bir miktarda da NMDA tipi reseptör artışının görülüyor olması LTP'yi başlatan ve devam ettiren olayların postsinaptik olduğunu düşündürmüştür.⁶⁹

2.4.2. Uzun Süreli Baskılanma (LTD):

Önce hipokampusta dikkati çekmiş, ancak daha sonra beynin tamamında LTP'nin olduğu liflerde bulunduğu gösterilmiştir. LTD, LTP'nin tersidir. Çoğu açıdan LTP'ye benzemekle birlikte, sinaptik gücün azalmasıyla karakterizedir. Presinaptik sinirlerin

yavaş uyarılmasıyla meydana gelmektedir. Presinaptik sinirlerin yavaş uyarılmasıyla oluşur ve LTP'de oluşan daha küçük bir hücre içi Ca artışıyla birliktedir. Serebellumda LTD'nin oluşumu alfa amino 3 hidroksi metilizoksazol 4 propionik asit (AMPA) reseptörlerinin GluR2 alt ünitesinin fosforilasyonunu gerektirir. LTD'nin beyincikte öğrenmenin olduğu mekanizmalarda görev alıyor olabildiği düşünülmektedir.⁷⁰

Dopamin, sinaptik güçlenme ve striatumdaki LTP ve LTD için mutlaka gereklidir ve kortikal inputlar striatal hücrelerin dentritleriyle, ortabeyin dopaminerjik nöronlardan gelen güçlü inputlarla birleşirler. Bu önemli anatomik komşuluk ve kortikal input geçişi striatumun hızlı, ödül mekanizmalı, supervised öğrenme modellerinde etkin olduğunu göstermektedir⁷¹.

2.4.3. Hızlı Subkortikal Plastisite ve Yavaş Kortikal Plastisite Arası Etkileşimler

Hızlı sinaptik Plastisite, sinaptik ağırlıklardaki büyük etkileşimleri gösterir. Nöral networktaki, hızlı bir şekilde ilgili faaliyetlerin toplanmasını içerir. Hızlı öğrenme modelidir. Yavaş plastisite (küçük değişimler) daha geniş network ağına yayılır. Kademeli değişimlere bağlıdır. Long term hafızanın hipokampusteki hızlı plastisite sonucu olduğu, daha sonra anıların ayrıntılandırıldığı ve diğerleriyle bağlantılar kurulduğu yavaş plastisite oluşmaktadır.^{72,73}

Motor öğrenmede de serebellum ve korteks arası benzer etkileşim mevcuttur. Hızlı plastisitenin bazal gangliyonlarla ve yavaş plastisitenin de kortekste olduğu düşünülmektedir.⁷⁴

Hızlı ve yavaş plastisite farklı dopaminerjik sinyallere bağımlıdır. Korteks ve bazal gangliyonlar orta beyin dopaminerjik sistemden gelen projeksiyonları alırlar. Kortekse gelen dopamin sinyalleri striatuma gelenlerden daha azdır.⁷⁵

Normal öğrenme, hızlı ve yavaş plastisitenin dengesine bağlıdır. İkisi arasında bir uyumsuzluk, örneğin bazal gangliyonlarda uyarı anormal güçlü ve korteksten daha fazlaysa autistic benzeri bir tablo oluşur. Öğrenme aşırı detaylara geçer, genel bir öğrenme oluşamaz⁷⁶.

Kategorize ederek öğrenme formunda geçmişteki deneyimlerle, hatırlanan spesifik öğe ve olaylar arası bağlantı kurularak öğrenme gerçekleşir. Bu durumda subkortikal alanda

(hipokampus ve bazal gangliyonlarda) hızlı plastisite (geniş plastisite alanları) gerçekleşir. Bunu yavaş plastisite gösteren (dar alanda) ve eski tarafından öğrenilen özellikler ve benzerlikler bularak kategorize eden korteks izler. Bu iki plastisite dengeli olduğu sürece öğrenme gerçekleşir. Kategorize ederek öğrenme, implisit ve explicit öğrenme arasındaki kesişimde bulunur. Explicit öğrenme, bilinçli penetrasyonla bir dereceye kadar ilgilidir. Kategorizasyon prefrontal korteks sistemleriyle kurallarla öğrenme ile ilişkilidir. Dekleratif hafıza medial temporal lob (MTL)'a bağlıdır, non-dekleratif hafıza diğer öğrenme modellerini kapsar. Kategorizasyon tipi öğrenme ise implisit ve explicit veya dekleratif ve non dekleratif kombinasyonunu içerir. Simple dot patern öğrenme implisit öğrenmeyi (öğrenme farkında olmadan gerçekleşir.) ve non dekleratif öğrenmeyi (MTLdan bağımsız) daha çok içerir. Kurallı öğrenme explicittir. Biliçlidir, öğrenmek niyetinde ve bilincindedir ve dekleratifdir, daha çok prefrontal kortekse bağlıdır.

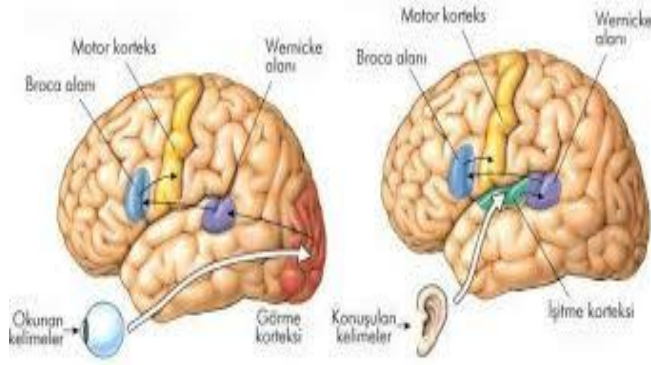
2.5. Hafıza ve Öğrenme İşlevlerine Katılan Beyin Bölgeleri

Hafıza ve öğrenme işlevlerinin birden fazla form ve modelleri olduğu ve işlevlere katılan pek çok beyin bölgeleri olduğu düşünülmektedir. Tüm öğrenme işlevleri aynı şekilde olmak zorunda olmayıp beynin farklı bölgelerinin daha aktif olduğu ve farklı şekillerde de öğrenme işlevleri mevcuttur. ^{77,78}

Hafıza ve öğrenme işlevlerindeki aktif bölgelerle hafıza ve öğrenmenin farklı formları fMRI çalışmaları ile de desteklenmektedir⁷⁹.

2.5.1. Görsel Korteks

Görsel korteks öğrenme modellerinde en çok çalışılan alandır. Diğer duysal, sensomotor, işitsel, olfaktör alanlarla da benzerlik göstermektedir^{80,81,82}



Şekil 2.5. Görsel Korteks

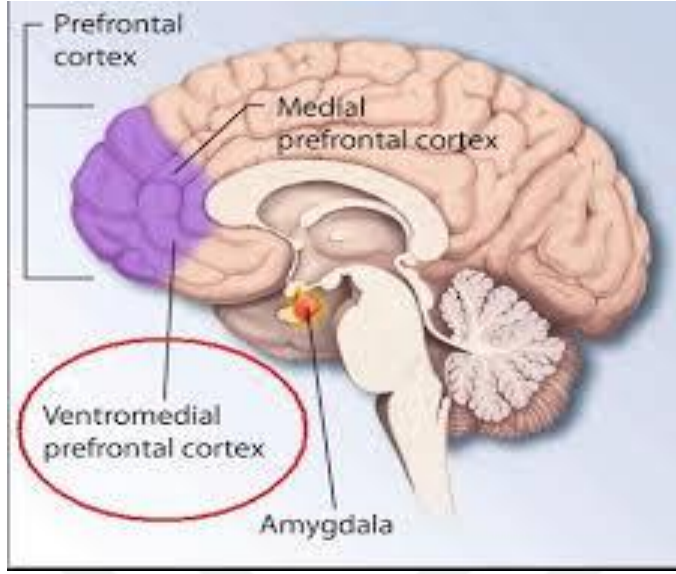
Görsel öğrenmenin kategorize edildiği, görsel algıda en yüksek aktivasyonu gösteren inferior temporal kortektir. Yüz tanınması ve ayırtılmasında görevli alanlar olarak adlandırılırlar.^{83,84}

İnferior temporal lobun explicit öğrenmeye katkısı minimal olmasına rağmen, öğrenme sürecine katkıda bulunan nesnelere kategorize etmede rolü fazladır. Bireyler ve nesnelere arasındaki algısal benzerlik için seçicilik yaratırlar. Nesnelere tanı özelliklerini algılayan beyin bölgeleridir.^{85,86}

Basit şekil tabanlı algısal öğrenmede, öncelikle görsel korteks görev yapar. Tek bir kategoride prototip öğrenme gerçekleşir. Bu tarz basit öğrenme, görsel sistemde plastisite ile gerçekleşir. fMRI çalışmaları da basit kategorize ederek öğrenme modelinde görsel korteksin görev aldığı göstermiştir.^{87,88}

Amnezili hastalarda (MTL lezyonlarına bağlı) ve Parkinson hastalarında (kortikostriatal sistem hasarına bağlı) görsel algı öğrenme korunmuştur ancak Alzheimerli hastalarda görsel öğrenme işlevi hasara uğramıştır. Kortikostriatal ve medial temporal lob sadece görsel algılama yoluyla öğrenme modellerinde değil, daha kompleks öğrenme yollarında ve hata-kontrol öğrenme modelinde de rol almaktadır. Görsel kortekste plastisite lokal sinaptik long term potansiyelizasyon değişimleri ile oluşur.^{89,90,91}

2.5.2. Prefrontal korteks:



Şekil 2.6. Prefrontal Korteks

Prefrontal korteks insanlarda diğer hayvanlara göre serebral korteks içinde çok daha fazla alanı kaplamaktadır. Bu da insanı hayvanlardan ayıran bilişsel kapasiteden kaynaklandığını düşündürmektedir. Duysal kortekse göre de deneyimlerle daha kolay ve çabuk şekillenebilmektedir.⁹²

Inferior temporal korteks uyarıların algısal özellikleriyle, uyarı ve algılanan arasındaki mesafeye duyarlıdır. Buna ilaveten sadece prefrontal korteks kategoriler ve özelliklerine, aralarındaki bağlantılara duyarlıdır.^{93,94}

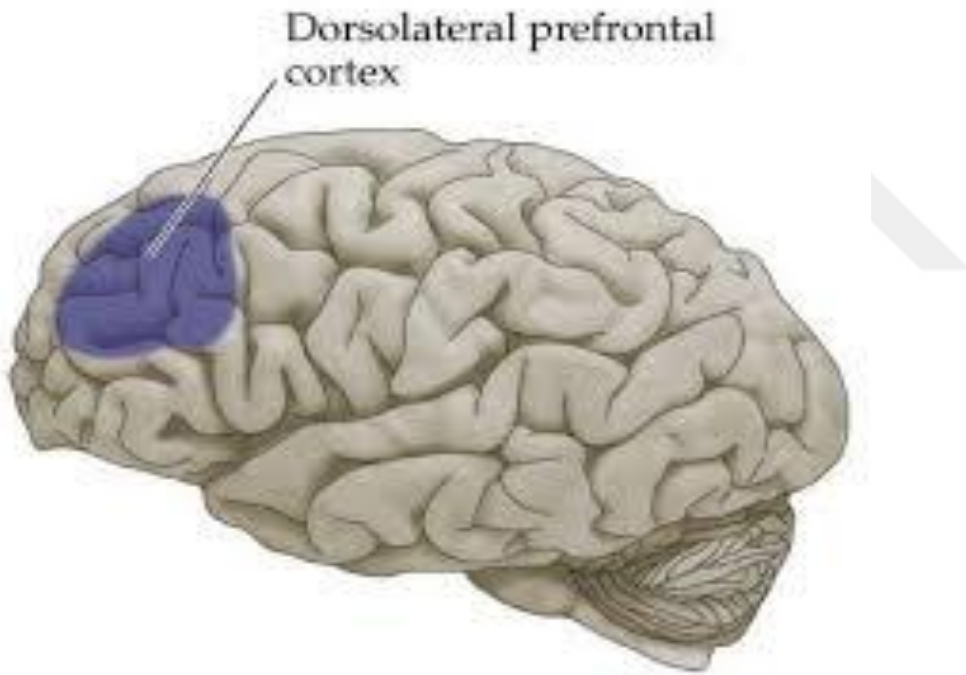
Prefrontal korteks öğrenilmiş ve kurallara dayalı olarak öğrenilen bilginin kategorizasyonun yapılmasında yardımcıdır. Inferior temporal korteks, prefrontal korteksle çok yakından ilişkili olmasına rağmen görsel öğrenmede kategorizasyona etkisi minimaldir.⁹⁵

Frontal loblar içerisinde de loblar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Ventromedial Frontal Bölge, görme işitme ve dokunma gibi duyu çeşitleri ile ilgili doğrudan veya dolaylı projeksiyonların alındığı, hipokampus ve amigdala ile iki yönlü bağlantıları olan, otonom sinir sistemi ile doğrudan bağlantılı olan bölgedir. Emosyonel olaylar sırasında kas-iskelet ve viseral aktiviteler de dahil olmak üzere temel otonomik işlevleri etkiler. Böylece ventromedial frontal bölgedeki devrelerin çeşitli uyarıların duygusal

durumlarla bağlantı sağladığı ve uygun tepkilerin oluşturulmasında görev aldığı düşünülmektedir. Bu devrelerin tahribinde karar verme ve sosyal adaptasyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

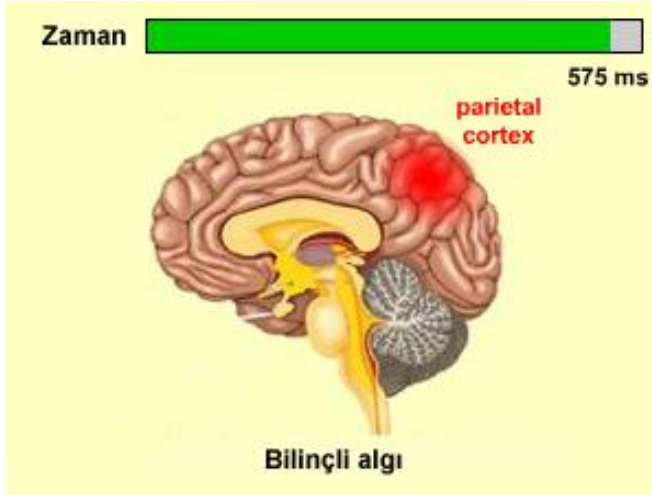
Dorsolateral Frontal Bölge, belirli bir olayın oluş sıklığının tahminini (frekans yargısını) veya belirli bir olayın ne kadar zaman önce gerçekleştiğinin bilinmesi (zamansal yargı) gibi görevleri mevcuttur.¹⁰

Son zamanlarda da episodik bellek çalışmaları sırasında fMRI görüntüleme yöntemi çalışmalarında sol prefrontal korteksin dorsolateral, ventromedial ve anterior kısımlarının bellek kodlanması işlemleri ile ilgili olduğu, buna karşın sağ prefrontal alanların anımsama işlemleri ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.



Şekil 2.7. Dorsolateral Prefrontal Korteks

2.5.3. Parietal korteks:

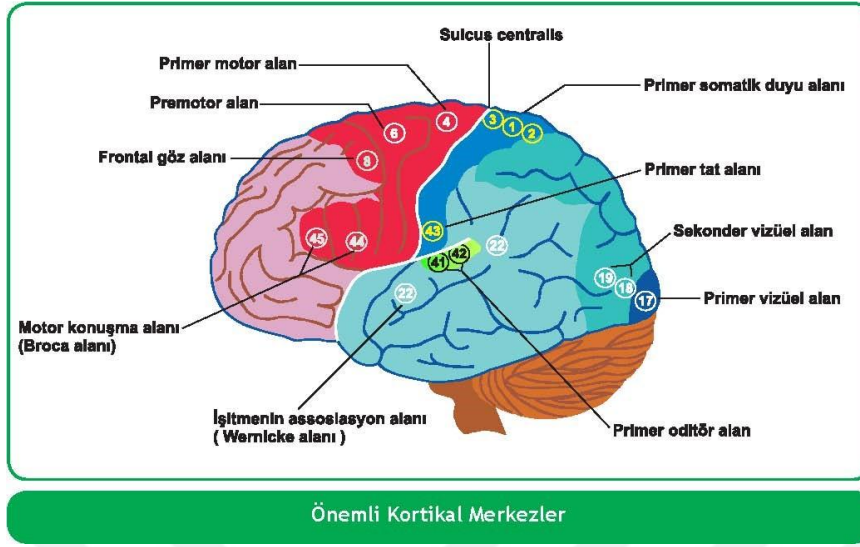


Şekil 2.8. Parietal korteks

Parietal korteksin işlevi algısal korteksten gelen görsel-uzamsal bilgileri ve tepkileri birleştirmektir. Hareket ve yönünü tayin etmede görevli olup, hareket paternini tayin eden lateral inferior parietal lob ve insuladan projeksiyonların geldiği alandır.^{96,97}

Parietal ve frontal kortekslerin kategorizasyon ve görsel algı üzerinde rol oynadığı bunun yanısıra birkaç çalışmada da lateral inferior parietal lob ve prefrontal korteksin de yakın fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir.^{98,99}

2.5.4. Premotor ve Motor Korteks:



Şekil 2.9. Premotor ve motor korteks

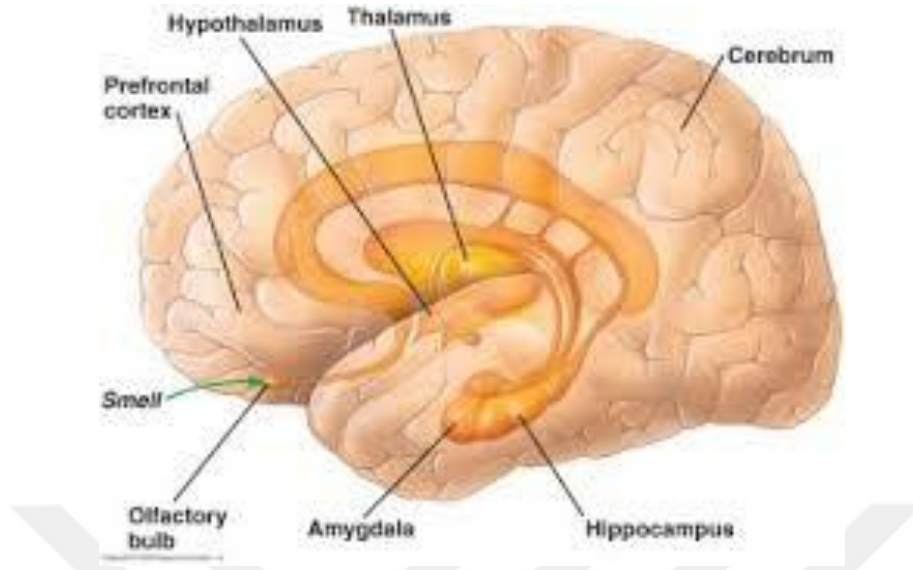
Frontal lob içinde bulunan premotor korteks ve primer motor korteks tepkilere uygun davranış seçimi ve yürütülmesinde etkin rol oynamaktadır. Bu frontal lob içinde dikkat ve göz hareketleri beyin sistemleri içerisinde plastisiteye neden olur. Kategorizasyonda görsel tarama boyunca frontal göz alanı ve ek göz alanlarının aktivitelerinde artma gösterilmiştir. ^{100,101}

Öğrenmede uzmanlık geliştikçe, motor sistemlerdeki güven artar, diğer sistemlerde düşer. Prefrontal korteks hasarında öğrenme de bozulur. Özellikle kompleks hareketlerde hasardan önce öğrenilenler yapılabilirken, hasar sonrası öğrenme olumsuz etkilenir. ¹⁰²

Prefrontal korteks, yeni bir şey öğrenilirken, bilinen ve öğrenilmiş şeylerin yapıldığı zamana göre çok daha aktiftir. ¹⁰³

Kişiler daha önceden öğrendikleri, bildikleri bir işi yaparken ya da kategorize ederken premotor kortekste, prefrontal korteksten daha güçlü sinyal ve ateşlemeler gerçekleşir. Sonuçta prefrontal korteksin de kategorize ederek öğrenme işlevi yapabildiğini, diğer beyin alanlarının da bildiklerini kategorize edebildiğini görmekteyiz. ^{104,105}

2.5.5. Hipokampus ve medial temporal lob



Şekil 2.10. Hipokampus ve medial temporal lob

Hipokampus, temporal lob korteksinin en içe bakan bölümüdür; önce beynin altında içe doğru kıvrılır sonra, yukarıya, dış ventrikülün aşağı iç yüzeyine uzanır ve hipokampus bellek depolanmasını destekler.

Yapılan primat hayvan çalışmaları ve insan fMRI çalışmalarında öğrenme işlevinde medial temporal lobda bilateral periferal ve sağ parahipokampal kortekslerin artan faaliyetleri gösterilmiştir^{106,107,108}.

Hipokampal bölge, hipokampus alanı, dentat gyrus ve subikular kompleksten oluşur. Kortikal alanlar hipokampal alana bitişik olmakla birlikte, enthorinal korteks, periferal ve parahipokampal korteksten meydana gelmektedir.

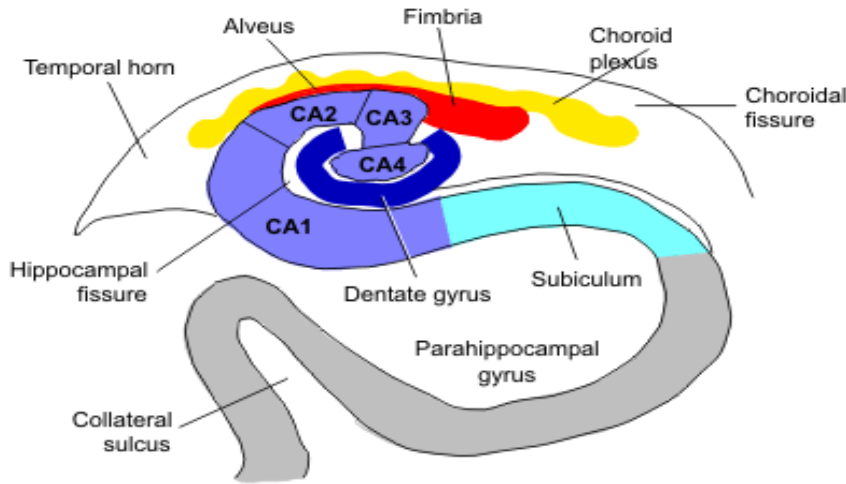
Hipokampal bölge ve enthorinal korteks birlikte hipokampal formasyonu oluştururlar. Enthorinal korteksten hipokampuse ve dentat gyrusa projeksiyonlar gönderilir. Parahipokampal ve periferal korteksten enthorinal kortekse sinyal girdileri gelmektedir.

Periferal ve parahipokampal korteks frontal, temporal ve parietal lobların unimodal ve polimodal bölgelerinden projeksiyonlar alır. Periferal ve parahipokampal korteksten enthorinal korteks ve hipokampal kortekse de inputlar gelir.

Entorhinal korteks ayrıca orbitofrontal korteksten, cingulate gyrustan, insular korteksten ve superior temporal gyrustan bilgi alır. Tüm bu projeksiyonlar resiprokaldır.

Diğer beyin bölgeleriyle kıyaslandığında hipokampus fonksiyonel ve yapısal olarak benzersiz bir alandır. Anatomik olarak da bulunduğu bölge itibarıyla hafıza ve öğrenme işlevlerine katkıları önemlidir. Karşılıklı bağlantıların daha fazla olduğu kortikal alanların aksine hipokampus tek yönlü çalışmaktadır. Hipokampusta bilgi işleme yeteneği de mevcuttur. Unimodal ve primodal korteks entorhinal kortekse projeksiyonlar gönderir. Entorhinal korteksten de dentate gyrusa gelen inputlar, CA1 ve CA3 bölgelerine sekonder inputlarını verir. Dentat gyrusun granüler hücrelerinde mossy liflerine geçen uyarı CA1 bölgesine projeksiyon verir. Primidal hücrelerden çıkan uyarılar da CA3 bölgesinde Schaffer kollaterallerine ve CA1 bölgesine ve kontralateral hipokampuse etki eder. Tekrar entorhinal kortekse ve subikuluma (tekrar entorhinal kortekse projeksiyon veren bölge) inputlar döner. Entorhinal korteksten tekrar aynı korteks alanlarına gelen uyarı hipokampusun ana yolunu oluşturur.¹⁰⁹

Hippocampal Anatomy



Şekil 2.11. Hipokampus anatomisi

Medial temporal lob anatomik olarak korteksle yakın ilişkidir ve hızlı hafızada etkin rol oynamaktadır¹¹⁰.

Hafıza ve öğrenme komponentleri, medial temporal lob ve korteksin çeşitli kısımları ile birlikte ele alınmalıdır. Anatomik olarak farklı alanlardan oluşsa da fonksiyonel olarak birliktelik ve iletişimleri vardır. Daha önceden yapılmış çalışmalarda kademeli olarak kortikal connectivitedeki değişiklikler bize neokorteks hakkında bilgi verir. Kademeli morfolojik değişimler sinyal, değişim ve kortikal alanlar arasındaki sıkı bağlantıları etkiler^{111,112,113}.

Temporal loba ait lezyonlarda hasar multipolardır. Yani materyaller kişi için niteliklerini kaybeder. Objeler, dizayn ve kelimeler gibi bilginin sunulduğu duysal modalite etkilenir. Neokorteks lezyonlarında ise hasar bulunan bölgenin yerine bağlı olarak hafızanın kaybolan niteliği farklılaşır. Örneğin kelimeler ve yüzler gibi¹¹⁴.

Hipokampusun fonksiyonlarının anlaşılmasında Penfield ve Milner'in çalışması bir devrim niteliğinde olmuş ve 1950'lerde HM isimli epilepsi hastasının hipokampusunu da içeren bilateral medial temporal loblarının çıkarılmasıyla ve sonrasında görülen değişiklikler hipokampusun işlevleri hakkında yardımcı olmuştur. HM 9 yaşında geçirdiği bir bisiklet kazasından sonra başlayan bilateral temporal lob nöbetlerinden şikayetçi olan bir hastadır. Olgu birçok bilim adamı tarafından incelenmiş ve temporal lob ile deklaratif bellek arasındaki bağlantının daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. HM yıllarca kısmi nöbetler, daha sonrasında ise 16 yaşına kadar birkaç tonik-klonik nöbet geçirmiştir. 27 Yaşına geldiğinde ise HM'de bilateral olarak amigdala, hipokampusun büyük bir bölümü ve temporal korteksin asosiyasyon alanlarının bazı bölümleri çıkarılmıştır. Cerrahiden sonra HM'nin nöbetleri daha iyi kontrol edilebilmiş ancak temporal lobların çıkarılması ciddi bellek kayıplarına neden olmuştur. Cerrahiden önceki olayların uzun süreli belleği devam etmesine rağmen anterograd amnezi gelişmiştir. Kısa süreli belleği zarar görmemiştir fakat yeni olaylar uzun süreli belleğe işlenememektedir. İşlemsel belleği normaldir, yeni bulmacaları ve motor görevleri öğrenebilmektedir. Temporal lobların uzun süreli deklaratif belleklerin oluşumundaki ve kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşümündeki rolüne ilk olarak bu olgu ile dikkat çekilmiştir. Sonraki çalışmalar bu dönüşümde görev alan temporal lobdaki başlıca yapının hipokampus olduğunu göstermiştir. HM'nin cerrahiden önceki anıları korunduğu için bu olgu, hipokampusun deklaratif belleğin depolanmasında rol almadığını da göstermektedir.¹¹⁵

Hipokampusun farklı bölgelerinin epizodik bellek, uzaysal öğrenme, bağlamsal öğrenme ve çalışma belleği gibi çeşitli fonksiyonlara, değişen derecelerde, katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Entorinal korteksle olan bağlantıların dentate gyrustan (DG) geçtiği bilinmektedir. DG lezyonları spatial hafızayı bozmakta ve spasiyel lokalizasyon algısını değiştirmektedir^{116,117}.

Manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinde bulunan sonuçlara göre de DG ve CA3 alanları farklı uyarıların farklı temsillerini modüle etmektedirler.¹¹⁸

CA3 alanındaki primidal hücrelerinin büyük kısmına gelen inputlar tekrarlayan kollateral assosiyasyon inputlardır. CA3 bölgesindeki nöronlar hızlı olup birbirleriyle ilişkilidir ve multimodel assosiyasyonların yapılması, stimülasyonlar arası bağlantı, epizodik hafızanın ayarlanması, spasiyel bilginin ve çalışma hafızanın modülasyonundan sorumludurlar. Son yapılan çalışmalarda da CA3 bölgesinin nesnel, koku duyusu ve bağlantıları arasında assosiyasyonlarını sağladığı bilinmektedir.¹¹⁹

CA3 bölgesi spasiyel hafıza için tamamlayıcı bir alanı oluşturmaktadır. Burada bulunan mossy liflerine giren inputlar diferansiyel ve edinsel belleği oluşturmaktadır.¹²⁰

CA1 alanı da birçok fonksiyonu sağlamakla birlikte, temporal assosiyasyon, hafıza konsolidasyonu ve hafıza için gerekli ve önemli bir alanı oluşturmaktadır. CA1 alanı lezyon ve bozuklukları hayvan çalışmalarında temporal bölgede öğrenmeye ait disfonksiyonlar oluşturmuş ve spatial hafıza bozuklukları görülmüştür.^{121,122}

CA 1 alanları ve kortikal bölgeye gönderdiği inputlar ve tekrar CA1 alanlarına geri dönen inputlar uzun dönemli hafızanın da oluşumunda etkili ve gereklidir.¹²³

Entelektüel ve algı fonksiyonları beyinde işleme ve kontrol merkezleri olarak farklı alanlardan yönetilir. Hafıza ve kayıt dediğimiz olay da algı ve işletim sistemlerinin birlikteliğidir. Temporal lob lezyonları daha spesifik hafıza kayıplarına yol açar. Spesifik bölgelerde beyin hasarı olan hastalarda ve yapılan deneysel çalışmalarda hipokampus hasarında alışkanlıklara bağlı örneğin piyano çalmak gibi usul ve alışkanlıklara dayalı hafızanın da korunabildiği gösterilmiştir.¹²⁴

Medial temporal lob ve korteks arası devreye bakacak olursak, neokorteksten gelen uyarı, parietal, frontal ve temporal korteksten parahipokampal gyrusun entorinal korteksine projeksiyonlar yapar. Entorinal korteksten de primer projeksiyonlar

hipokampusun CA3 bölgesindeki DG'yi geçer (CA3 Bölgesi hatırlatma sırasında kodlama oluşumuna izin veren assosiatif bağlantılar içeren bölgedir) CA1 ve tekrar enthorinal kortekse geri döner.^{125,126,127}

İnsan MTL nöronlarının tanıdık kavramları kategorize etme gibi özel yeteneğe sahip olduğu da bilinmektedir. Örneklerle öğrenme kapasitesine sahip olduğu gibi, kategorize ederek de öğrenme kapasitesine sahiptir.

MTL'un kategorize ederek öğrenme rolüne ilişkin çok sayıda çalışma ve kanıt vardır. MTL ile birlikte diğer kortikostriatal sistemlerin de fMRI çalışmaları bu tezi desteklemektedir.^{128,129}

MTL, neokorteksin geniş alanlarıyla fonksiyonel bağlantılıdır ve öğrenme esnasında sinaptik değişikliklerden sorumludur. Algı, biliş ve kısa dönemli hafızanın oluşumu da medial temporal lob ve neokorteksin birlikte aktivitelerine bağlıdır.

Öğrenmenin başlamasıyla medial temporal lobda bilginin işleme ve analizi başlar. Bu dönemde neokorteksin asosiyasyon alanlarından güçlü girdiler alır, sonuçta bilginin işleme sürecinde neokorteksle işbirliği içinde olmalıdır. Deneylede kullanılan lezyon teknikleriyle davranışsal asosiyasyon belirgin olmamakla birlikte, öğrenmenin üzerinden vakit geçmesinden sonra uzun dönem hafızaya gönderildiği görülmüştür.

Bilateral medial temporal lob lezyonlarında özellikler

- 1- Hızlı hafıza yetersiz duruma düşer.
- 2- Amnezi başlamasından önce belli dereceli zaman söz konusudur.
- 3- Hafıza kaybı duysal modaliteyi etkilemez
- 4- Hasar alanının büyümesiyle hafıza kaybı daha fazla olur.
- 5- Beceri belleği herhangi bir zarara uğramaz.
- 6- Bellek bozukluğu kalıcı olabilir.

Bilateral medial temporal lob hasarı ve ya diansefalik ortahat hasarları amnezik sendroma yol açmaktadır. Yeni anıların edinilememesi, bazı anıların kaybı özellikle de amnezi başlamadan önce en son olanların kaybıyla karakterizedir.

Amnezik sendrom algısal ve entelektüel fonksiyonlara karşı gelişir. İki durum bu sendrom için önemlidir. Birincisi, amnezik sendrom, bazı tür hafıza ve öğrenmeyi

etkilemez. Örneğin alışkanlık ve beceriye ait bellek kaybı yaşanmaz. İkincisi de amnezik sendromdaki hafıza ve bellek kaybı sadece temporal loba aittir. Öğrenmeden sonra hafıza neokorteks tarafından organize edilir ve birleştirilir. Öğrenme aşaması bittikten sonra depolama ve geri alma için temporal lob ve diencephalona ihtiyaç yoktur.

Beyinde hafıza ve depolama işlevleri biyolojik ve fizyolojik süreçleri içeren bir durumdur. Gerek biyolojik, gerek hücrel ve moleküler yapıları itibariyle karmaşık bir sistemdir. Temporal lob deklaratif bellek için önemli ve gereklidir. Non deklaratif bellek için önemi yoktur.

Bilateral medial temporal lob hasarı, biliş bozukluklarına yol açmadan hafıza kayıplarına neden olur. Örneğin temporal lob hasarı olan hastaların zeka testlerinde ortalama üstünden başarılı olduğu, yüksek IQ 'lara sahip olduğu görülmüştür. (Wechsler yetişkinler için zeka örneği testi)

Beyin yapı ve fonksiyon olarak birbirine çok bağlı ve sıkı yapılardan oluşur. Bir bölümünde oluşan hasar diğer yapıları da yüksek miktarda etkilemektedir. Sadece hafızaya ait tek bir hasar tipi beyinde özelleşmiştir ve diğer yapıları etkilememektedir.

Sadece temporal lobu etkileyebilen ve bu özelliğe sahip olan medial temporal lob lezyonlarının uzun süreli hafızaya etkili olmadığı ve uzun süreli hafızanın bilginin işlenmesi ve analiz edilmesinin ardından kortekste depolandığı bilinmektedir. ^{130,131,132}

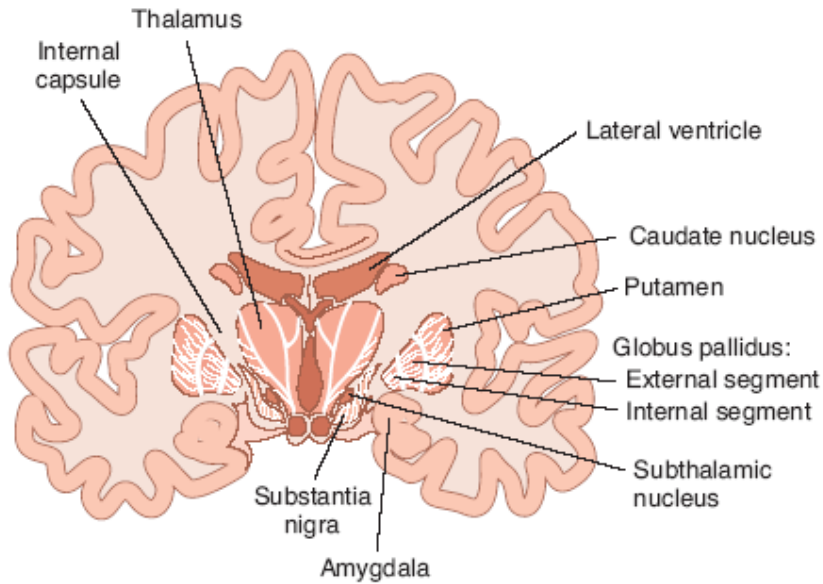
Hipokampusteki hafıza ve öğrenme deneylerinde hem hipokampus iskemik olarak hem de strataksik alette radyofrekans dalgalarıyla hasara uğratılmıştır. Her iki çalışma grubunda da uzun dönemli hafıza kayıpları yaşanmıştır. ¹³³

İskemik lezyon yapıldığında ilk olarak CA1 bölgesi etkilenmiştir. Buradan tüm hipokampal alana yayıldığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak özetlersek hafıza ve öğrenme, tek bir sistem ya da bölge içinde değil multisistem olarak değerlendirilmelidir. Medial temporal lob deklaratif hafızadan sorumlu olmakla birlikte deklaratif bellek bozukluğunun yaşandığı amnezik hastalarda alışkanlık ve becerilerde herhangi bir değişim olmaz. Hasta öğrenmeye açıktır.

Medial hipokampus kompleksi dışında kalan temporal lop yapılarına medial olmayan temporal lob kısımları denir (temporal lobun anterior, inferior ve lateral kısımları gibi) Nonmedial temporal alanlar daha önceden öğrenilmiş bilginin bulunup anımsanmasında etkilidir. (retrograd bellek) Medial olmayan temporal lob yapıları, beyindeki diğer yapılar gibi aynı kurala uyarlar, sol taraf sözel materyal için özelleşmiş olmakla birlikte sağ taraf ise yüzlerin tanınması ve coğrafik yönlerin saptanması gibi sözel olmayan etkinlikleri sağlar.¹⁵

2.5.6. Bazal Gangliyonlar



Şekil 2.12. Bazal Gangliyonlar

Bazal gangliyonlar, subkortikal nukleusların toplanmış hali olup, korteks ve kortikostriatal loplara bağlantı içindedir. Kortikal impulslar, striatuma ulaştıktan sonra, korteks ve talamusa doğru ilerlerler. Bazal gangliyonların farklı derecelerde birbirinden ayrılmış loplara içermeleri, uyarıların kortikal alandan sonra artarak gelmelerini sağlar.^{135,136}

Bazal gangliyonlar tüm kortikal bölgelerde kortikostriatal döngülere katılmakla birlikte, özellikle frontal korteks, bazal gangliyonlardan geniş alana yayılan projeksiyonlar alır.¹³⁷

Bazal gangliyonların kendi sınırlarında döngüler arasındaki örtüşme olmasına rağmen, yürütme, motivasyon, görsel ve motor öğrenmeye katkıları önemlidir.¹³⁸

Sonuçta da bazal gangliyonların kategorizasyon temsilinin davranışsal boyutta olduğunu görmekteyiz. Daha çok deneme-yanılma ve hata davranışlarını kontrol eder.^{139,140}

Motor kıvrımları (loop) oluşturan bölgeler frontal lob (primer, supplemter ve premotor alanlar) ve dorsolateral putamen, caudat ve striumdur (özellikle posterior alanlar). Assosiyasyon loblarını oluşturan bölgeler dorsolateral prefrontal korteks, kaudat ve anterior putamen alanlardır. Limbik kıvrımları ise frontal lobun orbitofrontal ve singulat korteks bölgesidir. Ayrıca amigdala ve hipokampusten kalkan sinyaller ventral striatum ve nucleus accumbens, nukleus kaudatus ve putamene ulaşır.^{141, 142}

Bazal gangliyonlar da kortikostriatal sistemin bir parçasıdır. Kortikal bölgeden striatuma, striatumdan globus pallidusa, globus pallidustan talamusa, talamustan da tekrara kortekse giden bir uyarı döngüsü oluşmaktadır. Bunlar limbik, assosiyasyon ve motor kıvrımları oluşturmaktadır.¹⁴³

Nucleus kaudatus ve putamenin diğer beyin bölgeleriyle çok fazla sayıda bağlantıları vardır. Kaudat ve parahipokampal alan birbiriyle çok sıkı bağlantılar içerir. Bununla birlikte dorsal kaudata göre inferior ventral striatumla daha fazla ilişkisi vardır.¹⁴⁴

Yapılan çalışmalarda öğrenme işlevine medial temporal lob ve striatumun birlikte eşlik ettiği, bununla birlikte bilateral kaudat çekirdekler, anterior putamen de dahil olduğu gösterilmiştir. Posterior putamenin de az olmakla birlikte katkısı vardır. MTL'da ise hipokampus, entorhinal korteks ve sol parahipokampal korteks en güçlü modülasyonu göstermektedir.^{145,146}

MTL ve bazal gangliyonlarda bulunan dopaminerjik nöronların öğrenmenin erken dönemlerinde etkili olduğu ve plastisitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hafıza ve öğrenmede hem asosiyatif hem non asosiyatif öğrenmede etkili olduğu bilinmesine rağmen aynı şekilde etkili olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır.¹⁴⁷

Bazal gangliyonlar ve ateşlenen dopaminerjik nöronlar sonuçları öngörmek ve harekete geçmek için önemlidir. fMRI çalışmalarında da öğrenme esnasında dopaminerjik nöronların aktif olduğu görülmüştür.^{148, 149}

Bazal gangliyon ve MTL lezyonlarında öğrenme ve hafıza konusunda yapılan çalışmalarda sadece birinde olan lezyonda diğeri tarafından kompanse edilmeye çalışıldığı, sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda da hafıza ve öğrenmede iki yapının da ortak etkileşimini olduğu görülmüştür.¹⁵⁰

Öğrenme esnasında sürekli dikkat gerektiren ve dikkatin toplandığı öğrenme modelinde medial temporal lobun daha etkin olduğu, dikkatin daha az gerekli olduğu öğrenmede ise bazal gangliyonlar daha etkindir. Bu görüş Parkinson hastalarında neden sadece nöronal fonksiyonlarda bozulmalar olmadığını, hafıza ve öğrenmede de bozukluklar olduğunu gösterir.¹⁵¹

Non declaratif hafızada bazal gangliyonların rolü büyük olmakla, deklaratif hafızada medial temporal lobun etkisini görmekteyiz. Motivasyon ve karar verme durumlarında beynin farklı alanlarıyla birlikte bazal gangliyonların da rolü vardır. Yapılan çalışmalarda bazal gangliyonların (özellikle ventral ve dorsal striatum) ayrı birer birim gibi değil diğer tüm beyin bölgeleriyle bağlantılı çalıştığı bulunmuş olup en çok da medial temporal lob ilişkisi gösterilmiştir.¹⁵²

Öğrenmede medial temporal lob haricindeki farklı bölgelerin de farklı görevler üstlendiği gösterilen çalışmalara göre, striatumun ön bölgeleri visiospatial (görsel-uzamsal) bilginin erken öğrenme işlevinde rol oynarken putamenin posterior bölgeleri de motor öğrenmede motor ve premotor kortekse yardımcı olurlar.¹⁵³

Hafıza ve öğrenmeye yardımcı olan bazal gangliyonlara bakacak olursak striatumun ön bölgelerinde de öğrenme işlevlerinde hata sinyallerinin algılanma bölgeleri olduğu tesbit edildiği, bu bilgilerin fMRI çalışmalarındaki dorsal ve ventral striatumda bulunan öğrenmede hata kontrol merkezleri ile uyumluluk gösterdiğini görmekteyiz.^{154, 155, 156}

Posterior putamen de öğrenme işlevlerine katılmakla birlikte medial temporal lob aktivasyonuna yakın aktivasyon göstermektedir. Striatum ve medial temporal loba yakın işlev gösterse de öğrenmenin farklı formlarında etkin olduğu düşünülmektedir.^{157,}

¹⁵⁸

Posterior putamenin öğrenmede fMRI aktivasyonu medial temporal lob ve striatuma benzerlik gösterse de fonksiyonel bağlantı özellikleri farklıdır. İlgili uyaranların motor bileşenlerine ve motor öğrenmeye katkısı olduğu düşünülmektedir. Posterior putamen diğer striatal bölgelerin aksine medial temporal lob ile daha az bağlantıya sahiptir. Primat çalışmalarıyla da desteklenen sonuçlara göre, visiomotor öğrenme sırasında davranışsal performansları incelenen primatların putamen hücrelerinde artan aktivasyonları gösterilmiştir. ^{159, 160, 161}

Ratlarda striatum lezyonları ile yapılan çalışmalarda dorsomediyal striatumun hipokampuste yer-mekan öğrenme işlevini desteklerken, dorsolateral striatumun yanıt-sal-tepkisel öğrenmeye katkı sağladığı bildirilmiştir. ^{162, 163}

Ventral striatum ve medial temporal lob arası dopaminerjik nöron aktivitesini de unutmamak gereklidir. Ventral tegmental alandan gelen projeksiyonlar ventral striatum ve medial temporal lob arası dopaminerjik nöron aktivitesini artırır. ^{164, 165}

Yapılan fMRI çalışmaları da orta beyin ve hipokampus arası öğrenme sırasında artan dopaminerjik aktivasyonu göstermiştir. ¹⁶⁶

Bilgiye dayalı öğrenme işlevlerinde medial temporal lob ve striatumun birlikte aktivasyonu görülmekle birlikte beynin öğrenme işlevine katılan pek çok alanı olduğu yapılan fMRI çalışmalarında gösterilmiştir. Posterior putamen ve periferal korteksin de öğrenmenin farklı boyutlarında etkili olduğunu görmekteyiz. Posterior putamenin medial temporal lob ile periferal korteksin de striatuma daha çok ilişkide olduğu gösterilmiştir. ¹⁶⁷

Motor kabiliyetlerinde bozukluk olan Parkinson hastaları genellikle öğrenme ve hafıza bozuklukları da göstermektedir. Hastalığın erken dönemlerinde sadece striatuma bozukluk vardır. Parkinson hastaları ve MTL'da hasar olan hastalar bizim hafıza konusunda farklı bölgeleri incelememize olanak tanımıştır.

Bazı öğrenme modellerinde görsel ipuçlarına dayalı kategorik sonuçlar ve deneme-yanılma geribildirim kazancı cevapları kullanılır. Uyaranlar ve sonuçlar arası eşleştirme İmplicit öğrenmeye örnek olarak verilebilir. ¹⁶⁸

Parkinson hastalarında yapılan çalışmalarda bazal gangliyonların non-declerative öğrenme üzerine etkili olduğu görülmüştür. Sadece hafıza ve öğrenme ile değil diğer beyin fonksiyonları üzerine de etkili olan bazal gangliyonlar Parkinson harici diğer öğrenme ve hafıza bozukluklarına bağlı olan hastalıklarla yapılan çalışmalarda da non declerative öğrenme bozukluklarının sadece bazal gangliyonlara bağlı değil, cerebellum ve görsel korteks bozukluklarına bağlı olduğu da görülmüştür. ^{169,170}

Parkinson hastalarının explicit bellekleri sağlam olmakla birlikte, artan öğrenme yetenekleri (incremental learning) bozulmuştur. ^{171,172}

Çalışmalar sonucu bazal gangliyon ve medial temporal lob tarafından desteklenen beyinde 2 ayrı hafızanın olduğu gösterilmiştir. Bazal gangliyonlar motor olmayan, uyarı tepki stimuluslu artan öğrenme modelleri için gereklidir. Hayvanlarda yapılan lezyon çalışmalarında da artan uyarı tepki yolu öğrenme modelinde bazal gangliyonların etkili olduğunu göstermektedir. ^{173,174,175}

fMRI çalışmaları da serebellum ve bazal gangliyonların hafıza ve öğrenmeye olan etkilerini desteklemektedir. Nörofizyolojik çalışmalarda kullanılan hafıza ve öğrenme testleri genellikle motor ve algısal beceriler temeline dayanmaktadır. Örneğin aynadan çizme tekniği implisit öğrenme modeli testine bir örnek olup karmaşık bir hareketi algılama yeteneğini ölçer. Bu uygulama devam ettikçe izleme kolaylaşır ve öğrenme gerçekleşir. MTL hasarı olan olgularda öğrenme gerçekleşirken, serebellum hasar aynada çizim becerisini kaybetmelerine ve dolayısıyla öğrenmeye engel olur. Bu tip implisit görevler bazal gangliyonlardan bağımsızdır. Bazal gangliyonlar daha çok görsel girdi, görsel geribildirim ve motor çıktısı arasında düzenleme yapar ¹⁷⁶.

Bazal gangliyonlar alışkanlık tipi öğrenme şekli olan implisit bellekte önemlidir. İmplicit- non declerative bellektir. Parkinson hastalarında implisit belleğin bazı formlarında bozulmalar yaşanmaktadır.

Dopaminin hafıza ve öğrenmeye etkileri de önemlidir. Parkinson hastaları özellikle striatal fonksiyonlarının bozulmasından kaynaklanan hafıza ve öğrenme bozukluklarına uğrarlar. Beyinde de dopamin seviyelerinin yükseltilmesiyle tedavi görürler.

Yapılan çalışmalarda dopaminin öğrenme için gerekli bir nörotransmitter olduğu bununla birlikte salınım zamanı ve miktarının da öğrenmeyi etkilediği bilinmektedir.

Parkinson hastalarında ise dopaminle tedavinin öğrenmeyi ve hafızayı bozduğunu gösteren çalışmalar da vardır. ¹⁷⁷

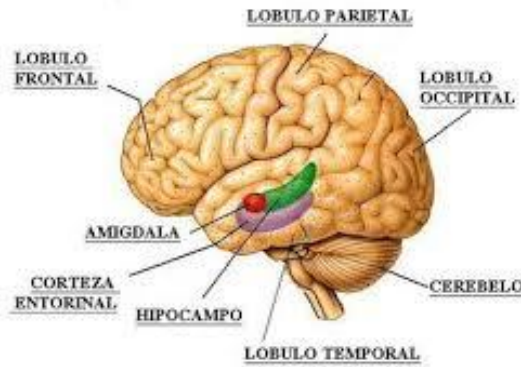
Parkinson ve Huntington hastalarında davranışsal kategorizasyonun ve hata kontrol sistemlerinin defektini bazal gangliyonların hasarına bağlı olarak görmekteyiz. ¹⁷⁸

MTL ve BG sistemleri stimulasyon ve bilginin kategorizasyonunda iletişim içindedirler. MTL expilisit öğrenmede ve bilginin kategorize edilmesinde etkin olup BG sistemleri de davranışların kategorize edilmesinde görev almaktadır. İnsan görüntüleme çalışmalarında öğrenme sırasında bazal gangliyon aktivitesinin artarken, MTL aktivitesinin düştüğü görülmüştür. ^{179,180}

MLT aktivitesindeki düşüşün nedenini yorumlamak zor olsa da kategorizasyon tipi öğrenmede karşılaştırmalı öğrenmeye göre daha düşük aktivite gösterdiği söylenebilir. ¹⁸¹

MLT üzerine yapılan farmakolojik çalışmalarında da görülmüştür ki, özellikle Parkinson hastalarında kategorize ederek öğrenme modeli medial temporal lobda da geniş alanda zarar görmüştür. ¹⁸²

2.5.7. Amigdalanın Hafıza ve Öğrenme Üzerine Etkileri



Şekil 2.13. Amigdala anatomisi

Amigdalanın da hafıza konsolidasyonu üzerine nöromodülatör etkili olduğu, hafıza ve öğrenme üzerine yapılan ilk çalışmalardan beri bilinmektedir. Hipokampusa bağımlı olmakla birlikte yüksek seviyede emosyonel ve motivasyonel aktivitelerin oluşumunda önemlidir. Kişisel ve emosyonel anılar çağrıldığında amigdala aktif hale

geçer. Koşullandırılmış korku, irkilme ve otonomik yanıtları oluşturur. Amigdala koşullu refleks şeklinde emosyonel öğrenme oluşur ve refleksi tetikleyebilecek herhangi bir ipucu anksiyete ve korkulu beklentiye yol açar.^{184, 15}

Yapılan çalışmalarda bazolateral amigdalanın spesifik olarak emosyonel hafıza ve öğrenme modülasyonunda rol oynadığı, merkezi çekirdeklerin ise emosyonel hafıza ve öğrenme üzerine önemli bir rolü olmadığı görülmüştür.^{185, 186}

Amigdala içine yapılan çeşitli ilaç enjeksiyonlarında posttrainig 24 saat ya da daha uzun süreli hafıza ve öğrenmeyi etkilediği, fakat birkaç saat sonra test edildiğinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bu da amigdalanın uzun dönemli hafızaya geçişte de etkili olduğunu düşündürmektedir.^{187, 188}

Yapılan diğer çalışmalar da amigdalanın adrenerjik aktivasyonu yöneten kritik bir bölge olduğunu düşündürmektedir. Adrenomeduller ya da posttrainig epinefrin hafıza ve öğrenmede amigdalanın elektriksel stimülasyonunu artırarak etki etmektedir bunun yanısıra amigdala ya da amigdal ileti yolunda önemli bir bölge olan stria terminalis lezyonları epinefrinin hafıza ve öğrenme konsolidasyonunu bloke etmiştir.^{189, 190}

Amfetaminin ve türevlerinin öğrenme öncesinde ya da sonrasında infüzyonu long term hafızayı artırmaktadır. Duygusal durum değişiklikleri, amfetamin gibi maddelerin ve bazı stres hormonlarının amigdala üzerine ve dolayısıyla da hafıza ve öğrenme üzerine etkili oldukları da bilinmektedir.¹⁹¹

Duygusal uyarılmadan önce propanololun infüzyonunun duygusal uyarılmaya bağlı gelişen long term hafızayı bloke ettiği görülmüştür.^{192, 193} Propanolol ayrıca strese bağlı gelişen epinefrin salınımına bağlı hafızadaki artışı da bloke etmektedir.¹⁹⁴ Epinefrin ya da adrenal stres hormonlarının öğrenme sonrası salınımı hafıza modülasyonunu artırmaktadır.¹⁹⁵ Benzer etkiler α_2 -adrenoreseptor antagonisti olan ve norepinefrin salınımını etkileyen yohimbine in infüzyonunda da olur.¹⁹⁶

Amigdala aktivasyonunun duygusal uyaranlara bağlı olarak geliştiği yapılan deneylerle gösterilmiştir. Amigdalanın bilateral lezyonlarında duygusal hafızanın gelişemediği bilinmektedir.¹⁹⁷

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI)

kullanılarak yapılan çalışmalarda da duygudurum değişikliklerine bağlı gelişen hafıza konsolidasyonunda ekilenen bölgenin amigdala olduğu kanıtlanmıştır. PET ve fMRI çalışmalarına ayrıca sağ amigdalanın erkeklerde, sol amigdalanın kadınlarda hafızanın artışına bağlı aktivite artışı gösterdiği de görülmüştür.^{198, 199}

Bu bilgilerin yanısıra, duygusal hafızada amigdala tek başına rol oynamaz. PET ve fMRI çalışmalarında amigdala aktivasyonunun hipokampal ve parahipokampal alanlarda da etkileşim içinde olduğu görülmüştür.²⁰⁰

Duygusal hafızada yapılan yol analizinde de ipsilateral parahipokampal gyrus ve ventrolateral prefrontal korteksten geçtiği görülmüştür.²⁰¹

β -adrenoreseptor aktivasyonunun amigdala ve hipokampal alanlarda hafıza konsolidasyonunu artırdığını gösteren çalışmalarda mevcut olup noradrenerjik sistemin genetik varyasyonları da amigdala ve duygusal hafızayı etkilemektedir.

2.5.8. Nukleus Kaudatus, Hipokampus ve Nucleus Accumbens İlişkisi

Amigdala, stria terminalis aracılığıyla nukleus kaudatusa, direk ve indirek yollardan da hipokampusu projeksiyonlar gönderir.²⁰²

Nukleus kaudatus içine oxotremorine (muskarinik agonisti) infüzyonu yapmış ve hafıza güçlendirilmiş olan olgularda yapılan stria terminalis lezyonunun bu etkileri bloke etmesi amigdalanın hafıza oluşumundaki kaudat nukleus ilişkisini göstermektedir.²⁰³ Kaudat nukleus ve hipokampusun hafızanın farklı formlarında etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.²⁰⁴

Nukleus kaudatusa amphetamine infüzyonundan sonra yapılan watermaze testinden sonra görsel hafızanın artışı, aynı infüzyonun dorsal hipokampusu yapıldığında spatial öğrenmenin artışı görülmüştür. Aynı infüzyon amigdala içine yapılması hem ipuçlarında dayanan hem de yer hafızasının gelişimini sağlamıştır. Aynı bölgelerde lidokainle blokaj yapıldığında ise hipokampusta spatial öğrenmenin, nukleus kaudatusta görsel öğrenmenin, amigdalada da yer hafızasının bloke olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar da amigdalanın hem hipokampusla hem de nukleus kaudatusla birlikte hafıza ve öğrenme işlevlerini yürüttüğüne dair kanıt oluşturmuştur.²⁰⁵

Şartlandırılmış korku temelli öğrenme modeli, inhibitör uyarandan kaçışı içerir ve ratlarda öğrenme ve hafıza modülasyonunda ayak şoku kullanılan spesifik bir modeldir. Öğretilmek istenen olgu için ilk gün sonraki günlerde kısa süreli foodshock verilerek uygulanır. Araştırmalarda oxotremorinin in hipokampus içine eğitimin devam ettiği günlerde verilmesi hafıza ve öğrenmede artış sağlamış ama eğitim sonrası verilmesinin herhangi bir etkisi görülmemiştir.²⁰⁶

Buna karşın oxotremorinin eğitim sonrası rostral anterior cingulate gyrusa infüzyonunun hafıza ve öğrenmeyi artırdığı görülmüştür. Amigdalada ise BLA bölgesine oxotremorin infüzyonu hem bağlamsal hem de footshock öğrenme modelinde eğitim sonrası hafızayı artırıcı etkileri görülmüştür. Bu bilgilerin ışığında amigdalanın spesifik bir modelinde değil hafıza ve öğrenmenin tüm modellerinde etkili olduğu görmekteyiz.

Glukokortikoid reseptör agonistlerinin amigdala içine infüzyonları, BLA ve hipokampus etkileşimini artırarak hafıza konsolidasyonunu artırır. BLA, stria terminalis veya nukleus akumbens lezyonları ise GR'nin hipokampusteki hafıza ve öğrenmeyi artırıcı etkilerini bloke eder.²⁰⁷

BLA, stria terminalis aracılığıyla nukleus akumbense projeksiyonlar göndermekte ve stria terminalis ve nukleus akumbens yolları birlikte hafıza ve öğrenme modülasyonunda rol oynamaktadırlar. Lezyonlarında ise dexamethazonun yaptığı hafıza ve öğrenmedeki artışın bloke edildiği görülmüştür.²⁰⁸

BLA ve nukleus akumbense oluşan lezyonlar deksametazonun stria terminalise bağlı hafıza ve öğrenme konsolidasyonuna olan etkilerini bloke eder.²⁰⁹

Dopamin reseptör antagonistlerinin nukleus akumbens içine infüzyonu BLA içine dopamin verilmesinin oluşturduğu hafıza ve öğrenmedeki artışı bloke eder. Bu durum da nukleus akumbens ve BLA arasındaki hafıza ve öğrenmedeki konsolidasyon ilişkisini göstermektedir.²¹⁰

Tam zıt etkilerde de dopamin reseptör antagonistlerinin BLA içine infüzyonu, nukleus akumbens içine verilen dopaminin hafıza ve öğrenmedeki artışını bloke eder. Hipokampusun nukleus akumbense projeksiyon gönderdiği de düşünülecek olursa,

belki de hafıza ve öğrenme konsolidasyonunda BLA ve hipokampal etkileri birleştiren bölge olarak kritik bir rol oynuyor olabilir.²¹¹

Nukleus akumbensin eğitim öncesi bupivacaine ile bloke edilmesi korku bağlamsal hafızayı bloke eder, bu bilgiler de nucleus akumbensle ilgili hipotezleri doğrulamaktadır.²¹² BAL 'daki noradrejik stimülasyon hafıza ve öğrenme konsolidasyonunu artırırken, dorsal hipokampal alanda da protein yapımını artırır, bu bölgede hızlı gen ekspresyonu, sinaptik plastisite ve konsolidasyon prosesi için önemlidir.²¹³

BLA'da yapılan lidokainle inaktivasyon sonucu hafıza ve öğrenmenin bozulduğu ve dorsal hipokampusta protein seviyesinin azaldığı görülmüştür.²¹⁴ Amigdala ve hipokampus hafıza ve öğrenme işlevlerinde daima bir birlikte çalışırlar. Hipokampal plastisitede birlikte rol oynarlar²¹⁵. BLAdaki elektriksel stimülasyon, hipokampustaki DG'teki LTPde artışa neden olurken, CA1 bölgesinde de LTP de azalmaya neden olmaktadır.²¹⁶ BLA daki norepinefrin ve glukokortikoidlerin etkileri, DG'da da LTP'yi stimüle etmektedir.²¹⁷

Daha önceki çalışmalarda BLA'daki elektriksel stimülasyonların striatal nöronlardaki kortikal sinapslardaki LTP'yi artırdığı doğrular.²¹⁸

Sonuçta da amigdalanın sağladığı hafıza ve öğrenme artışının striatumla da bağlantılı olduğu görülmüştür. Pavlovun korku temelli öğrenme yöntemine tekrar bakacak olursak, lateral amigdala ve hipokampustaki CA1 nöronlarının artan senkronizasyonlarını görmekteyiz. Bu da korku temelli öğrenmedeki amigdala-hipokampus etkisini açıklar.²¹⁹

2.5.9. BLA ve kortikal bölge arası iletişim

Çalışmalarda BLA ve kortikal fonksiyonların da yakın ilişkide olduğu görülmüştür. BLA dan çıkan projeksiyonlar nöronlar aracılığıyla doğrudan entorinal kortekse iletilir.²²⁰

Entorinal kortekste yapılan eğitim sonrası ilaç enjeksiyonlarıyla hafıza ve öğrenmedeki artışlar BLA daki fonksiyonların artışını da beraberinde getirir. 8-bromo-

cAMP'in enthorinal kortekse verilmesiyle BLA lezyonları meydana gelmektedir.²²¹

8- bromo cAMP'nin eğitim sonrası insular kortekse infüzyonunun ve oxotremorinin rostral anterior cingulate kortekse infüzyonunun BLA lezyonlarına ve β -adrenoseptorlerin blokajına neden olduğu da bilinmektedir.^{222, 223}

Rostral anterior cingulate korteks ve BLA hafıza ve öğrenmede farklı fonksiyonlar üstlense de BLA'daki hafıza ve öğrenmede modülasyon için kortikal fonksiyon elzemdir. Rostral anterior cingulate kortekste lezyonlar oxotremorin infüzyonu yapılmış BLA'daki hafıza ve öğrenmedeki artışı bloke eder.²²⁴

BLA herhangi özel bir hafıza modelinin ya da spesifik bir duruma ait özellikler içermezken Angular singulat korteks hafızada duysal informasyonlara dair daha spesifik bir rol oynamaktadır.²²⁵

BLA ve medial prefrontal korteks de hafızanın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Medial prefrontal korteksin AMPA reseptör antagonistleriyle inaktive edilmesi hafıza ve öğrenmeyi bozar.²²⁶ Buna karşın medial prefrontal korteksin noradrenjik ya da dopaminerjik aktivasyonu konsolidasyonu artırır.²²⁷ Glukokortikoid agonistlerinin de medial prefrontal kortekse infüzyonu da benzer şekilde hafıza ve öğrenmede artışlar sağlar.²²⁸

BLA lezyonlarında da glukokortikoid reseptör agonistlerinin hafıza ve öğrenmedeki etkilerinin bloke edildiğini düşürsek, bu iki beyin bölgesi arasında resiprokal innervasyon olduğu düşünülebilir.²²⁹

BLA'nın kortikal fonksiyonlarında stria terminalis aracılığıyla kolinerjik aktivasyonun düzenlendiği nukleus bazalise gönderdiği projeksiyonları da eklemek gerekir.²³⁰

Elektroensefalogram (EEG) senkronizasyonlarında da belirtildiği gibi BLA aktivasyonu, kortekste de aktivasyon yaratmaktadır ve nukleus bazalisin aktivasyonu da bu etkiyi güçlendirmektedir. Bazal nukleuslardaki lidokainle yapılan blokajlar, kortikal bölgedeki BLA aktivasyonlarını durdurmaktadır.²³¹

Sonuçta BLA'nın kortikal fonksiyonlarda etkili olduğunu ve bu nukleus bazalisin de kolinerjik aktivasyonla etkili olduğunu görmekteyiz. Kortikal kolinerjik aktivite üzerine

yapılan çalışmalarda da nukleus bazalis üzerinde yapılan lezyonlarda ve kolinerjik blokajlarda da BLAdaki norepinefrin verilmesiyle oluşan hafıza ve öğrenmedeki artışlar bloke edilmiştir.²³²

2.5.10. Orta Beyin Dopaminerjik Sistemi ve Güçlendirilmiş Öğrenme Mekanizması

Ödül tabanlı ve kategorize ederek öğrenme modelleri ortabeyinin dopaminerjik sistemine (ventral tegmental alan, substantia nigra, pars kompakta) bağımlıdır.²³³

Hayvan öğrenme modellerinde ödüllendirildiğinde, bazal gangliyon ve kortekste (özellikle de frontal lobda) dopaminerjik nöronların aktiflendiği ve dopamin salınımının olduğu görülmüştür. Ayrıca bazal gangliyonlar fonksiyonel imajinasyonda primer hedef alandır ve hata tahminine duyarlıdır.²³⁴

Dopamin, sinaptik güçlenmeye striatumdaki LTP ve LTD için mutlaka gereklidir ve kortikal inputlar striatal hücrelerin dentritleriyle, ortabeyin dopaminerjik nöronlardan gelen güçlü inputlarla birleşirler. Bu önemli anatomik komşuluk ve kortikal input geçişi striatumun hızlı, ödül mekanizmalı, supervised öğrenme modellerinde etkin olduğunu göstermektedir.²³⁵

Dopamin projeksiyonları prefrontal korteksle de geniş bağlantılar içerir. Bu durum da neden prefrontal korteksin deneyime dayalı öğrenmede daha etkin olduğunu gösterir. Dopamin, nöronun kortikal akson ve striatal spiny hücresi arasında bulunur ve korteks ve striatum arasında bağlantıyı sağlar. Striatumdaki plastisite hızlıdır ve ödül, tahmin, ayrıntılar, özel ipuçlarını öğrenmek için uygundur bunun yanında kortekste yavaş plastisite gelişir ve kategorize etme ve soyutlamalarda daha üstündür.²³⁶

Visiomotor öğrenme sırasında striatal nöral aktivitenin hızlı fakat değişimlerin prefrontal korteksle kıyaslandığında yavaş olduğu görülmüştür.²³⁷

Daha önceki çalışmalarda psikiyatrik ve nörolojik hastalıklardan bazılarının örneğin Fragil X, autism gibi metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluR5, MGluR5) yüksek aktivitesine bağlı olarak ve striatumdaki dopamin reseptörleriyle etkileşimlerine ve dopamine bağlı plastisiteye bağlı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir.

En çok da mGluR5 striatumda yer alan ve dopaminerjik plastisiteden sorumlu olan ve korteksle bağlantı sağlayan nöronlarda görülür. ²³⁸

2.5.11. Kortikostiratal looplar arası iletişim

Anatomik olarak korteks ve bazal gangliyonlar looplar aracılığıyla yakın ilişkiindedirler. Bazal gangliyonlarda uyarının geçtiği kanallar, talamusla birlikte kortikal alanlara uyarının geçişini ve güçlendirilmesini sağlarlar. ²³⁹

Bazal gangliyonların hızlı plastisite ve yavaş kortikal plastisitede görev aldığı düşünülmektedir. Daha önceden bilinen ya da benzeri bilinen kavramı öğrenmek ve kategorizasyon bazal gangliyonların da katıldığı bir durumdur.

Bazal gangliyonlar ve prefrontal korteks arası etkileşimler belirgin olsa da bazal gangliyonların tüm kortikal alanlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. fMRI çalışmaları kategorize ederek öğrenmede dört loop un da farklı roller üstelense de aktif olduğunu göstermiştir. ²⁴⁰

Görsel loop, görsel korteksten bilgiyi alır ve bu bilgi motor looplara taşınır, uygun cevap oluşturulduktan sonra tekrar görsel kortekse dönüş yapılır ve görsel işlem tanımlanır. ²⁴¹

Motor loopun önemli fonksiyonlarla olan etkileşimi kategorizasyon tipi öğrenme modelinde feedback yanıtların verilmesi, hafızanın güncellenmesi için önemlidir. Motor loop ayrıca hareketin seçimi ve uygun motor davranışların gelişimi için de önemlidir.

Öğrenmede bazal gangliyonların tüm kıvrımlarında etkin bir iletişim vardır. Hem görsel, hem motor hem de yürütme kıvrımları farklı basamaklarda ve birlikte görev yapar. Görsel stimuluslar, hazırlanması, motor harekete dönüşmesi, kategorize edilmesi ve feedback yanıtların tekrar alınması kategorizasyon tipi öğrenme formunun basamaklarıdır. ²⁴²

Bazal gangliyonlarda her kıvrımın görev aldığı ayrı bir öğrenme basamağı mevcuttur. Motivasyon ve yürütme loopları erken hafızada deneyimlemede yani bilginin hızlı aktığı ve feedback in hızlı olduğu durumlarda önemli olmakla birlikte motor looplar

uzmanlaşmış ve öğrenilmiş durumlarda etkindir.²⁴³ Anterior caudat loop (executive-yürütme kıvrımı) öğrenme hızlı gerçekleşiyorsa veya öğrenmede hata varsa, giren bilgi ve işleme farklıysa etkindir.²⁴⁴

Buna karşın putamen (motor kıvrım) geç öğrenme ile ilişkilidir. Öğrenme sonrası feedback yanıtlarla da ilgilidir. Dorsomeial striatum (anterior caudata denk gelir) ilk öğrenme ile ilgili olup, dorsolateral striatum (posterior putamene denk gelir) alışkanlık tipi öğrenme ile ilgilidir.²⁴⁵

Öğrenme modellerine bakacak olursak explicit (kural temelli) öğrenmede prefrontal korteks ve anterior kaudat bölge ve yürütme kıvrımının dahil olduğunu görmekteyiz. İmplicit öğrenmede ise görsel korteksi görmekteyiz. Ayrıca görsel ve yürütme kıvrımları öğrenmede kategorizasyon kontrolünde etkindir.²⁴⁶

2.5.12. Serebellum

Diğer görevlerinin yanısıra yeni motor programların öğrenilmesinde devinimlerin planlanmasında ve devinimin yönlendirilmesi ile ilgilidir. Alışkanlık edinilmesi neoserebellumun faaliyetleri arasındadır. Bilişimle ilgili görevleri de mevcut olup sağ neoserebellum sözcük çiftlerini bulmada sol neoserebellum bilişsel- uzamsal ilişkileri ayarlama da önemlidir.

2.5.8. Görüntüleme Yöntemleri

Pozitron emisyon tomografik (PET) tarama, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve ilişkili yöntemlerin geliştirilmesi ve günümüzde geniş çapta kullanılmaya başlanmasıyla, insanlarda beyin işlevlerini anlama konusunda çok büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

Günümüzde anatomik ve yapısal görüntülerin bir arada değerlendirilerek hasta-spesifik ve hastalık-spesifik moleküler bilgilerin entegre edilebildiği (PET)/(CT) kombine sistemleri kardiyolojik, nörolojik ve onkolojik endikasyonlarda klinik hasta yönteminde farklı uygulamalara olanak sağlaması nedeni ile (teşhis, tedavi planlaması, tedavi etkinliği ve tedavi cevabının değerlendirilmesi) en hızlı gelişen medikal görüntüleme alanıdır.

Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri içerisinde en gelişmiş olan PET dokudaki biyokimyasal değişiklikleri göstererek metabolik ve fonksiyonel bilgi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. PET sinirsel aktiviteyle sıklıkla orantılı olan lokal glukoz metabolizmasını ölçmek için kullanılır.

PET'te kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. Başlıca kullanılan pozitron yayan radyonüklidler; karbon (11C), Nitrojen (13N), Oksijen (15O) ve Flor (18F)'dir.

Bu elementlerin hepsi hücre metabolizmasında bulunan elementler olup, yarı ömürleri çok kısadır. Örneğin 15O 2; 13N ve 11C 20 dakika yarı ömre sahiptir. Diğer pozitron yayıcılar ile karşılaştırıldığında nisbi uzun yarılanma ömrü (110 dakika) nedeniyle (18F) rutin çalışmalarda en çok tercih edilen radyonüklidtir. 1960'da kanser hücreleri tarafından glukoz kullanımını inhibe etmek için kemoterapötik ajan olarak geliştirilen 2-deoksi-D-glukoz (DG)'un metabolizasyon basamaklarının aydınlatılması ile hücrelerde tutulum mekanizması açıklanmış ve 1976 yılında serebral glukoz metabolizmasının PET ile değerlendirilmesi için ilk defa (18F)-Florodeoksiglukoz (FDG) sentez edilmiştir. Takip eden yılda ilk FDG-PET beyin görüntülemesi gerçekleştirilmiştir. Pozitron yayan bir radyofarmasötik olan (18F) FDG ile yapılan PET taraması invivo glukoz metabolizmasının ölçümüne izin verir. Bir glukoz analogu olan (18F)-FDG fizyolojik durumda hücrelere glukoz benzer mekanizma ile alınır ve metabolize olana kadar hücre içerisinde tutulur ancak metabolizasyon işlemi glukoz nisbetle daha yavaş gerçekleşir. Bu nedenle doku düzeyinde (18F)-FDG tutulumdaki değişiklikler (azalma-artma, tutulumun olmaması) kanser gibi farklı patolojik durumlarda değişmiş glukoz metabolizmasını yansıtır. Böylelikle patolojik süreçte anormal glukoz metabolizmasının değerlendirilmesine olanak sağlar.

1970 yılında ilk sentezinin ardından 1976 yılında moleküler görüntüleme yöntemi olarak ilk FDG-PET görüntülemesi yapılmıştır. 1980'lerin başından itibaren kullanılan (18F) FDG radyofarmasötığının klinik etkinliği başta Avrupa olmak üzere dünya çapında kabul görmüş olup, günümüzde (18F) FDG kullanımıyla ilgili büyük bir deneyim mevcuttur.^{247, 248}

İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ise lokal oksijenlenmiş kan miktarını ölçmek için kullanılır. Bölgesel beyin kan akımında milisaniyeler içinde oluşan küçük

değişiklikler bu yöntemle saptanabilmekte, bilişsel süreçlerin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. fMRI çözünürlüğü yüksek, görüntüleme süresi kısa invazif olmayan bir tekniktir. fMRI, canlı dokularda bulunan protonların manyetik alanın etkisiyle sıraya dizilmeleri ve bir radyofrekans dalgası ile uyarıldıklarında oluşan radyofrekans alanının görüntülenmesi sonucu elde edilir. Her radyofrekans dalgasını izleyen dönemde, protonlar longitudinal serbestleşme zamanı (T2) olarak bilinen bir süreçte denge konumuna geri dönerler. Bölgesel beyin kan akımının dağılımı hücresel etkinlikteki artışa bağlı olarak değişir. Aktivitesi arttırılmış beyin bölgelerinde kan akımının artmış olması, o bölgeye yerel metabolizma için gerekli olandan daha fazla miktarda oksijenlenmiş kan gitmesine neden olur. Böylelikle deoksihemoglobin miktarında net bir azalma oluşur ve çevre dokuların yerel manyetik alan homojenitesinde, MR incelemesiyle saptanabilecek bir farklılık ortaya çıkar. MR sinyalinin serbestleşme zamanı uzar ve aktif bölgelerde görüntü daha parlak bir şekilde oluşur. fMRI ile daha çok, görsel-duyusal motor korteksi, lisan ve yüksek bilişsel işlevleri değerlendiren incelemeler yapılır.. fMRI, PET'e göre daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Böylece, işlevsel özellikler bireyin beynindeki gerçek konumlarına göre haritalandırılabilir.²⁴⁹

Bu yöntemler tümüyle sağlıklı normal insanlarda ve çok farklı hastalıkları bulunan kişilerde beyin çeşitli kısımlarının aktivitesinin saptanmasına olanak tanır. Bu cihazlar sadece basit yanıtların incelenmesinde değil, öğrenme, bellek ve algılamının karmaşık yönlerini incelemede de kullanılmaktadır. Beyin korteksinin kelimeleri işlemedeki işlevlerinin araştırılmasında PET taramaları kullanılmaktadır. İşitme, görme, konuşma veya kelime oluşturma sırasında korteksin farklı kısımları etkin hale gelir.

Kortikal işlevle ilgili bilgi veren diğer yöntemler, sinir cerrahisi işlemleri yapılan bilinci yerinde kişilerde ilgili beyin korteksinin uyarılmasını ve çok az durumda, kronik olarak yerleştirilmiş elektrotlarla yapılan çalışmaları içerir. Laboratuvar primatlarındaki araştırmalardan da değerli bilgiler elde edilmektedir fakat bu hayvanlarla iletişim zorluklarına ek olarak, rhesus maymunu beyninin şempanze beyninin sadece dörtte biri, şempanze beyninin ise insan beyninin dörtte biri büyüklüğünde olduğu gerçeği mevcuttur.

2.6. Hafıza ve Öğrenmenin Moleküler Temelleri

Sinaptik plastisitenin açıklanması için tüm dünyada kullanılan moleküler biyolojik markerlar cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2 ve CREBdir. Hem kısa dönemli, hem uzun dönemli, implisit ve ekspisit hafızanın açıklanmasında rol oynayan anahtar rolü üstlenirler.

1969 Yılında Brenda Milner'in ödüllük ettiği çalışmalar sonucunda hipokampus ve medial temporal loba ait hafıza ve öğrenme modellerinin açıklanmasına başlanmıştır. Yapılan sonraki çalışmalarda hafıza ve öğrenme 2 gruba ayrılmıştır. Explicit (dekleratif), implisit (non- deklaratif). Explicit hafıza insanlar, yerler, objeleri, duyularla tanımlanabilen nesnelere içeren medial temporal lob ve hipokampusun birlikte çalışmasıyla etkin olan hafıza sürecini tanımlar. Beyinde hangi bölgelerin katkıda bulunduğu konusunda daha az bilgimiz olan, serebellum, amigdala ve daha birçok refleks yolağın katılımını içeren bellek non deklaratif, (implisit) bellek olarak tanımlanır. ^{250, 251, 252}

Çalışmalarda sıklıkla kullanılan ve 20.000 adet nörona sahip olan bir deniz sümüklü böceği olan Aplysia'dır. Dikkat çekici bir öğrenme kapasitesine sahiptir ve yapılan çalışmalarda farklı formlarda öğrenme gerçekleştirilmiştir. Bunlar, habitüasyon, dishabitüasyon, sensitizasyon klasik şartlanma ve edimsel şartlanmadır. ²⁵³

Öğrenmenin kısa süreli hafızadan uzun süreli hafıza geçişinde de birkaç dakikadan bir saate kadar bir süre gereklidir. Yine Aplysiada yapılan çalışmalarda uzun süreli hafızaya geçişte, sinaptik değişikliklerin salınan nörotransmitter miktarında artışla bağlantılı olduğu, habitüasyon tarzı öğrenme modellerinde azalmasına karşın, dishabitüasyon ve sensitizasyon öğrenme modellerinde artış gözlenmiştir. ^{254, 255}

Yine Aplysiada motor ve duysal nöronlar üzerinde yapılan çalışmalarda sensitizasyon ve klasik şartlanmaya bağlı öğrenmede ve kısa dönem hafızada salınan nörotransmitter miktarında artış gözlemlenmiştir. ²⁵⁶

Allpysianın kuyruk kısmında duyarlılığı artıran nöronlarda serotoninin salınımının aktivasyonu görülmektedir. Serotoninin salınımının da cAMP'ı artırdığı bilinmektedir. ^{257, 258}

cAMP, 1958 de Sutherland tarafından sekonder mesajcı olarak keşfedilmiş olup belli bazı hormonların aktivasyonunu sağlar. Epinefrin gibi hücre membranını doğrudan geçemeyen hormonların etkilerini gösterebilmeleri için bu sekonder mesajcılara ihtiyacı vardır. Serotonin salınımı cAMP seviyesini artırmakla birlikte, duysal nöron içine direk cAMP enjeksiyonu da total cAMP seviyesinde artışa neden olur. Bununla birlikte Apysliada solungaç geri çekme refleksinde duysal ve motor nöronlar arası sinaptik nörotransmitter salınımı artar. ^{259, 260}

cAMP ile ilgili deneyler yapılırken, cAMP'nin bir kinazı aktiflediği keşfedilmiş ve protein fosforilasyonunu sağlayan cAMP'nin etkilerinin bir protein kinaza bağlı olarak gerçekleştiği görülmüştür. Protein kinaz A olarak isimlendirilen ve Sutherland, Edwin Krebs ve Edmond Fisher tarafından keşfedilen bu protein 1968'de genel sekonder mesajcılarının fonksiyonlarının öğrenilmesi açısından öncülük etmiştir. ²⁶¹

PKA, İki tane düzenleyici alt grup, iki tane de katalize edici alt grup olmak üzere dört alt gruptan oluşur. Katalizör olan alt gruplar, enzim fosforilasyonunda görevlidirler. Hücrede cAMP düzeyindeki artışlar, cAMP'nin PKA'nın düzenleyici alt ünitesine bağlanır ve katalitik subünitte konformasyonel değişikliklere yol açar ve substratların fosforilasyonunu sağlar.

Katalitik subünite direk verilen PKA'nın da duysal ve motor nöronlar arasında transmitter salınımında artışa yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. ²⁶²

1983 lerde Hawkins, Abrams, Carew ve Kandel tarafından yapılan değişik klasik şartlanma deneyleriyle solungaç geri çekme refleksine ait hücrel analizler yapılmıştır. Koşullu uyarın olarak alpsiyaya sifon stimulyasyonu yapılmış, koşulsuz uyarın olarak da kuyruğa şok verilmiştir. Analiz sonucunda ise CS (koşullu uyarın, condutional stimulation) ve US (koşulsuz uyarın, unconditional stimulation) sonucunda sinaptik etkileşim olduğu görülmüş olup, hem CS, hem US uygulandığında motor nöronlarda daha yüksek miktarda uyarılmış ateşleme gerçekleşmiş ve motor ve duysal nöronlar arasında daha büyük fasilasyon, daha yüksek monosinaptik iletişim görülmüştür. ²⁶³

Yapılan ek çalışmalarda, davranışsal öğrenmenin değişik nörotransmitterlerin artışına bağlı gelişen presinaptik fasilasyona bağlı olduğu bunun yanısıra postsinaptik etkileşimin de önemli olduğu gösterilmiştir. Duysal nöronlarda Ca akışı, adenilat siklaz

aktivitesini artırır ve bu da cAMP sentezini aktifler. cAMP enzimi seratonine yanıt olarak artış gösterir. Serotonin hücrede Ca seviyesini arttırdığında, adenilat siklaz tarafından sentezi aktiflenen cAMP seviyesini artırır. ^{264, 265}

Öğrenmenin ve öğrenme formlarının genlerle aktarılabildiği, farklı hayvanların farklı öğrenme modellerinin olduğu gösterilmiştir. Aplysianın 2 çeşit öğrenme modeline sahip olduğu, Drosophlia gibi hayvanların korku temelli öğrenme modelleriyle de öğrenebildiği, bazı hayvanların ise korku ve sensitizasyon öğrenme modellerine cevap vermedikleri görülmüştür. ^{266, 267}

Aplysiada solungaç geri çekme refleksinin tek uygulamada dakikalar düzeyinde öğrenilebilirken, tekrarlayan stimulyasyonlarla günler ve haftalara kadar uzayabildiği görülmüştür. Bu durum da araştırmacıları hafızayı kısa süreli ve uzun süreli hafıza olarak ikiye ayırarak incelemeye yöneltmiştir. Kısa ve uzun süreli hafızanın sinaptik plastisiteye bağılı olarak gerçekleştiği görülmüştür. ^{268, 269}

Solungaç geri çekme refleksinde davranışsal modifiyasyonlara bağılı öğrenme modeli mekanoreseptöler ve onları izleyen hücrelerin monosinaptik etkileşimine bağılıdır. Monosinaptik motor duysal ve motor nöron bağlantılarının glutaminerjik olduğu hücre kültürlerinde gösterilmiştir. ²⁷⁰

Davranışsal öğrenme modeline kuyruğa verilen elektrik şoku da eklendiğinde serotonin salınımının arttığı görülmüştür. Kısa süreli hafızayla başlayan ve dakikalar süren öğrenmenin uzun süreli olmasında ve günler, haftalar sürmesinde etkili olan nörotransmitterin serotonin olduğu görülmüştür. Serotonin eklenmesiyle presinaptik nöronlarda artan aksiyon potansiyeli ve fasilitasyon görülür. ^{271, 272}

Aplysianın duysal nöronlarındaki serotonin aktivasyonu sonucu lokal cAMP aktivasyonu ile PKA katalitik ve düzenleyici subunitleri birbirinden ayrılır. Katalitik ünite sinaptik terminalde farklı substratları fosforiller. Potasyum kanallarının ve proteinlerin serbetlenmesine yol açar ve transmitter akışını artırır sonuçta da kısa süreli hafıza gelişir. Serotonin stimulyasyonu çok kez tekrarlar ve cAMP seviyeleri çok artarsa sinaptik plastisite gelişir ve daha fazla stimulyasyon PKA'nın subuniti olan p42 Mitogen activated protein kinase (MAPK) hücre çekirdeğine doğru hareket eder. Burada

transkripsiyon faktörleri fosforillenir ve uzun süreli hafıza için gerekli genler üretilir.^{273, 274}

PKA'nın aktivasyonu, nuklear sinyal ve korku temelli öğrenme konsolidasyonu için gerekli diğer proteinlerin (örneğin CREB ve diğer kinazlar) fosforilasyonunu aktive eder. PKA aynı zamanda kendisi nukleus translokasyonunu ve RNA sentezinin düzenlenmesini sağlar. PKA, Norepinefrinle de aktive olabilmekte ve Guanilat Siklaz (Gs) ve cAMP ile stimülasyonu sağlanmakta ve intrasellüler Ca miktarını artırmaktadır.²⁷⁵

Protein Kinase C (PKC)

PKC aktivasyonunu da lateral amigdalada ve özellikle korku öğrenmede gerekli ve önemlidir.²⁷⁶

PKC direk olarak voltaj kapılı Ca kanallarının aktivasyonunu sağlamakla birlikte, gen transkripsiyon kaskadının da aktivasyonunda dolayısıyla korku temelli hafıza öğrenmede rol oynar.²⁷⁷

Mitogen activated protein kinase (MAPK)—

CaMKII, PKA ve PKC, direk veya indirek olarak hafıza konsolidasyonunda integral rol oynayan mitogen activated protein kinase (MAPK)'ın fosforilasyonunu sağlarlar.^{278, 279}

Ca²⁺/Calmodulin (Cam) Bağımlı Protein Kinase II

Öğrenme döneminde CaMKII.'nin autofosforilasyonuna bağlı gelişen spesifik kaskad hafıza ve öğrenme mekanizmasıyla ilişkilidir.²⁸⁰

Postsinaptik nöronlarda, Ca artışı, Ca²⁺/Calmodulin (Cam) bağımlı protein kinase II (CaMKII)'nin otofosforilasyonunu sağlar ve bu durum hafıza formasyonunun bütünleyici parçasıdır. CaMKII fosforilasyonu, lateral amigdalada korku ile öğrenme sonrası dentritik spinaların artışı ile sonuçlanır.²⁸¹

CaMKII aktivasyonu öğrenme ve kısa dönem hafızada önemli iken, PKA, MAPK ve PKC uzun dönem hafıza ve değişik öğrenme modellerinde önem arz etmektedir.

Tüm bu kinazlar, CREB fosforilasyonunu sağlamakla birlikte, birçok değişik yollarda da transkripsiyonun kapısını da açar.²⁸²

Protein kinazlara ek olarak sinaptik proteinlerin fosforilasyonu da uzun süreli hafıza için anahtar rol oynamaktadır. Tüm bunlara ek olarak da plastisitede farklı roller üstlenen proteinler de vardır örneğin, PP1 ve kalsinörin (calcineurin) PKA ile zıt çalışır ve hafıza fonksiyonu supresörü olarak görev yapar. Protein kinaz ve fosfatazların aktivitelerinde sinaptik kapı gibi davranır ve nukleusa ulaşmayı engeller böylece hafıza depolama ve geri alma işlemleri dengelenir.²⁸³

Uzun süreli hafıza spesifik sinaptik proteinlerin aktivasyonuna ve gen ekspresyonuna bağlıdır. Gen ekspresyonunda inhibitör rol oynayan proteinler uzun süreli hafızayı etkileyebilir fakat kısa süreli hafızada etkileri yoktur.

cAMP ve PKA yolunun incelenmesiyle sinaptik fasilitasyon ve sensitizasyon hakkında daha ayrıntılı bilgi elde etmemiz mümkün olmuş ve Marc Montminy ve R.H. Goodman DNA içinde cAMP tarafından aktive olan organizatör elemanları keşfetmiş ve cAMP'ye yanıt veren element CRE (cAMP Response Element) olarak isimlendirmiştir. CRE, DNA'nın gen kontrol bölgesinde bulunan bir elementtir. Değişik transkripsiyon faktörlerinin bu elementlere bağlanması RNA polimeraz aktivasyonunu düzenlemektedir ve ne zaman, ne seviyede genin ifade olacağını belirleyen faktördür. Daha sonra, CRE üzerine bağlanarak etki eden bir hücrel transkripsiyon faktörü keşfedilmiş ve cAMP ye bağlanarak yanıt veren protein anlamına gelen CREB (cAMP Response Element Binding Protein) ismi verilmiştir. CREB bir transkripsiyon aktivatörü olarak görev yapar ve PKA, MAPK veya cAMP tarafından fosforile edilebilir. CRE transkripsiyon faktörlerinin sinaptik plastisitedeki rolleri ve cAMP yolu üzerindeki etkileri yapılan inhibitör çalışmalarla da gösterilmiştir. CREB1 yolunun inhibisyonunun LTP'yi bloke ettiği görülmüştür. CREB fonksiyonunu, CRE nin düzenleyici subünitine CREB'in bağlanmasını engelleyerek ve gen transkripsiyonunu inhibe ederek etki eden CRE oligonükleotidlerinin duysal ve motor nöronlara enjeksiyonu ile uzun süreli hafıza bloke edilmiştir. Kısa süreli hafızada ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir.^{284, 285}

Çalışmamızda kullanılan Galanin nöropeptidinin de CREB fosforilasyonunu bloke ettiği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. CREB'e daha ayrıntılı bakacak olursak;

CREB bir protein ailesi olup, bZIP süperailisine bağlı bir transkripsiyon faktörüdür. DNA da cAMP response element (CRE) denilen bölgeye bağlanarak, transkripsiyonu düzenler. CRE'nin kendisi de bir histon asetilaz proteindir ve kromatinin yeniden şekillendirilmesine yol açmaktadır. CREB transkripsiyon faktörleri ailesi 3 genden köken alır. CREB, CREM (cAMP response element binding modülatör) ATF-1 (Activating Transkripsiyon Factor 1) CREB ayrıca alfa, beta ve sigma olmak üzere 3 çeşit varyasyona da sahiptir. CREB, CREM ve ATF-1 DNA 'ya bağlanmak için leusine zipper bölgesi içermektedirler. Ayrıca aktivatör olan CREB proteinleri glutaminden zengin olan Q1 ve Q2 olarak adlandırılan bölgelere sahiptirler ki bu bölgeler kinazla uyarılabilir transaktivasyon bölgelerine (KID) yakın bulunur. CREB aktivasyonu, transkripsiyonu fosforile olarak ATF-1 ve CREM'e ait 2 çeşit varyasyonla birlikte düzenler buna karşın 4 çeşit CREM eklenme varyasyonu, CRE bağımlı transkripsiyonu deprese etme özelliğine sahiptir.

CREB fosforilasyonu yapabilen, birkaç kinaza örnek verecek olursak, intraselluler Ca miktarını artırarak etki gösteren cAMP, protein kinaz A (PKA), mitojen aktivated protein kinaz (MAPK), activated ribozomal 56 kinaz (RSK), Ca kalmodulin dependent kinaz I ve IV (CaMK-I ve CaMK-IV), mitojen –stress activared kinaz (MSKI) verilebilir. Bu kinazlar iyon kanalları ya da reseptör sinyallerini plazma membranından nükleusta bulunan CREB'e iletmekle görevlidirler.

Fosforile olan CREB, CBP/p300 kompleksine bağlanır ki bu kompleks de transkripsiyon mekanizmasını kuvvetlendirir. TORC da CREB ile etkileşim halinde, intraselluler Ca ya da cAMP artışına bağlı olarak nukleusa transloke olur, birçok kinaz ve fosfatazlar bu CREB, TORC ve CBP komplekslerine etkili olmaktadır.

CREB'in CRE elementine bağlanması transkripsiyon için yeterli olmamakla birlikte bu bağlanma DNA daki histon bölgelerinde metilasyonun başlatılması için belirleyici olmaktadır. CREB en çok çalışılan ve bilinen transkripsiyon faktörü olmasına rağmen CREB den bağımsız transkripsiyonu aktive edebilen 3 farklı ve TORCs (Trasnducers of CREB regulated activity) proteinleri adı verilen cAMP ya da intraselluler Ca artışına bağlı olarak sitozolden nukleusa transfer olabilme yeteneğine sahip ve CREB bağlanma bölgelerine bağlanabilen proteinler tanımlanmıştır. TORC 1 izoformu, rat hipokmpuslerinde bulunmuş ve CREBe bağımlı olarak sinaptik plastisiteye olan katkıları gösterilmiştir.

CREB, CBP, p300 ve TORC dan farklı olarak da transkripsiyonu aktive edebilen CRE bağımlı başka faktörler de tanımlanmış olup, TFHD gibi (transkripsiyon faktör HD) CREB'in Q2 bölgesine bağlanarak transaktivasyon yapan faktörler de gösterilmiştir. Bunun yanısıra ATF 4 gibi transkripsiyonu bloke eden faktörler de bulunmaktadır. Henüz transkripsiyon konusunda çok az bilgimiz olsa da bu bilgiler ışığında da plastisitenin birçok faktöre bağlı olduğu ve çok farklı proteinlerin bu sürece katkıda bulunduğunu söyleyebilmekteyiz.²⁸⁶

Bu tür uzun süreli bellek oluşumlarında histonların asetilasyonu ve deasetilasyonu gibi post translasyonel değişiklikler gözlenmekte olup, çalışmalar birçok araştırmacı tarafından CREB-binding protein (CBP), E1A-binding protein (p300) ve p300/CBP-associated factor (PCAF) gibi farklı histon asetiltransferazları ele alınarak sürdürülmektedir. Bu histon asetil transferazların hangisi olursa olsun bunlardan herhangi birine olabilecek bir mutasyon farelerde ileri derecede bir bellek azalmasına yol açmıştır.^{287, 288}

Sinaptik plastisitede CREB aktivasyonunun rolünü explicit hafıza formunda implicit hafızaya göre çok daha karmaşık biçimde görmekteyiz.

CREB aktivitesi ile üretilen gen ürünlerine bakacak olursak; duysal nöronlarda bulunan ApCREB1'in aktivitesi hızlı yanıt veren genlerin sentezlenmesine yol açar, bunlara örnek olarak ubikuitin hidrolaz gibi kısa dönem hafızayı stabilize edici proteinler ve (CCAAT enhanced binding) geliştirilmiş bağlayıcı (C/EBP) protein gibi uzun süreli hafıza için gerekli olan proteinler örnek verilebilir. Bu indüklenen transkripsiyon faktörleri, diğer yapısal moleküllerle birlikte yeni sinaptik bağlantıların büyümesine yol açan genlerin aktivasyonlarına yol açar.^{289, 290}

Yapılan çalışmalarda kısa dönem hafızadan uzun dönem hafızaya geçişte CREB-1 'in düzenleyici ve destekleyici olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Bununla beraber uzun dönemli hafızanın da bazı supresör genlerle baskılandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan en önemli supresör genlerden bir tanesi de CREB-2 dir. CREB-2 uzun dönemli hafızada fasilasyonu baskılar. CREB-2 bloke edildiğinde, serotoninin sadece dakika düzeyinde yaptığı görevin, günlerce sürdüğü, sinaptik gücün arttığı ve sinaptik bağlantıların arttığı görülmüştür.^{291, 292}

Uzun dönem hafıza oluşumunda PKA tarafından aktive edilen ApCREB-1 ve MAPK tarafından aktive edilen ApCREB-2 nin eşzamanlı artışı gerekmektedir. Bunun yanısıra

pApCREB-1 in injeksiyonu 24 saat serotoninin salınımına ve tetik fasilitasyonuna yol açar.^{293, 294}

Çalışmalar, kısa süreli hafızadan uzun süreli hafızaya geçişin transkripsiyonel reseptör ve transkripsiyonel aktivatörler gibi negatif ve pozitif düzenleyiciler tarafından yönetilir olduğunu ortaya koymuştur. Bu aktivatör ve reseptörler birbirleriyle fiziksel ve fonksiyonel olarak devamlı etkileşim halindedirler. Bu süreç içerisinde de devamlı bir gen aktivasyonu, düzenlenmesi ve supresyonu ile birlikte devamlı bir sinyal iletimi mevcuttur. CREB mekanizmasını düzenleyen çok sayıda kinaz bulunduğu gibi (PKA, CaMKII, RSK2, MAPK, VE PKC) fosfatazlar (PP1, Kalsinörin) da vardır. CREB düzenlenmesi çeşitli sinyal transdüksiyon yollarının sinyallerinin entegre hizmet etmektedir. Bu entegrasyon, aktivasyon ve baskılama yeteneği de CREB 'in bellek ve hafıza işlevlerinin neden merkezinde olduğunu açıklar.²⁹⁵

Ayrıca CREB gen ekspresyonunda diğer transkripsiyon faktörlerinin düzenleyicisi olarak da görev yapmaktadır. Bunlara SRF, c-dos, EGR-1 ve NF-kB örnek olarak verilen transkripsiyon faktörleri olmakla birlikte tüm bunlar beraber sinaptik plastisitede ve değişik öğrenme formlarında rol oynamaktadırlar.^{296, 297}

Bu çalışmalar, LTP aşamasında histon proteinlerinde asetilasyonun transkripsiyonda etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca asetilasyon basamaklarında hem fasilitatör hem de inhibiör rol oynayabilen C/EBP gibi stimulatörlerin varlığı da tesbit edilmiştir. Sonuçlar kritik kromatin değişikliklerinin uzun süreli hafızanın oluşumunda gerekli olduğunu göstermiştir.²⁹⁸

Uzun süreli hafızayı kısa süreliden ayıran en önemli faktör, yeni sinaptik yolların gelişimidir. Hem sensitizasyonda hem de habitüasyonda bu değişiklikler olmaktadır ancak çalışmalarda görülmüş ki, habitüasyon tip öğrenmede presinaptik terminallerde motor nöron ve internöronlarla olan sinaps sayısı, kontrol gruplarındaki presinaptik terminal ve motor nöronlar arası sinaptik bağlantılardan %35 daha azdır. Buna karşın uzun süreli hafızada sensitizasyon gelişen durumlarda duysal nöronlardaki presinaptik terminal sayısı 2 kattan fazla artar. Öğrenmedeki sinaptik gelişim sadece duysal nöronlarla sınırlı değildir ayrıca postsinaptik nöronlardaki dendritler de büyümekte ve ek duysal uyarıları karşılamak için yeniden şekillenmektedir. Uzun süreli hafıza sinaptik etkileşimin son halini yansıtmaktadır. Sinaptik değişiklikler sadece duysal nöronlar arası etkileşimde olmayıp

bunun yanısıra internöronlar ve motor nöronlarda da olmaktadır. Değişik form ve değişik periyotlarda öğrenme modelleri sinaptik değişimleri dakikalardan haftalara, aylara kadar uzatabilmektedir. ^{299, 300}

LTP ve ilişkili sinaptik değişiklikler sinapsa özgüdür ve bu özgülük de CREB-1'e bağlıdır. CREB-1'in bir antikor tarafından bloke edilebilir olması, sinyallerin sadece retrograd değil aynı zamanda anterograd olduğunu yani sinapstan çekirdeğe de sinyal aktarımı olduğunu da gösterir. Bu çalışmalara ek olarak duysal nöronlara serotonin uygulanmasının da nüklear translyasyon için hücre çekirdeğine proteinlerin bağlanmasını ve transkripsiyon faktörlerinin nüklear porlardan geçebilmesini sağlarlar. Aynı şekilde NMDA aktivasyonu da hipokampal hücrelerde nüklear porlardan geçişi düzenler. Bu transkripsiyonu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılammış olsa da efektör moleküllerin çalışma şekli hakkında deneyler yapılmaktadır. Daha gelecekte yapılacak olan nükleusa gen transkripsiyon faktörlerini taşıyıcılar (importinler) ve nükleus sinyalizasyonu hakkındaki çalışmalar transkripsiyonun nelere bağlı olduğunu bize gösterecektir. ^{301, 302}

Sinaptik iletide moleküler mekanizmaya da bakacak olursak; LTP oluşumu için hücre çekirdeğinde CRE odaklı gen üretiminin gerekli olduğunu ve bu proteinlerin sentezi için de PKA aracılı kovalent sinyallere ihtiyaç olduğunu görmekteyiz. Fosforil edilmiş CREB-1in hücre gövdesine enjekte edilmesi CRE tarafından yönlendirilen protein sentezine yol açar ve sonuçta LTP görülür. Aynı enjeksiyonu STP de yaptığımızda ise 24-48 saat içinde gen üretimini görememekteyiz. Bu deney sonuçları da CREB ve CRE'nin LTP'da görev yaptığını destekler niteliktedir. ³⁰³

Sinaptik yapıların işaretlenmesiyle, sinapslarda LTP gelişimi ve stabilizasyonu için PKA, fonksiyonel ve yapısal değişimler için de lokal protein sentez faktörlerinin gerekli olduğu görülmüştür. Hücrede bulunan mRNA, translyasyon için gerekli sinyalleri bekler. Vücut hücrelerinden sinapsa taşınımı için de spesfik sinyallere ihtiyacı vardır. Bu spesifik sinyaller araştırılırken transkripsiyon için bir düzenleyici protein olduğu düşünülmüş ve sessis durumda bulunan RNA'yı uyaran sitoplazmik polyadenylation element bindig potein (CPEB) bulunmuştur. CPEB bloke edildiğinde LTP için fasilitasyon gelişmemiştir, ApCREB bloklendiğinde ise tekrar LTP'nin gelişebildiği görülmüştür. ³⁰⁴

CPEB için yapılan modellerde, sessiz durumda bulunan mRNA'nın aktive edilmesi ve translasyonu için CREB'in gerekli olduğu. CREB'in ise iki farklı konformasyonel durumda bulunduğu görülmüştür. Biri aktif durumdayken, diğeri baskılayıcı ya da durdurucu etkide bulunur. Bazal seviyesi normalde düşük olan CPEB'in serotonin artışıyla birlikte nöranal dokularda yapımının arttığını görmekteyiz. CPEB kendi kendini de inaktif edebilen bir moleküldür. Bu şekilde LTP'de moleküler değişiklikler yapılabilmekte ve LTP'de süreklilik sağlanabilmektedir.³⁰⁵

Sinaptik plastisitede protein yapımında RNAlara da bakılacak olursa; RNA molekülü içinde bulunan yapılardan olan mikroRNAların kodlanma bölgesi içermeyen 39 adet translasyon yapmamış bölge barındırdığı, her bir mikroRNA'nın protein yapımı ve miktarını belirleyebilme özelliğine sahip olduğu görülmektedir. Diğer hücre faaliyetlerinde olduğu gibi sinaptik plastisite, hafıza ve öğrenmede de protein yapımında etkilidirler. Tanımlanabilen mikro RNAlar içinde miR134 BDNF yapımı için gerekli olup, miR-124 serotoninin sinaptik fasilitasyonunu artırarak CREB yapımını sağlar. Yapılan çalışmalarda eğitim sonrası premikro RNAların matur mikro RNalara dönüştüğü ve bu RNA artışının 1 ile 3 saat aralığında artış gösterdiği saptanmıştır.³⁰⁶

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gibi nörotrofik faktörler CREB bağımlı transkripsiyonun aktivatörleri olmakla birlikte, sinaptogenezi düzenlerler.³⁰⁷

Hipokampusta BDNF aktivasyonu, ERK bağımlı kinaz yolu kaskadını aktive ederek, direk CREB fosforilasyonunu gerçekleştirir. Daha önce yapılan çalışmalarda eksojen BDNF verilerek ve CREB bağımlı transkripsiyon aktivasyonu yapılmış deneklerde miR132'nin artışı gözlemlenmiştir.³⁰⁸

miR132 nin artması ile birlikte aktin proteininin de artışının sağladığı gösterilmiş olup sinaptik plastisitede ve dentritik spina formasyonunun gelişiminde de miR132 nin arttığı saptanmıştır. Bu bilgilere dayanarak da BDNF ye bağlı olarak gelişen sinaptik formasyonda CREB bağımlı olarak aktive edilmiş genleri görmekteyiz.³⁰⁹

Tüm bu bilgilere ek olarak bir bilgiyi de eklemek gerekiyor ki, genlerin kalıtımla aktarılıyor olması, yeni genlerin sentezlenebiliyor olması bu genlerin aktif olarak çalışacağı anlamına gelmemektedir. Bu genlerin çalışıp çalışmayacağına izin veren genler üstü bir kodlama sistemleri vardır. Bu kontrol sistemi, histonun, asetilasyon, fosforilasyon ya da metilasyonla nükleozomlara müdahale edebildiği gibi metilasyonla doğrudan doğruya DNA üzerindeki şifreleri de değiştirebilmektedir.³¹⁰

.Tüm bu bilgilere dayanarak CREB fosforilasyonunu bloke edebilen Galaninin hafıza ve öğrenme üzerine LTP gelişimi basamağında etkili olduğu, fakat bunun yanısıra CREB den başka birçok transkripsiyon faktörleri de (örneğin enhancer binding protein C/EBP aktivator protein 1 AP-1, nuclear factor kappa B NFkB) bulunduğunu yani Galaninin tek başına hafıza ve öğrenmede LTP gelişimini azaltıcı bir faktör olduğunu fakat tamamen engelleyemediğini söyleyebilmekteyiz. Bunun yanısıra nedeninin CREB fosforilasyonunda meydana gelen hasara bağlı olduğu bilinen Rubinstein Tabyi Sendromu ve Alzheimer hastalığının tedavisinde ise CREB proteinlerinin kullanılması tedavinin altın standardı olarak gösterilmektedir.

Özetleyecek olursak: Uzun dönemli hafızanın altında yatan sinaptik plastisite mekanizmasında hafızanın değişik formlarında plastik değişiklikler rol oynamaktadır. Moleküler mekanizmaya bakacak olursak da cAMP,PKA, CRE, CREB-1 VE CREB-2 yi beyin tüm değişik bölgelerinde görmekteyiz.

2.8. Hafıza ve Öğrenmeye Etki Eden Hormon ve Norotransmitterler

Adrenal medulladan salgılanan epinefrin ve adrenal korteksten salınan kortizol, emosyonel aktivasyondan hemen sonra salınmakta ve öğrenme aşamasında etkili olmaktadır.³¹¹

Öğrenme sonrası ilaç terapilerinin hafıza konsolidasyonunu artırdığı ve endojen aktivasyonun konsolidasyonu düzenlediği görülmüştür.

2.8.1. Epinefrin

Adrenomedullar hormon olan epinefrin, ratlara enjekte edildiğinde long term potansiyelizasyonu artırıcı etkileri görülmüştür. Epinefrin kan beyin bariyerini geçemediği için hafıza konsolidasyonunun belli bölümlerine β -adrenoreseptörlerinin aktivasyonunu artırarak etki eder. β -adrenoreseptör antagonistleri olan ilaçlar da kan beyin bariyerini geçemese de periferden verilen epinefrinin hafıza üzerine etkisini bloke etmiştir. Epinefrin etkilerini gösterdiği β -adrenoreseptörler vagal efferentler üzerinde lokalize olurlar ve nucleus tractus solitarius projesiyon verirler.³¹²

Bu projesiyonlar da direk ve indirek olarak lokus coeruleus aracılığıyla ön beyine ulaşır.³¹³

Nukleus traktus solitarius (NTS), periferel adrenerjik aktivasyon ve beyin hafıza düzenleme merkezleri ile arada köprü görevi görür. Öğrenme sonrası (posttraining) β -adrenoreseptor agonistlerinin periferel verilmesinin hafızayı artırıcı etkisi vardır. Bu artış beyine geçebilen) β -adrenoreseptor antagonistlerinin etkisiyle bloke edilebilir. ³¹⁴

Posttrainig periferel glukoz verilmesinin de zamana bağımlı etkilerinin epinefrin yapımını artırıcı etkileriyle oluştuğu, hatta epinefrinin hafızayı artırıcı etkilerinin glikojenolizi artırarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir. ³¹⁵

Optimal dozlarda epinefrin ve glukoz plazma glukoz düzeyini artırıcı etkisinin yanında, glukoz beyine direk geçer ve beyin glikoreseptörlerini direk etkiler. ³¹⁶

Diğer yapılan çalışmalarda da sistemik ve amigdala içine, posttrainig verilen opioid peptiderjik agonistlerin ve antagonistlerin hafızayı bozduğu ve artırdığı görülmüştür.

Daha önce yapılmış çalışmalarda epinefrinin beyinde norepinefrin salınımını etkilediği görülmüştür. ³¹⁷

B adrenoreseptor antagonisti propranololun amigdala içine posttrainig uygulanması epinefrinin hafıza ve öğrenme üzerine etkisini bloke etmiştir. Bu çalışmalar da epinefrinin noradrenerjik etkisinin amigdala aktivasyonu ile birlikte gösterdiğini desteklemektedir. Ayrıca, norepinefrin ya da β -adrenoreseptor agonisti clenbuterol'un amigdala içine enjeksiyonu hafıza ve öğrenmeyi artırmaktadır. ³¹⁸

β -adenoreseptor aktivasyonuna ek olarak α -adrenoreseptor aktivasyonu da bazolateral amigdalada hafıza konsolidasyonuna etkilidir. Selektif α_2 -adrenoreseptor antagonist idazoxan'ın posttrainig amiglada içine verilmesi hafıza konsolidasyonunu artırmış olup, selektif α_2 -adrenoreseptor agonist UK 14,304'ün hafızayı olumsuz etkilediği görülmüştür. ³¹⁹

α_1 -adrenoreseptörlerin hafızayı artırıcı etkileri β -adrenoreseptörlerle birlikte çalışmalarına ve aralarındaki etkileşime bağlıdır. artan hafıza ve öğrenmeyi β -adrenoreseptor antagonisti atenololun α_1 -adrenoreseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak bloke ettiği görülmüştür. Posttrainig sentetik cAMP analoglarının amigdala içine infüzyonları da β -adrenoreseptor modülasyonu ile adenilat siklaza bağlanarak hafızayı artırmaktadır. ³²⁰

BLA içine α_1 -Adrenoreseptor antagonisti prazosinin ve eşzamanlı cAMP analoglarının infüzyonunun hafıza gelişimini önlemediği α_1 adrenoreseptor aktivasyonunun β -adrenoreseptörlerin cAMP ve G protein seviyesine bağlı olarak değişim gösterdiği

düşünülmektedir. BLA'daki noradrenerjik aktivite, GABA ergic ve opioid peptiderjik maddelerin hafıza ve öğrenme üzerine olan etkilerine de bağlıdır.³²¹

Buna benzer posttrainig opioid peptiderjik antagonist naloxone'un infüzyonu hafıza gelişimini artırırken, agonistlerinin hafıza gelişimini olumsuz etkilediği görülmüştür. Naloxone'un hafıza gelişimini artırıcı etkisini ise β -Adrenoreseptor antagonistlerinin infüzyonu tarafından engellendiği görülmüştür.³²²

Opioid ilaç olan morfinin hafıza üzerine olumsuz etkilerini ise posttraing glikoz verilmesi bloke eder. Fakat glikoz verilmesi propranolol'un hafızayı bozma etkisini hafifletmemiştir. Bu durum da glikozun etkilerinin adrenerjik aktivasyonla birlikte olmadığını düşündürmektedir.³²³

Noradrenerjik aktivasyon tek başına olduğu gibi diğer modülatör sistemlere de etki etmektedir. β -adrenoceptor antagonistlerinden oleoylethanolamide (OEA) , orphanin FQ/nociceptin (OFQ/N) tarafından artırılan hafıza ve öğrenmeyi bloke ettiği görülmüştür.³²⁴

β -adrenoreseptor antagonisti atenolol'un de BLA içine infüzyonu Corticotropin-releasing Faktor (CRF) nin hafızayı artırıcı etkisini bloke eder. Adrenoreseptörlerin aktivasyonu amigdalada hafıza ve öğrenme konsolidasyonunda etkildirler. Bununla ilgili olarak; (1) Duygusal öğrenme deneyimleri, norepinefrin salınımına yol açar (2) İlaç ve hormonlardan bazıları norepinefrin salınımını artırabilir veya azalatabilir. (3) Yapılan mikrodializ çalışmalarında da norepinefrin seviyesinin amigdalada değişimleri bu teorileri destekler durumdadır. Hafıza ve öğrenmeyi destekleyen ilaç ve hormonların amigdaladaki norepinefrin miktarını artırdığı, hafıza ve öğrenmeyi azaltan ilaç ve hormonların ise amigdalada norepinefrin salınımını azalttığı gösterilmiştir.³²⁵

Yapılan başka çalışmalarda da nervus vagus ya da NTS stimülasyonunun amigdalada norepinefrin salınımını artırdığı ve hafızayı geliştirici etki gösterdiği gösterilmiştir. Buna ek olarak öğrenme antrenmaları sırasında da amigdaladaki norepinefrin miktarının arttığı görülmüştür.³²⁶

Deneylerde norepinefrinin amigdala üzerinde uyarımı yüksek bir eğitim koşullarındaki miktarının da yükseldiği görülmüş olup, düşük seviyede uyarıma yol açan eğitim sonrası BLA'daki noradrenalin aktivasyonunun güçlü bir hafıza oluşturamadığı da belirtilmiştir.

2.8.2. Glukokortikodiler:

Emosyonel durumlarda salınımları artan glikokortikoidler, hafıza modülasyonunda da görev almaktadırlar.³²⁷

Posttraining glukokortikoid verilmesi doza ve zamana bağlı olarak hafıza ve öğrenmeyi artırıcı yönde etki yapar. Glukokortikoidler lipolitik yapıda oldukları için beyin dokusuna kolaylıkla geçerek mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerini etkilerler. Mineralokortikoid reseptörleri doğal kortikostrona ve aldosterona yüksek afinite gösterirler ve çoğunlukla bazal kortikosteronla doyarlar. Glikokortikoid reseptörleri ise yüksek kortikostreona doygun hale gelirler.³²⁸

Glukokortikoidler, hafıza ve öğrenme üzerine selektif etkilidirler. Trainingden çok az önce yada hemen sonra MRs bloke edilmeden sadece GRs bloke edildiğinde uzun süreli hafızanın bozulduğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra glukokortikoidlerin hem intraselluler hem de ekstrasellüler reseptörlere etki ettiği ve DNA üzerinde gen transkripsiyonuna etki edebildiği ve proteinlerin diğer transkripsiyon faktörleriyle etkileşimi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir.³²⁹

Glukokortikoidler membran reseptörleriyle etkileşime girerek, norepinefrinin sinyal kaskadında G proteinleriyle olan etkileşimine etki edebilir.³³⁰

Kortikosteron sentez inhibitörü kortikosteronun epinefrine bağlı olarak gelişen hafızayı artırıcı etkisini azalır.³³¹

Çalışmalar sonucunda epinefrin ve kortikosteroidlerin birlikte sinerjik etki göstererek hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. CRF un da BLA infüzyonu hafızayı artırıcı etki yapmaktadır ve CRF reseptör antagonistleri de bu etkiyi azaltmaktadır.³³²

BLA'daki glukokortikoid miktarı da hafıza ve öğrenme üzerine etkilidir. Glukokortikoidlerin etkileri de epinefrine benzemektedir. Amigdala ile ilişkisine bakacak olursak, BLA ve striatum lezyonlarında sentetik glikokortikoid olan deksametazonun eğitim sonrası enjeksiyonuna bağlı hafızayı artırıcı etkisi kaybolur. Hem sistemik hem de intra BLA glikokortikoid infüzyonları hafıza modülasyonunda etkilidirler.³³³

β -adrenoreseptör antagonistlerinin BLA içine eğitim sonrası infüzyonları glukokortikoidlerin hafızayı artırıcı etkisini bloke etmektedir. BLA içine glukokortikoidlerin inüzyonunun hafıza ve öğrenmeyi artırıcı etkisini epinefrinle birlikte gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bunun yanısıra glikokortikoidlerin elektrofizyolojik

çalışmalarında BLA 'da uyarılabilirliği artırdığı gösterilmiştir.³³⁴

Habitüe edilmiş ve yohimbin (presinaptik adrenerjik reseptör inhibitörü) verilmiş ratlarda kortikosteronun BLA nöronlarını, CREB immunoreaktif düzeyini artırarak aktive etmiş olması, BLA nöronlarının glukokortikoidler ve noradrenerjik aktivasyonlar için ve ikisinin sinerjik çalıştığı kritik bir alan olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, epinefrin ve glukokortikoidlerin hafıza ve öğrenme üzerine etkilerinin, NTS bölgesinin de dahil olduğu beynin farklı noktalarını içeren kısımların amigdalanın bazolateral bölgesine gönderdiği projeksiyonlarla oluştuğu görülmüştür.³³⁵

Sistemik deksametazon hafızayı artırıcı etkisini, NTS içine infüze edilen glukokortikoid reseptör antagonistlerinin bloke ettiği görülmüştür. Yapılan mikrodializ çalışmalarında da glukokortikoidler, amigdala norepinefrin salınımını kolaylaştırırlar. Amigdala içine kortikosteron uygulanmasının 15 dakika sonrası norepinefrin seviyelerinin arttığı görülmüştür.³³⁶

2.8.3. GABA

Yukarıda da tartışıldığı gibi hafıza ve öğrenme üzerinde birçok nöromodülatör sistem noradrenerjik ve muskarinik kolinerjik sistem üzerinden bazolateral amigdala ile birlikte etkilerini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda opioidlerin ve GABAerjik maddelerin hafıza konsolidasyonu üzerine etkilerini adrenerjik sistem üzerinden gösterdiği görülmüştür. Opioidlerin beyinde noradrenalin salınımını düzenlediği bilinmekte ve β -adrenoseptor antagonisti propranolol'un opioid reseptör antagonisti naloxone'un hafıza ve öğrenmeyi artırıcı etkisini bloke ettiği görülmüştür.³³⁷

β -adrenoseptor agonisti clenbuterol'un, GABA'ergic agonisti olan musimol'un hafıza ve öğrenme üzerine kötü etkisini bloke ettiği görülmüştür. Opioidlerin ve GABA'nın beyinde norepinefrin salınımını azaltarak hafıza ve öğrenmeyi bozduğu görülmüştür.³³⁸

BLA içine GABA ergic reseptör antagonistleri bicuculline ve picrotoxinin infüzyonu, hafıza gelişimi artırırken, antagonistleri hafıza gelişimini önlemiştir.³³⁹ Yapılan çalışmalarda eğitim sonrası GABA antagonistlerinin verilmesi korku bağlamsal öğrenmeyi artırmıştır.³⁴⁰ Daha önceki çalışmalarda da eğitim sonrası BLA içine GABA antagonistlerinin infüzyonu epinefrin gibi hafıza konsolidasyonunu artırmıştır. .

Propranololun BLA içine infüzyonu ise bu gelişimi bloke etmeyi başarmıştır. Bunun yanısıra GABA ergic agonistlerin BLA içine norepinefrinle birlikte infüzyonu, epinefrin tarafından indüklenen gelişimi bloke etmeyi başaramamıştır. Sonuçta da BLA da GABA ergic etkilerin norepinefrinle azaltılabildiği görülmüştür.³⁴¹

2.8.4. Asetilkolin reseptörleri

Nikotinik asetilkolin reseptörleri ile biliş işlevleri arasında sıkı bir bağlantı vardır. Bazı ilaçların bu nikotinik asetilkolin reseptörlerine etki ettiğini ve Alzheimer ve şizofreni gibi biliş bozukluklarına neden olan hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde 5 subunite sahiptirler. Santral ve periferik sinir sisteminde postsinaptik ve presinaptik plastisitede Ca kanallarıyla birlikte sekonder mesajcılara etki ederek sinaptik plastisiteyi etkilediği bilinmektedir.³⁴²

Nikotinik asetilkolin reseptörleri hipokampusta bol miktarda bulunmaktadır. Hipokampusun alt bölgelerinde ve DG ve CA1 alanında yüksek miktardadır. Nikotinik reseptörler glutaminerjik primidal hücrelerde ve GABA erjik nöronlarda bulunmaktadır. Primidal nöronlarda postsinaptik ve presinaptik nöronlarda lokalizedir. Özetle hipokampus epizodik, spasyel, mekânsal, bağlantısalve temporal nıları hızlı ve verimli şekilde işler. Asetilkolinin hipokampusun subregion bölgelerinde salınım ritminin değişmesiyle hafıza ve öğrenmeyi etkiler. Asetilkolin salınım ritminin artması sinaptik plastisiteyi artırmaktadır.³⁴³

2.8.5. Muskarinik reseptör agonistleri

İlaçların da nöromodülatör etkilerine ve transmitter sistemlerle olan etkilerine bakacak olursak, GABA (picrotoxin, bicuculline) ve kateolaminler (amphetamine, clenbuterol) üzerinden etki yaparak hafızayı artıran, opioid reseptör antagonistlerine etki eden ve muskarinik reseptör agonistlerini görmekteyiz.³⁴⁴

Norepinefrinin hafıza ve öğrenme üzerine olan etkileri için muskarinik kolinerjik aktivasyona da ihtiyaç duymaktadır. Muskarinik kolinerjik reseptör antagonisti atropin β adrenoceptor agonisti clenbuterol'un hafıza ve öğrenmeyi artıcı etkisini azaltmıştır.³⁴⁵

BLA 'nın kolinerjik innervasyon kaynağı olan nukleus bazalisin lezyonlarında hafıza ve öğrenmenin azaldığı ve eğitim sonrası BLA infüzyonlarında asetilkolinezteraz inhibitörlerinin azalan hafıza ve öğrenme hasarını hafiflettiği görülmüştür.³⁴⁶

BLA da Kolinerjik aktivasyon glukokortikoid ve dopaminin hafızayı artıracı etkisi

açısından kritik rol oynar. BLA'nın kolinerjik aktivasyonla birlikte hafıza ve öğrenmeyi artırıcı etkisi dopaminle eş zamanlı olduğu görülmektedir. Dopamin reseptör antagonistleri eğitim sonrası BLA içine parasempatomimetik ilaç uygulanmasına bağlı olan hafıza ve öğrenmedeki artışı bloke eder.³⁴⁷

2.8.6. NMDA Reseptörleri

LTP'yi aktive eden yolların izlenmesinde glutamatın major exitatör trasnmmitter olduğu keşfedilmiş ve farklı birçok değişik reseptöre sahip olduğu görülmüştür. Tüm bu reseptörler 2 major grup altında toplanmış NMDA ve non NMDA (Alfa amino 3 hidroksi 5 metilizokzasole 4 propiyonik asit (AMPA), kainate ve metabotropik) reseptörler. Bu reseptörlere ait spesifik antagonistler araştırılırken Mg'un voltaj bağımlı NMDA reseptörlerinin bloke ettiği görülmüştür. LTP için önemine bakacak olursak, Schaffer kollateral liflerindeki yolakların NMDA reseptörlerine bağlı olduğunu görmekteyiz.³⁴⁸

LTP esnasında endozomlarda bulunan hücre içi AMPA tip reseptörlerin bir havuzdan postsinaptik zara hızlı bir şekilde eklendiği görülür. Postsinaptik hücrede bir veya daha fazla retrograd habercilerin yer aldığı presinaptik değişiklikler olsa da bunlar hipokampuste frekansa veya kullanılan stimülasyon desenine bağımlıdır. Yine yapılan çalışmalarda spatial hafızanın NMDA reseptörlerine bağlı olduğu ve NMDA'nın aktivasyonu ile gerçekleştiği görülmüştür.³⁴⁹

BLA içine NMDA partial agonisti cycloserine'in hem eğitim öncesi hem de eğitim sonrası verilmesi hafıza ve öğrenme konsolidasyonunu artırmıştır.³⁵⁰

Korku temelli öğrenme modelinde moleküler substratlar da tanımlanmıştır. Bu modelde de NMDA reseptörleri kritik rol oynamaktadır. NMDA reseptörlerinin aktiflenmesi protein kinaz A bağımlı cAMP ve salınım ve calmodin kinaz II ve ekstraselluler düzenleyici kinaz (ERK) 1 aktifler.³⁵¹

Bunun yanısıra cycloserine 'in GABA ergic agonistlerin hafıza ve öğrenme üzerine olan negatif etkilerini bloke edebildiği gösterilmiştir. Hafıza ve öğrenmeye etki eden diğer ilaç ve hormonlara bakacak olursak da CRF ,adrenokortikotropin ve vazopresin, oksitosin, p maddesini, histamin ve endokanaboidleri görmekteyiz.³⁵²

2. 9. Spatial Öğrenme

Spatial Öğrenme veya diğer adıyla mekansal öğrenme; öğrenme ortamı hakkındaki bilginin uzayda öğrenilebilir olduğu ve motivasyonel ilgili uyaranların konumunu hatırlamak için kodlanmış olduğu süreçtir.³⁵³

Öğrenmenin bu formu, hipokampus ve medial entorinal korteks gibi çevresi bölgelere bağımlıdır. Bilişsel harita teorisi kemirgenlerde hipokampus ve diğer parahipokampal bölgelerde uzamsal bellek ve navigasyon için temel sağlayarak, çevre içinde içerik ve yerleri temsil ettiği gösterilmiştir. İnsanlarda söz konusu olduğunda, teori aynı zamanda mekansal ilişkileri sağ hipokampus ile hipokampal bölgenin birlikte fonksiyonunu ve dil ile arasındaki ilişkileri sağlamak için sol hipokampusun birlikte işlev yaptığı gösterilmiştir.³⁵⁴

Ayrıca, bir veya her iki hipokampal ve frontal loblardan kaynaklı temporal informasyonların birlikte çalıştığı bir spatiotemporal hafıza söz konusudur. İnsanlarda ratlardan farklı olarak sembolik olarak temsil edilen uzaysal hafıza alanları da mevcuttur.³⁵⁵

Moris water maze testi hipokampus bağımlı spatial öğrenemenin yüksek platform bulunan bir yüzme havuzunda yapılan test modelidir. Öğrenme birkaç gün sürmekle birlikte bazı çalışmalarda platformun yeri değişmekte ve test aşamasında platformu bulma süreleri araştırılmaktadır.³⁵⁶

2.9.1. Spatial Hafızanın nöroanatomi:

Çevresel ipuçlarının bulunduğu alanlarda yer hücreler tüm hipokampus boyunca farklı lokalizasyonlarda ateşlemeler gösterir ve hipokampusta bulunan yer hücrelerinde gerçekleşen ateşlemeler, spatial hafıza ve hipokampus arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir. Yer hücrelerinin benzer hassasiyetleri, bir hayvan tarafından araştırılan tüm çevre boyunca bir sistem oluşturur ve her bir hücre birden çok ateşlemeler yaparak uzaysal hafızayı oluşturur.³⁵⁷

Başı yönlendiren hücreler, vestibuler sistemle ilgili duyuları almaktadır ve başı yönlendirmektedir. Buna ek olarak parahipokampal bölgede bulunan spatial hücreler de belirli nesnelere yönelmeyi sağlar.³⁵⁸

Tüm bu sistem içinde spatial hafızada en çok rol oynayan, hipokampus ve alt bölgeleridir. Cornu amonis, CA1, CA3, DG ve hilus olmak üzere alt bölgelere ayrılan

hipokampus, mekânsal öğrenmenin keskinleştirilmesi ve mekanın hatlarının çizilmesini ve dengesini sağlar.

İnsanlar spatial hafızayı oluşturan bilgileri, semboller şeklinde alır ve bu semboller direk deneyimlere dayalıdır. Bilişsel harita, direk navigasyon deneyimlerinden oluşur.³⁵⁹

Uzaysal hafıza ve öğrenmenin gelişiminde LTP oluşumunda protein sentezi aşamasında 1592 adet değişik protein tesbit edilmiş olup, bu proteinlerin 165 adedinin bellekle ilgili varyans oluşumunda ilgili olanlar, hızlı öğrenmede değişik 146 proteinlerin ve öğrenmenin son aşamasında 123 proteinin olduğu tesbit edilmiştir. Bu proteinler, sinaptik iletim ve aktin filamentlerinin düzenlenmesi, sinyal nörotrofik faktörlerin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri, metabolik aktiviteyi artıran proteinler, hücre iskeleti organizasyon proteinleri olarak değişik gruplarda bulunmaktadır.³⁷⁰

2.10. Galanin'in Hafıza ve Öğrenme Üzerine Etkileri

Bir nöropeptid olan galanin 30 sene önce keşfedilmiş olup, galanin, galanin-like peptide (GALP), galanin-message associated peptide (GMAP) ve alanin olmak üzere ailesinde 4 adet üyeye sahiptir. Biyolojik ve patolojik pek çok olayda görev alırlar.³⁷¹

Galanin, Profesör Viktor Mutt ve arkadaşları tarafından Karolinska Entitüsünde bulunmuş olup, C terminalinde α -amide motifleri bulundurmasıyla dikkati çeken bir molekül olmuştur. Galanin plazmadan temizlenme yarıömrü olarak 3.7 ± 0.4 dakika olduğu belirtilmiştir. Moleküler olarak yazılışı $C_{146}H_{213}N_{43}O_{40}$ şeklinde olup, molar kütlesi $3210,56 \text{ g/mol}$ 'dür.³⁷²

Galanin enjeksiyonundan sonra pik aktivasyonunu 30 dakika sonra göstermektedir. Galanin İnsanlarda 30 diğer canlılarda 29 aminoaside sahip bir nöropeptid olup, N-terminalinde glycine ve C-terminalinde alanine içermektedir. İlk 15 aminoasidi tüm canlılarda aynı olsa da, N-terminal bağlantısı biyolojik aktifliği için kritik olan bölümdür.³⁷³

C Terminal bölümü ise farklılık göstermekte olup, reseptör afinitesi gösterir ve proteolitik ataklara karşı yapıyı korur. Galanin hipokampusun septal kolinejik ve locus coeruleus'ta noradrenerjik inputlarla salınan bir nörotransmitterdir.³⁷⁴ Galanin, glutamat, norepinefrin, serotonin ve asetilkolinin salınımını engellemektedir. Diğer moleküller üzerindeki etkilerini, adenil siklazı inaktive ederek ve phosphatidylinositol hidrolizisi aktive ederek göstermektedir.³⁷⁵

3 adet reseptörü saptanmış olup kemirgen beyinlerinde geniş bölgelere yayılmış durumda bulunan bir nöropeptiddir. Ratlarda galanin locus coeruleus (LC) bölgesinde noradrenalinle birlikte ve dorsal kök gangliyonlarında (DRG) serotoninle birlikte bulunmaktadır. İnsan ve ratlarda daha çok noradrenalinle birlikte ifade edildiği görülmüştür fakat insanlarda DRG nöronlarının galanin sentezi mevcut değildir.

Galanin literatüre geçmiş çok farklı fonksiyonlara sahiptir. Östrojen üzerine etkileri gösterilmiş olup, lösemi inhibitör faktörün (LIF) up regülasyonu ve sinir büyüme faktörü (NGF) down regülasyonunda etkileri gösterilmiştir. ³⁷⁶

Geniş çapta santral ve periferik sinir sisteminden ifade edilmekte olup endokrin sistemde de bulunmaktadır. Asetilkolin, serotonin, glutamate, GABA, noradrenalin ve dopamin birlikte bulunduğu nörotransmitterlerdir. Enkefalin, NPY, substance P, vasopressin, calcitonin gene-related peptide ve gonadotropin-releasing hormon birlikte bulunduğu nöropeptidlerdir. ³⁷⁷

Duysal ve motor sinir sisteminin gelişiminde ve sinir hasarı sonrası iyileşmede hem periferik hem de santral sinir sisteminde galaninin up regülasyonu görülmekle birlikte, Alzheimer hastalarında bazal ön beyin bölgesinde ekstra gelişen up regülasyonlar görülmektedir. ³⁷⁸

Galaninin ayrıca keratinositlerde, ekrin ter bezlerinde ve kan damarları çevresinde ifade edildiği bilinmektedir. Dermiste bulunan makrofajlarca da ifade edilmektedir. ³⁷⁹

Galanin reseptörlerinin üç subtipi tanımlanmış olup Gal1, Gal2 ve Gal3 olarak adlandırılmıştır. G protein kapılı ailesine mensuptur. Gal1 ve Gal3 santral sinir sisteminde daha yaygın bulunurken, özellikle de hipokampustan ifade edilmektedir. ³⁸⁰ Galaninin üç reseptörü de G kapılı protein ailesi üzerinden etki göstermekle birlikte, cAMP sinyal kaskadı üzerinden etkili olmaktadır. ³⁸¹ Sinyal yolunda adenilat siklazı inaktive eder ve MAP kinazın aktivasyonunu da yavaşlatır. Bunların yanısıra galaninin, nöronları CREB fosforilasyonunu inhibe ederek excitotoksiteden de korur. Bu fosforilasyonun inhibitör efektinin Gal 1 tipi reseptörlerin feedback mekanizmasına düzenlenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

GAL1 tip reseptör, insan melanoma hücrelerinden, rat ve farelerden klonlanarak elde edilmiştir. ³⁸² GalR1 ve GalR2 adenila siklaz inhibisyonunu G_i üzerinden yaparken, GalR3 'ün at G_o , G_q , ve G_i üzerinden etkisini gösterdiği bildirilmiştir. Gal1 reseptör sinyal yolu G_i tipi G proteinlerine bağlıyken, Gal2 reseptör yolu, G_q / G_i yolunu kullanır. İn situ hibridizasyon çalışmalarıyla, galanın ve reseptörlerinin beyinde hangi bölgelerde lokalize olduğu daha iyi çalışılmıştır. Galanın ve GalR3'e ait mRNAların daha yoğun olarak adrenerjik locus coeruleus bölgesinde, GalR3 ün de dorsal raphe nukleusta seratonerjik nöronlarla birlikte bulunduğu görülmüştür. LC'da bulunan galanın ve reseptörlerinin miktarına bakacak olursak sırlama, galanın >> GalR3 >> GalR1 > GalR2 ve bunun yanısıra DRN daki miktarlarına bakacak olursak galanın >> GalR3 >> GalR1 = GalR2 olduğunu, önbeyinde de GalR1 > galanın > GalR2 olduğu görülmüştür. ³⁸³

GAL1 Tip reseptör ekspresyonunu, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ve buna bağlı transkripsiyon faktörü CREB tarafından düzenlenir. GalR1 mRNA northern blot kullanılarak fetal beyin dokusunda ve intestinal dokuda tanımlanmıştır. ³⁸⁴ Santral ve periferik sinir sisteminde de hipokampus, hipotalamus, amigdala, talamus, korteks, medulla oblongata, spinal kord, ve DRG bulunan dokularda bulunduğu rapor edilmiştir. GALR1 aktivasyonu, G_{α_i}/α_o tipi G-proteinleri üzerinden adenilat siklaz inhibisyonu yapar ve bunun yanısıra MAPK aktivasyonunu stimule ederek, PKC yolunu aktifler. ³⁸⁵ Hipotalamus, spinal kord, and DRG 'ında bulunan GALR2'nin C- terminallerinde bulunan 15 farklı aminoasitle ratlar ve insanlarda ayrımı yapılabilir. GALR2 ayrıca forskolin tarafından stimule edilen cAMP yapımını inhibe eder ve hem GALR1 hem de GALR2, CREB'i inhibe eder. GALR3 ilk olarak rat hipotalamusundan izole edilmiştir. ³⁸⁶

Hipokampusta, long term potansiyelizasyonun gelişimde bir evre olan CREB fosforilasyonunda ortaya çıkan değişiklikler, hafıza ve öğrenmeyi etkileyebilmektedir. Hipokampal formasyonda kolinerjik ve noradrenerjik liflerden salınan bir nöropeptid olan galaninin morris su testinde ratlarda hafıza ve öğrenmede bozulmalara neden olduğu görülmüştür. CREB fosforilasyonuna etki edebilen birçok nörotransmitter olmasına rağmen galanın kadar suprese edebilen başka bir molekül henüz tanımlanmamıştır. İn-vivo verilen galaninin dentate gyrusta LTP ve CREB fosforilasyonunda inhibitör rol oynadığı Gal1 ve Gal 2 tip reseptörlerle etkili olduğu ve

galaninin hafıza ve öğrenmede majör regülatörlerden biri olduğu gösterilmiştir. Galaninin lateral ventriküllere ya da hipokampusa infüzyonunun birçok hafıza türünde kazanılmış ya da çalışan hafızada bozulmalara yol açtığı, korku temelli ve moris su tankı testlerinde ratlarda gecikmelere neden olduğu bilinmektedir. ³⁸⁷

Galaninin öğrenme ve hafıza üzerine olan etkilerinin adenilatsiklaza bağlı olarak ortaya çıktığı ve bir non-spesifik adenilat siklaz aktivatörü olan forsolin verilmiş ratlarda hafıza ve öğrenmede bir azalma olmadığı görülmüştür. Yapılan çok çalışmada adenilatsiklaz aktivitesinin hafıza ve öğrenmede özellikle de LTP oluşumunda kritik bir rol oynadığı cAMP seviyelerinin düzenlenmesinde ve PKA tarafından katalizlenen CREB fosforilasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Galanin infüzyonu sonrasında da hipokampal CREB fosforilasyonu seviyelerinde azalma gösterilmiştir. ³⁸⁸ GalR1 ve GalR2 reseptör agonistleriyle yapılan ayrı çalışmalarda da, her iki reseptörün de CREB fosforilasyonunu etkilediği ve GalR2 aktivasyonunun intrasellüler Ca seviyesini artırarak, CREB'i fosforile edebilen ekstrasellüler düzenlenmiş kinazları (ERKs) aktive edebildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda galaninin LTP üzerine etkilerine bakıldığında, galaninin hipokampal bölgede CA1 ve CA3 bölgelerine ve dentat gyrusa etkili olduğu gösterilmiştir. ³⁹⁹

Bunlara ek olarak galanin knockout farelerde LTP artışı ve galaninin normal salınımının miktarının üstünde salınım yapan ve ICV galanin verilen farelerde LTP de azalma ve spatial hafıza testlerinde gecikme görülmüştür. Galanin verilen hayvan testlerinde LTP de meydana gelen azalma ve testlerde görülen spatial hafıza defektlerine neden olarak, galaninin CREB fosforilasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. ⁴⁰⁰

Galaninin hipokampusta CREB fosforilasyonunu anlamlı şekilde azalttığı görülmekle birlikte, forskolinle (non selektif adenilat siklaz aktivatörü) yapılan çalışmalarda da, forskolinin galaninin oluşturduğu hafıza ve öğrenme defektlerini önleyebildiği görülmüştür. Galanin reseptör aktivasyonu, adenilat siklaz aktivitesini G protein kapılı GalR1 tipi reseptörleriyle inhibe eder ve cAMP bağımlı protein kinaz aktivasyonunu azaltır ve CREB fosforilasyonunu inhibe eder. Yapılan çalışmalarda da, CREB fosforilasyonunu yapan sekonder mesajcıların da inhibisyonu gösterilmiştir. Galanin

hipokampuste etkili olduğu alanlara da bakacak olursk, hem CA1 hem de CA3 bölgelerine ve dentat gyrusa etkili olduğunu görmekteyiz.⁴⁰¹

Gal1 ve Gal2 sinaptik entegrasyonda ve plastisitede dentat gyrusta rol alır. Gal1 ve GAL2 agonistleri dentat gyrusta salın grubuyla kıyaslandığında LTP'yi azaltıcı etkileri mevcuttur. Pottraining 30 dakika sonra Galanın verilen ratlarda ve elektrofizyolojik çalışma yapılan deneylerde karşımıza çıkan durum; Galanın, beynin normal fonksiyonlarında herhangi bir etkisi olmamakla birlikte, plastisiteye etki eden bir nöropeptiddir. Galaninin etkilerinin presinaptik inhibisyona bağlı olmadığı da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Dentata gyrus hücrelerinin aktivasyonları medial septum ve locus coeruleustan dentate subunit ve ekstrapokampal inputlarla gelen lokal GABAerjik internöronlarla şekillenmektedir.⁴⁰²

Bu eşleştirilmiş pulsatif indeks, hipokampal dentat gyrus hücrelerinin modülasyonlarını düzenler. Postsinaptik GABAerjik internöronlardaki eksitator postsinaptik yolların düzenlenmesinde GABA inhibisyonu önemlidir. Postsinaptik GABA reseptörleri hızlı sinaptik inhibisyonunu sağlar. GABA presinaptik reseptörlerinin de endojen transmitterlerin salınımının kontrolüne karşı duyarlı olduğu bilinmektedir. NMDA reseptörlerinin sinaptik plastisitede rol oynadığı görülmüş olup, yeni öğrenme için gerekli ve etkili olduğu saptanmıştır.⁴⁰³

NMDA reseptörlerini baskılayan AP5 (n- 2-amino- 5-phosphonopentanoate) ile yapılan çalışmalarda normal hipokampal sinaptik iletiyi azalttığı ve LTP'yi önlediği görülmüştür. NMDA artışını sağlayan ilaçların da LTP'yi artırarak hafıza ve öğrenmeyi artırdıkları bilinmektedir. LTP oluşumunda CaMKII, cAMP-dependent protein kinases gibi bir çok mekanizm aktiflense de Dentat gytrusta intraselluler Ca²⁺artışı NMDA reseptörlerinin LTP üzerine olan ana mekanizmasıdır.⁴⁰⁴

Glutaminerjik postsinaptik yanıtlar ve kollateral bağlantılar, GABA internöronlarından GABA salınımını uyandırır. Bunu 25-50 msn içinde yapar ve feed forward inhibisyon 100 msn den uzun sürmez. Hipokampal dokulardaki western blots analiz sonuçları da,

galanin verilen ratlarla salin verilen kontrol grubu ratlara kıyasla CREB fosforilasyonunda oluşan azalmayı desteklemektedir. Alzheimer hastalarında salgılanan galanin miktarının normalden fazla olduğunun tesbit edilmesinden sonra bilişsel fonksiyonların bozulmasından sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Alzheimer hastalarında, nuklues bazaliste maynert çekirdeğinde kolinerjik nöronlarda galanin liflerinin hiperinnerve olduğu görülmüştür.⁴⁰⁵

Alzheimer hastalığının değişik basamaklarında da bazal nukleuslarda ve amigdalada salgılanma miktarlarının farklı olduğu gözlemlenmiştir. Bu klinik semptomlar da hafıza kaybı ve davranışsal hasarlara neden olarak değişken galanin miktarını işaret etmektedir.

Hafıza ve öğrenmeye ait yapılan testlerde morris water maze testi, radial maze spatial öğrenme testi, pasif kaçınma, ve korku ile öğrenme testlerinde farklı dozlarda galanin kullanılmış olup, galaninin long term potensiyelizasyonu kolinerjik Schaffer kollaterallerinde inhibisyon yaparak, sinaptik plastisiteyi geciktirdiği gözlemlenmiştir.

Galanin mutasyonlu ratlarda yapılan çalışmalarda ve galanin salınımının artmış ratlarda yapılan çalışmalarda, adrenerjik nöronlara spesifite gösteren dopamine β -hydroxylase promoter (D β H) birlikte kullanılmıştır. Galanin salınımı normalin üstünde ve dopamine β -hydroxylase promoter (D β H) verilmiş ratlar, hafıza ve öğrenme bozukluklarını daha üst düzeyde göstermiş olup, hem yiyecek ile yapılan hem de korku temelli öğrenme modellerinde başarısız olmuşlardır.⁴⁰⁶

Buna karşılık galanin mutasyonlu ratlarda verilen D β H ile yapılan hafıza ve öğrenme testlerinde kontrol grubuyla herhangi bir fark bulunamamıştır.

Galanin antagonistlerinin kullanıldığı ve galanin reseptör mutasyonlu ratlarda yapılan çalışmalarda da normal fiziksel koşullar altında, normal hafıza ve öğrenme prosesinin geliştiği görülmüştür. Galaninin bazı nörotransmitterlerin salınımına da etki ettiği bilinmekle birlikte bunlardan en önemlileri, glutamat ve asetilkolindir.⁴⁰⁷

Standart hafıza ve öğrenme durumlarında, nöral ateşlemede endojen galanin salınımı aktiflenmez. Ancak ekstremler fiziksel koşullarda galanin salınımı olmaktadır.

İnsan beyni incelendiğinde, galaninin sadece anormal fiziksel koşullar altında salınımının olduğu görülmüş olup, buna en iyi örneğin Alzheimer hastalarındaki artmış galanin salınımı örnek olarak verilebilir.⁴⁰⁸

Galanin ve egzersiz arasındaki ilişkiye de bakacak olursak, GAL nöropeptidi, LC'da norepinefrinle birlikte salınır. Daha önce yapılan laboratuvar çalışmalarında egzersizin

galanin için LC'da mRNA miktarının artışı göstermiştir ve GAL'in egzersizle birlikte beyin fonksiyonları üzerine etkisi belirtilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, düzenli egzersizin locus coeruleus galanin mRNA sında upregulasyonuna neden olduğu gösterilmiş olup, GAL'in egzersizdeki bazı bazı davranışsal etkileri düzenlediği bildirilmiştir.⁴⁰⁹ Örneğin, ratlarda 3 haftalık wheels egzersizinin 0.2 µg ICV dozda kainic asitin yarattığı felç nöbetlerini çarpıcı şekilde azalttığı görülmüş olmakla birlikte, bu etki GAL reseptor antagonistleriyle ortadan kaldırılabilmektedir. LC projeksiyonları, dorsal ve ventral hipokampuse yayılmakta ve GAL hipokampal uyarılabilirlik ve felç, kriz eşliğini düzenlemektedir. Egzersizde de artan GAL upregulasyonu, hipokampal korunmada önemli bir komponent olabilir.⁴¹⁰

Ratlarda egzersizle ilgili yapılan çalışmalarda, egzersiz kapasitesinin yaşa ve kaslardaki oksijen kapasitesine bağlı olduğu gözlemlenmiştir. Yaşlı ratlarda, gençlere kıyasla GAL proteini ekspresyonunun da daha az olduğu gösterilmiştir.⁴¹¹

2.10. Egzersiz ve Öğrenme İlişkisi

Fitness ve hafıza- öğrenme üzerine yapılan çalışmalarda, son 10 yıldır alınan sonuçlar, fitness ve hipokampusa bağlı spatial hafızanın birlikte gelişimini, bilişsel hafıza ve öğrenmenin artışı ve hipokampusta artan oksijen kullanımını göstermektedir.⁴¹²

Egzersizde oksijen kullanımı, anatomik, hücresel ve moleküler mekanizmalara bağlı olarak değişkenlik gösterebilse de, fitnese bağlı artan kalp hızı, arteriyovenöz oksijen farkı ve değişkenliği, kanın pompalanmasındaki verim artışı ve oksijen tüketiminin artması spatial öğrenmede etkili mekanizmalardır. Aerobik egzersiz olarak adlandırılan ve hafıza öğrenme üzerine etkili olan egzersiz modelinde, haftada 3 yada 5 gün olmak kaydıyla, kalp performansını, %60-90 arasında artırabilen, 20-60 dakika süreli ve birkaç ay devam eden egzersiz modelidir.⁴¹³

Egzersizin beyin sağlığının gelişimi ve korunmasında etkili olduğu, ve yaşlanmanın verdiği zararları azalttığı bilinmektedir. Egzersizin sinaptik plastisiteyi artırdığı ve LTP'nin artışında rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Egzersiz, BDNF yapımını artırarak ve reaktif oksijen partiküllerinin birikimini azaltarak hafızanın korunması ve artırılmasına yardımcı olur.⁴¹⁴

Egzersiz beyin sağlığının gelişimi ve korunmasında etkili olduğu, ve yaşlanmanın verdiği zararları azalttığı bilinmektedir. Egzersizin sinaptik plastisiteyi artırdığı ve LTP'nin artışında rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Egzersiz, BDNF yapımını artırarak ve reaktif oksijen partiküllerinin birikimini azaltarak hafızanın korunması ve artırılmasına yardımcı olur.⁴¹⁵

Sağlığın korunmasında egzersizin yararlı etkilerinin yanısıra ratlarda yapılan çalışmalarda düzenli egzersiz çalışmalarında beyin fonksiyonlarındaki artış tesbit edilmiştir. Sedanter olan ratlarda kıyaslandığında hipokampal nöronlardaki dentritik spina sayısındaki artış, nroenezisin artışı ve bilişsel fonksiyonlarındaki artış dikkati çekmiştir. Hafıza ve öğrenme üzerindeki ve sinaptik artış ve güçlenme üzerine olan etkileri hızlı gerçekleşen sonuçlar olmasa da düzenli egzersizin sağladığı faydalar arasında yer almaktadır.

Bu aşamada gerçekleşen nöroenez ve sinaptik plastisitede anahtar rolü BDNF oynamaktadır. BDNF'nin aynı zamanda nöral hasar sonrası ve nroplastisitede enerji kullanımının ayarlanmasında da yararlı etkileri grlmştir.⁴¹⁶

Glutamat, majör eksitatör nörotransmitter olmakla birlikte, lokal Ca akımını artırarak postsinaptik amino-3-hydroxy5-methyl-4-isoxazolepropionic asid (AMPA) ve NMDA reseptör aktivasyonu sağlar. Artan Ca akımı, kalmodulin'i aktive eden CaMKII yi aktifler ve sonuçta nitrik oksit sentataz aktivasyonu ve cAMP response elementbinding (CREB) transkripsiyonu sağlar. CREB daha sonra BDNF gen transkripsiyonunu indükler. Glutaminerjik sinyalleri takiben seratonerjik ve nöradrenerjik nöronların aktivasyonu da hipokampal BDNF yapımında egzersizin maximum etkisini göstermesi için önemlidir.⁴¹⁷

BDNF, egzersizin sinaptik plastisite ve nroenezdeki etkisini, Tirozin kinaz B (TrkB) aktivasyonunu sağlayarak gösterir. Hipokampusta TrkB blokajı egzersizin artırmış olduğu nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve değişim yeteneklerini azaltır.

Sinaptik ve nöral progenitör hücrelerde TrkB artışı, PI3 kinase–Akt yolu anahtar rol oynar. Spesifik PI3 kinase–Akt inhibitörleri beyine infüze edildiğinde dentat gyrusta sinaptik plastisite modülasyonu ve nöronların yaşamı duraksar. Sedanter ve düzenli koşu egzersizi yaptırılan ratlarda yapılan çalışmalarda sinaptik güçlenme ve artan LTP'nin NR2B NMDA reseptor subuniti ve BDNF'nin artışına bağlı olarak gerçekleştiği grlmştir.⁴¹⁸

Ratlarda yapılan egzersiz çalışmalarında hipokampal BDNF'nin egzersiz başlangıcından 1 hafta sonra artmaya başladığı ve egzersizin kesilmesinden sonraki 2 hafta boyunca da yüksek seviyede kaldığı devam eden 3. Haftada eski taban seviyesine döndüğü gösterilmiştir. Egzersizin etkilerinin ve BDNF'nin altında yatan egzersizle bağlantılı moleküler mekanizmalarının görülebilmesi için en az 2 haftalık düzenli bir egzersiz periyodunun uygulanması gerekmektedir. Hafıza ve öğrenme performansının artması ve spatial hafızada artışın kriteri olan ratlarda birbirine yakın olan nesnelere ayırtedilebilmesi için hipokampal plastisiteye ihtiyaç duyulmaktadır.⁴¹⁹

Buna karşılık yapılan daha eski insan çalışmalarında, günlük aerobik egzersizin, hafızayı artırdığı ve manyetik rezonans görüntüleme tekniğiyle bakılan hipokampusta de hipokampusun boyutlarının büyüdüğü gösterilmiştir.⁴²⁰

Voluntary ve forced egzersiz çalışmalarında davranış ve hafıza testlerinde farklı sonuçların bulunduğu çeşitli çalışmalar da mevcut olmakla birlikte, voluntary ve forced egzersiz çalışmalarının her ikisinin de water maze testlerinde başarılı sonuçlarının yanında, sadece forced treadmill egzersizin pasif kaçış testinde başarılı olduğu görülmüştür. Forced ve voluntary egzersiz çalışmalarının her ikisi de BDNF–TrkB sinyallerini hipokampusta artışını sağlarken, sadece forced egzersiz amigdalada BDNF sinyallerinin artışını sağlamıştır. Forced egzersiz, can sıkıcı ve zorlayıcı ve dolayısıyla strese bağlı olduğundan amigdaladaki korku ve stres kaynaklı nöral devreleri de ateşlediği düşünülmektedir.⁴²¹

Ratlarda egzersizin beynin farklı bölgelerinde de BDNF'nin transkripsiyonunun artışı gösterilmiş olup bu bölgelere, dentate gyrus granule nöronları ve hipokampusteki CA1 nöronları ve serebral korteksteki II ve III katmanlar en başta gelen örneklerdir. Kuvvetli bir egzersizin başlamasından sonra BDNF'nin transkripsiyonunun başlaması hem egzersizin düzenine, egzersiz şekline ve diğer stimulan faktörlere bağlı olarak dakikalardan saatlere kadar değişebilen sürelerde gerçekleşir. Egzersize bağlı olarak artan nitrik oksit seviyelerinin BDNF'nin artışında önemli rol oynayabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmeye çalışılmıştır.⁴²²

Yapılan çalışmalarda, nitric oxide synthase (NOS) ve Nitric Oxide (NO)'in korkuyla öğrenmede etkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, NO'in uçabilir bir gaz olduğu ve postsinaptik nöronlarda yapıldığı retrograd yolla presinaptik nörona geldiği bilinmektedir. NO, guanylyl cyclase and cGMP bağımlı protein kinase (PKG) ile intraselluler yapıya geçer ve presinaptik nöronlarda hafıza ve öğrenmede rol oynar.⁴²³

Nitrik oksitin (NO) sinaptik plastisiteyi düzenleyen bir hücre içi sinyal olarak görev yaptığına inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda NO'nun aynı zamanda beyin progenitör hücrelerinde (NPCs) de proliferasyon ve diferansiyasyonu düzenlediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Nöroepitelyal hücrelerde NO sentez inhibitörleriyle (L-NAME) yapılan çalışmalarda hücre proliferasyonu artmış fakat, NPCs hücrelerinin nöronlara farklılaşması azalmıştır. NO vericisi olan sodium nitroprusside ile yapılan çalışmalarda da NPCs proliferasyonu inhibe olurken ve nöral farklılaşma artmıştır. BDNF de NPC proliferasyonunu azaltırken, nöral NO sentaz (nNOS)'ı artırır ve diferansiyasyonu artırır. BDNF'nin diferansiyasyon etkisi L-NAME tarafından bloke edilmiştir. Bu bilgiler ışığında, nörogenezin düzenlenmesinde NO sentaz inhibisyonunun NPC proliferasyonunu artırdığını ve nöral diferansiyasyonu subventrikuler alanda inhibe ettiğini söylemek mümkündür. Sadece koşu egzersizinde ya da antidepresan verilerek yaptırılan koşu egzersizinde hipokampal BDNF seviyelerinin arttığı görülmüştür. NO, plasitite ve nöronal yaşamların sürdürülmesinde önemli role sahip bir sinyal molekülüdür. Kronik egzersizin hipokampal BDNF mRNA seviyelerini artırdığı göstermiştir. NOS inhibitörleri egzersizin bu BDNF artırıcı etkisini önlemekle birlikte, bu durum egzersizin BDNF artırıcı etkisinin No sentetaz bağımlı olduğunu göstermektedir. Egzersiz BDNF mRNA yapımını artırdığı gibi hipokampal phosphatidylinositol 3' kinase (PI-3K) yapımını da artırmaktadır. PI-3K nöronların yaşamlarını sürdürmeleri için gerekli olan bir sinyal molekülü olmakla birlikte, aynı şekilde NOS inhibisyonu (PI-3K)'nın artışını da önlemektedir.⁴²⁴

Egzersizin sinaptik plastisite üzerindeki etkilerinden ve BDNF artışındaki stimulatoryu, dendritlerdeki ribozomları etkileyerek mRNA yapımını artırmaktadır. BDNF de, dendritlerdeki sinaptik plastisitede kritik rol oynayan mRNA translasyonunu, Arc, NMDA reseptör subunitlerinin de dahil olduğu, postsinaptik scaffolding protein Homer2 ve CamKII proteinlerini kodlanmasını sağlayarak gösterir.⁴²⁴

Nörogenetik anlamda da hipokampus DG'ta ve subventrikuler alanda BDNF üretimi, bölgedeki nöronların farklılaşmasını ve nöronların yaşamlarını sürdürmelerini sağlar.

BDNF, TrkB'yi aktive etme yeteneği olmayan ve proBDNF adı verilen proteinlerden oluşan uzun bir protein zincirine sahiptir. ProBDNF, plasmin ve matrix metalloprotease 9 adı verilen 2 enzim tarafından BDNF'ye çevrilebilir.⁴²⁵

Koşucu ratlarda hipokampusta, plazminojeni plazmine çeviren bir enzim olan doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) artışı gösterilmiş olup, egzersizle proBDNF'nin BDNF'ye dönüşümünün arttığı bilinmektedir. Daha önceki çalışmalarda, tPA inhibitörlerinin verildiği çalışmalarda egzersizin hipokampusta artırmış olduğu hafıza ve öğrenme üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Bunlara ek olarak egzersizin antidepresan etkisini matur BDNF'yi artırarak ve hipokampusta tPA yapımını artırarak gösterdiği de bildirilmiştir.⁴²⁶

Ratlarda artan yaşa bağlı olarak dentat gyrusta BDNF yapımı azalmakta ve dolayısıyla hafıza ve öğrenme azalmaktadır. Hipokampal nöroplastisitedeki bu hasar, egzersizle iyileştirilebilir. Travma sonrası da azalan beyin fonksiyonlarında egzersiz BDNF artışı sağlayarak performansı artırır.⁴²⁷

Kortikal, subkortikal alanlar ve hipokampusta BDNF'nin enerji kullanımı yönündeki etkileri gösterilmiş olmakla birlikte, hipokampus bölgesi sinaptik plastisite ve hafıza-öğrenme çalışmalarında gerek katmanlı yapısal organizasyonu, gerekse sinaptik iletideki uzun vadeli değişimlerin elektrofizyolojik olarak incelenebilir olması bakımından odak noktası olarak seçilmiş alandır. BDNF de hipokampusta protein sentezi, dokusal ve fonksiyonel değişikliklere olan etkileriyle anahtar bir rol üstlenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, yüksek yağlı ve yüksek şeker oranına sahip diyetlerle beslenen ratlarda, spatial öğrenmenin azaldığı, hipokampal dentritik spina yoğunluğunun azalması, CA-1 bölgesinde Schaffer kollateral liflerinde LTP'nin azalması görülmüştür. Bu etkilerin nedeni ise hipokampusta diyete bağlı BDNF azalmasıdır.⁴²⁸

BDNF'nin hücrel enerji metabolizması üzerine de etkili olduğu görülmüş olup, 2-deoxyglucose (2DG) eklenmiş diyet ile 7 hafta beslenen farelerde BDNF seviyelerini ve nöral biyoenerjik kapasitelerinin arttığı görülmüştür. Bu diyetle yağ asitleri olarak bilinen ve nöronları eksitotoksisteden koruyan keton seviyeleri de artmıştır. BDNF direk nöral enerji metabolizması modifiye etmesi bakımından önemlidir. Örneğin, BDNF, monocarboxylate taşıyıcılarının ekspresyonunu enerji kullanımında laktata

alternatif olarak artırır. PI3 kinaz ve p42/p44 MAP kinazı bloke ederek monocarboxylate taşıyıcılarının yapımını artırır. BDNF glikoz kullanımı nöronlarda, GLUT3'ün upregulasyonunu sağlayarak stimule edebilir. Sodyum bağımlı asit transportunu ve protein sentezini artırabilir. Sonuçta sinaptik plastisitede, hafıza ve öğrenmede mutlaka enerjiye, dolayısıyla substratlara (ATP ve NAD⁺) ihtiyaç olmakla birlikte BDNF de hücrede enerji kullanılabilirliğini artırarak, protein sentezini sağlayarak önemli rol oynamaktadır.⁴²⁹



3. MATERYAL ve METOT

3.1. Hayvanlar

Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 23 °C oda ısısında 12L:12D fotoperiyodunda yetiştirilen, besin ve su alımları serbest olan 2-4 aylık ve ortalama 220±20 gram ağırlığında, 108 adet Wistar Albino dişi sıçanlar ile gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Hayvanların bakım alanı

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2015/12 numaralı etik onayı alındı.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	Grup 8	Grup 9
1	220	226	220	220	200	224	220	223	220
2	210	228	240	210	195	230	191	220	198
3	240	190	210	215	220	198	200	190	220
4	218	220	190	190	230	200	204	220	210
5	200	223	200	195	225	205	229	190	230
6	198	190	205	230	190	228	223	200	226
7	225	215	223	220	220	200	220	230	194
8	200	210	230	210	200	220	200	220	200
9	210	200	215	190	200	190	197	225	230
10	195	200	202	230	230	205	200	198	227
11	205	192	210	220	225	210	210	229	210
12	210	200	215	200	224	220	220	220	211

Tablo 3.1. Hayvanların deney öncesi ağırlık ölçümleri

Ağırlıkları 200 + 30 gr olacak şekilde ayarlanan sıçanlar 9 gruba ayrıldı ve yüzme eğilimlerine bakıldı. Yüzebilen sıçanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma öncesi tüm hayvanlardan cardiac puncture metodu ile kan alındı. 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg Xylazine anestezi madde verilerek anesteziye alınan hayvanlardan alınan kan 4000 rpm de 15 dakika santrifüj edilerek serumlar analiz aşamasına kadar -80 derecede saklandı.

Deney Grupları:

Deney Grupları	Hayvan Sayısı/Grup
1-) ICV Galanin+egzersiz	12
2-) ICV Salin+egzersiz	12
3-) Egzersiz Grubu	12
4-) IP Galanin+Egzersiz	12
5-) IP Salin+ Egzersiz	12
6-) IP Galanin	12
7-) IP Salin	12
8-) ICV Salin	12
9-) ICV Galanin	12

Tablo 3.2. Ratların deney grupları

Şeklinde 9 gruba ayrılan sıçanlarda egzersiz gruplarına dahil olan sıçanlara (Grup1,2,3,4,5) 6 hafta sürecek olan egzersiz protokolüne başlandı.

3.2. Yüzme Egzersiz Protokolü:

Egzersizde kullanılan morris su tankının özellikleri aşağıdaki gibidir;

- 1.4 m dış çaplı,
- 60 cm yüksekliğindedir,
- 48 cm derinlikte
- 26-28°C sıcaklıktadır.

Yüzme egzersizi ilk gün 5 dakika, ikinci gün 10 dakika, üçüncü gün 15 dakika, dördüncü gün 20 dakika, beşinci gün 25 dakika ve kalan diğer tüm günler boyunca 30 dakika olacak şekilde başlatıldı.



Şekil 3.2. Morris Su Tankı



Egzersiz sonrası sıçanlar tek tek kurutularak kafeslerine alındı.

Şekil 3.3. Sıçanların deney sonrası kurutulması



Şekil 3.4. Sıçanların deney sonrası kurutulması

3.3. Maddeler ve Dozları

Tocris firmasından alınan toz halindeki galanin, salinde çözülerek depo çözelti hazırlandı ve +4 derecede buzdolabında saklandı.

Egzersizden yarım saat önce Intraperitoneal ilaç verilecek olan gruplara (4 ve 6. gruplar) 10 µg/Kg olacak şekilde ilaç enjeksiyonları yapıldı.

Kontrol gruplarına (5 ve 7. gruplar) ise aynı miktarda salin enjeksiyonu yapıldı.

Intraserebroventriküler enjeksiyon yapılacak olan gruplara cerrahi işlemle kanülasyon işlemi gerçekleştirildi ve dental akrilikle sabitlenen kanülden galanin ve salin (3nmol/3ml) enjeksiyonları verildi.

Adı	Dozu	Hacmi	Veriliş şekli	Veriliş sıklığı	Etki süresi
Galanin	3nmol/kg	3 nmol/ 3ml/kg	ICV	Eğitim süresince ve test aşamasında	30 dakika
Galanin	10 µg	10 µg/kg	İP	6 hafta boyunca	30 dakika
Salin	3nmol/kg	3nmol/ 3ml/kg	ICV	Eğitim süresince ve test aşamasında	30 dakika
Salin	10 µg	10 µg /kg	İP	6 hafta boyunca	30 dakika

Tablo 3. 3. Deney Hayvanlarına Uygulanan Maddeler

3.4. Cerrahi Prosedür

Intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyon yapılacak o gruplara (1,2,8,9 gruplar) 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg Xylazine anestezi madde verilerek anestezi altına alındı. Her bir hayvan anesteziye alındıktan sonra stereotaksik çerçeveye tespit edildi ve baş bölgesi traş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltilerek dikkatlice kaldırıldı. 1.4 cm uzunlukta, 26'lık paslanmaz çelik hipodermik hortum, sağ ventriküle koordinatları 0.5 mm posterior, 3.0 mm bregma laterale, 4.0 mm bregma ventraline ve 3.5 mm derinliğe yerleştirildi. Koordinatlar rat beyin atlasından bregma ve lambda noktaları referans alınarak gerçekleştirildi. Hipokampus hizası korteks noktası belirlenerek kanül yerleştirildi. Yerleştirilen kanül dental akrilikle sabitlendi. Galanin ve salin (3nmol/3ml) enjeksiyonları i.c.v. verildi.

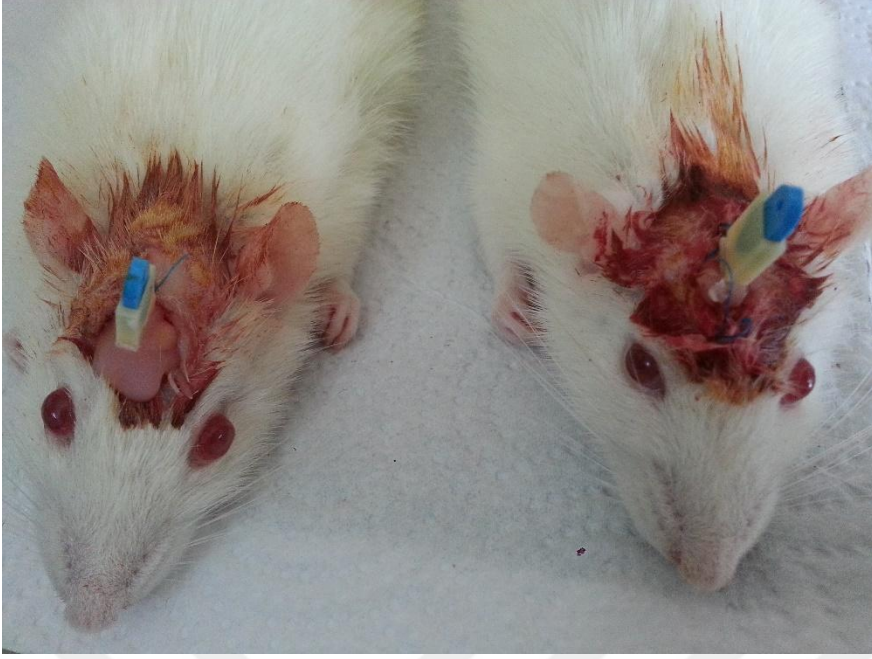


Sterotaksik çerçeveye sabitlenen sıçanlara kanülasyon işlemi uygulandı.

Şekil 3.5. Sıçanların cerrahi öncesi sterotalsk çerçeveye sabitlenmesi



Şekil 3.6. Cerrahi prosedür uygulanişı



Şekil 3.6. Sıçanların operasyon sonrası kanullerin sabitlenmiş hali
Kanüller hayvanların kafataslarına dental akrilikle sabitlendi.



Şekil 3.7. Sıçanların operasyon sonrası vücut sıcaklıklarının sabit tutulması

Cerrahi işlem sonrası sıçanların vücut sıcaklığı korundu. Uygun analjezik maddeler verilerek iyileşme dönemine alındı.

Adı	Dozu	Veriliş şekli	Veriliş sıklığı	Tedavi süresi	Uygulanacak grup
meloksikam	10mg/kg	IM	1*1	7 gün	ICV Galanin+egzersiz, ICV Salin+ egzersiz, ICV Galanin, ICV Salin

Tablo 3.4. Post Operatif Dönemde Sıçanlara Verilen analjezik maddeler

3.5. Eğitim ve Test Prosedürü

Eğitimde,

- 1.4 m dış çaplı,
- 60 cm yüksekliğinde,
- 48 cm derinlikte
- 27-29 °C sıcaklıkta su bulunan
- 4 Çeyrek daire ortasında ise 10 santimetrekare kaçış platformu bulunan bir Morris su tankı kullanıldı.

Morris su tankında resimde görüldüğü gibi her çeyrek daireye sıçanın platformun yerini öğrenebilmesi için bir işaret yerleştirildi.



Şekil 3.8. Sıçanlara eğitim ve testin uygulandığı morris su tankı

Siyah boyalı olan havuzun tabanından kaçış platformu sabitlendi. Ortam ışığı hep aynı şekilde sabit tutuldu ve hayvanların dikkatini dağıtacak herhangi bir sese izin verilmedi. Kokudan etkilenebilecekleri düşünülerek ortamda herhangi bir temizleyici deterjan kullanılmadı. Eğitim aşamasında ve test aşamasında eğitim odasına aynı ve yalnızca bir araştırmacı girdi. Hayvanlarda öğrenmeyi etkilememesi için araştırmacı parfüm ve benzeri kokular kullanmadı, eğitim ve test aşamasında araştırmacı aynı kıyafeti giydi.

Eğitim Prosedüründe, ilk gün, sıçanlar tek tek havuza bırakıldı ve 2 dakika süre verilerek platformu bulması sağlandı. 2 Dakika içinde platformu bulabilen sıçanların, 15 saniye süre boyunca platformda kalması sağlandı. Eğer bu süre zarfında platformu bulamadıysa, araştırmacı tarafından platforma yönlendirilerek platformu bulması sağlandı ve 15 saniye boyunca platformda bırakılarak öğrenmesi sağlandı. Her işlem 4 ayrı çeyrekte tekrarlandı. Her seferinde farklı çeyrek noktadan bırakılarak platformu öğrenmesi sağlandı.

İkinci gün, aynı prosedür tekrarlandı. Sıçanların 15 saniye platformda kalması sağlandı ve öğrenme pekiştirildi. Üçüncü gün, platformu bulan sıçan beklenmeden havuzdan alındı. Dördüncü gün platform kaldırılarak sıçanların platformun olduğu bölümü bulduklarında havuzdan çıkarıldı. Beşinci gün sıçanlar platformun tam karşısındaki noktadan bırakılarak platformu bulma süreleri, hızları, platformun olduğu alanda geçirdikleri süre, tüm çeyrek alanlarda toplam harcadıkları süre ve toplam aldıkları yol kamera kaydıyla tesbit edildi.

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 1 /1	120 sn	27 sn	81 sn	10 sn
Grup 1/2	120 sn	120 sn	25 sn	24 sn
Grup 1/3	15 sn	37 sn	120 sn	87 sn
Grup 1/4	120 sn	120 sn	44 sn	27 sn
Grup 1/5	75 sn	38 sn	4 sn	26 sn
Grup 1/6	39 sn	18 sn	14 sn	15 sn

Tablo 3. 5. Grup 1 Eğitim Aşaması 2. gün sıçanların platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4.Çeyrek
Grup 1 /1	30 sn	52 sn	50 sn	56 sn
Grup 1/2	72 sn	46 sn	15 sn	10 sn
Grup 1/3	82 sn	120 sn	120 sn	20 sn
Grup 1/4	86 sn	22 sn	5 sn	15 sn
Grup 1/5	60 sn	57 sn	10 sn	10 sn
Grup 1/6	24 sn	11 sn	12 sn	10 sn

Tablo 3.6. Grup 1 Eğitim Aşaması 3. Gün sıçanların platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4.Çeyrek
Grup 2/1	25 sn	50 sn	63 sn	13 sn
Grup 2/2	67 sn	54 sn	58 sn	32 sn
Grup 2/3	10 sn	15 sn	104 sn	40 sn
Grup 2/4	120 sn	120 sn	120 sn	112 sn
Grup 2/5	12 sn	49 sn	10 sn	46 sn
6 sn	7 sn	8 sn	9 sn	10 sn

Tablo 3.7. Grup 2 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri

	1.Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 2/1	39 sn	17 sn	21 sn	6 sn
Grup 2/2	10 sn	7 sn	22 sn	4 sn
Grup 2/3	120 sn	6 sn	86 sn	12 sn
Grup 2/4	36 sn	32 sn	6 sn	4 sn
Grup 2/5	10 sn	8 sn	4 sn	16 sn
Grup 2/6	89 sn	13 sn	6 sn	66 sn

Tablo 3.8. Grup 2 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri

	1.Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 3/1	120 sn	44 sn	120 sn	14 sn
Grup 3/2	120 sn	120 sn	120 sn	102 sn
Grup 3/3	120 sn	108 sn	15 sn	98 sn
Grup 3/4	120 sn	68 sn	20 sn	23 sn
Grup 3/5	11 sn	42 sn	31 sn	6 sn
Grup 3/6	10 sn	10 sn	5 sn	6 sn
Grup 3/7	29 sn	11 sn	5 sn	6 sn
Grup 3/8	10 sn	39 sn	32 sn	4 sn
Grup 3/9	53 sn	8 sn	30 sn	4 sn
Grup3/10	3 sn	120 sn	10 sn	10 sn
Grup3/11	94 sn	18 sn	44 sn	9 sn
Grup3/12	16 sn	120 sn	120 sn	32 sn

Tablo 3.9. Grup 3 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4.Çeyrek
Grup 3/1	55 sn	76 sn	3 sn	23 sn
Grup 3/2	120 sn	8 sn	49 sn	120 sn
Grup 3/3	10 sn	8 sn	6 sn	4 sn
Grup 3/4	92 sn	17 sn	24 sn	6 sn
Grup 3/5	8 sn	12 sn	95 sn	8 sn
Grup 3/6	86 sn	15 sn	15 sn	8 sn
Grup 3/7	14 sn	6 sn	7 sn	7 sn
Grup 3/8	17 sn	8 sn	4 sn	55 sn
Grup 3/9	9 sn	41 sn	65 sn	10 sn
Grup3/10	10 sn	20 sn	26 sn	10 sn
Grup3/11	69 sn	7 sn	8 sn	3 sn
Grup3/12	18 sn	15 sn	4 sn	52 sn

Tablo 3.10. Grup 3 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2. Çeyrek	3. Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 4/1	20 sn	60 sn	35 sn	7 sn
Grup 4/2	120 sn	69 sn	83 sn	120 sn
Grup 4/3	95 sn	26 sn	30 sn	8 sn
Grup 4/4	94 sn	28 sn	35 sn	6 sn
Grup 4/5	104 sn	88 sn	15 sn	25 sn
Grup 4/6	100 sn	7 sn	37 sn	120 sn
Grup 4/7	60 sn	45 sn	80 sn	56 sn
Grup 4/8	63 sn	47 sn	20 sn	10 sn
Grup 4/9	14 sn	29 sn	16 sn	37 sn
Grup 4/10	77 sn	6 sn	9 sn	12 sn
Grup 4/11	56 sn	13 sn	74 sn	21 sn
Grup 4/12	6 sn	120 sn	27 sn	8 sn

Tablo 3.11. Grup 4 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2. Çeyrek	3. Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 4/1	23 sn	9 sn	18 sn	4 sn
Grup 4/2	6 sn	14 sn	6 sn	23 sn
Grup 4/3	41 sn	5 sn	15 sn	6 sn
Grup 4/4	6 sn	27 sn	6 sn	4 sn
Grup 4/5	5 sn	4 sn	14 sn	4 sn
Grup 4/6	120 sn	120 sn	17 sn	57 sn
Grup 4/7	120 sn	23 sn	13 sn	39 sn
Grup 4/8	13 sn	20 sn	28 sn	7 sn
Grup 4/9	10 sn	53 sn	30 sn	7 sn
Grup 4/10	8 sn	7 sn	5 sn	4 sn
Grup 4/11	5 sn	11 sn	5 sn	15 sn
Grup 4/12	5 sn	10 sn	15 sn	4 sn

Tablo3.12. Grup 4 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 5/1	120 sn	35 sn	16 sn	5 sn
Grup 5/2	70 sn	105 sn	36 sn	4 sn
Grup 5/3	30 sn	33 sn	6 sn	35 sn
Grup 5/4	71 sn	14 sn	34 sn	17 sn
Grup 5/5	116 sn	78 sn	6 sn	6 sn
Grup 5/6	17 sn	48 sn	5 sn	30 sn
Grup 5/7	110 sn	56 sn	31 sn	7 sn
Grup 5/8	120 sn	41 sn	44 sn	27 sn
Grup 5/9	76 sn	56 sn	37 sn	26sn
Grup 5/10	33 sn	44sn	94 sn	92 sn
Grup 5/11	120 sn	11 sn	54 sn	10 sn
Grup 5/12	Çalışmadan Çıkartıldı.			

Tablo3.13. Grup 5 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 5/1	80 sn	11 sn	10 sn	29 sn
Grup 5/2	101 sn	5 sn	37 sn	14 sn
Grup 5/3	103 sn	5 sn	10 sn	4 sn
Grup 5/4	120 sn	12 sn	10 sn	13 sn
Grup 5/5	69 sn	20 sn	5 sn	12 sn
Grup 5/6	10 sn	8 sn	4 sn	4 sn
Grup 5/7	54 sn	22 sn	4 sn	10 sn
Grup 5/8	24 sn	54 sn	120 sn	33 sn
Grup 5/9	26 sn	12 sn	11 sn	22 sn
Grup 5/10	8 sn	62sn	58 sn	112 sn
Grup 5/11	6 sn	8 sn	49 sn	8 sn
Grup 5/12	Çalışmadan Çıkartıldı.			

Tablo 3.14. Grup 5 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2. Çeyrek	3. Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 6/1	100 sn	56 sn	6 sn	7 sn
Grup 6/2	10 sn	49 sn	6 sn	5 sn
Grup 6/3	111 sn	10 sn	22 sn	5 sn
Grup 6/4	20 sn	120 sn	21 sn	8 sn
Grup 6/5	36 sn	12 sn	17 sn	5 sn
Grup 6/6	22 sn	46 sn	7 sn	5 sn
Grup 6/7	64 sn	80 sn	13 sn	89 sn
Grup 6/8	18 sn	120 sn	32 sn	10 sn
Grup 6/9	44 sn	120 sn	120 sn	120 sn
Grup 6/10	30 sn	67 sn	6 sn	6 sn
Grup 6/11	84 sn	77 sn	4 sn	7 sn
Grup 6/12	30 sn	12 sn	13 sn	8 sn

Tablo 3.15. Grup 6 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri:

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 6/1	34 sn	15 sn	13 sn	4 sn
Grup 6/2	5 sn	5 sn	29 sn	9 sn
Grup 6/3	15 sn	4 sn	4 sn	6 sn
Grup 6/4	55 sn	9 sn	15 sn	4 sn
Grup 6/5	16 sn	65 sn	20 sn	6 sn
Grup 6/6	5 sn	14 sn	11 sn	11 sn
Grup 6/7	5 sn	6 sn	7 sn	4 sn
Grup 6/8	4 sn	31 sn	69 sn	4 sn
Grup 6/9	54 sn	6 sn	14 sn	13 sn
Grup 6/10	40 sn	6 sn	10 sn	4 sn
Grup 6/11	11 sn	3 sn	13 sn	3 sn
Grup 6/12	10 sn	10 sn	18 sn	6 sn

Tablo 3.16 . Grup 6 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 7/1	120 sn	43 sn	26 sn	38 sn
Grup 7/2	120 sn	24 sn	4 sn	5 sn
Grup 7/3	23 sn	79 sn	21 sn	19 sn
Grup 7/4	120 sn	120 sn	6 sn	120 sn
Grup 7/5	10 sn	113 sn	120 sn	8 sn
Grup 7/6	9 sn	93 sn	7 sn	4 sn
Grup 7/7	7 sn	120 sn	60 sn	80 sn
Grup 7/8	66 sn	77 sn	14 sn	12 sn
Grup 7/9	58 sn	96 sn	60 sn	45 sn
Grup 7/10	51 sn	34 sn	8 sn	9 sn
Grup 7/11	18 sn	4 sn	24 sn	31 sn
Grup 7/12	20 sn	5 sn	14 sn	5 sn

Tablo 3.17. Grup 7 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2. Çeyrek	3. Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 7/1	8 sn	10 sn	8 sn	34 sn
Grup 7/2	45 sn	8 sn	18 sn	13 sn
Grup 7/3	43 sn	6 sn	14 sn	4 sn
Grup 7/4	Deneyden Çıkarıldı			
Grup 7/5	5 sn	4 sn	10 sn	10 sn
Grup 7/6	18 sn	11 sn	4 sn	9 sn
Grup 7/7	110 sn	6 sn	22 sn	16 sn
Grup 7/8	26 sn	22 sn	7 sn	10 sn
Grup 7/9	8 sn	41 sn	54 sn	70 sn
Grup 7/10	39 sn	18 sn	15 sn	85 sn
Grup 7/11	40 sn	27 sn	7 sn	4 sn
Grup 7/12	6 sn	5 sn	5 sn	4 sn

Tablo 3.18. Grup 7 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 8/1	120 sn	60 sn	100 sn	120 sn
Grup 8/2	120 sn	106 sn	89 sn	5 sn
Grup 8/3	10 sn	12 sn	10sn	12 sn
Grup 8/4	15 sn	60 sn	14 sn	109 sn
Grup 8/5	6 sn	8 sn	10 sn	22 sn
Grup 8/6	100 sn	120 sn	100 sn	10 sn

Tablo 3.19. Grup 8 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 8/1	61 sn	79 sn	82 sn	8 sn
Grup 8/2	42 sn	7 sn	25 sn	52 sn
Grup 8/3	120 sn	5 sn	110 sn	6 sn
Grup 8/4	32 sn	5 sn	10 sn	15 sn
Grup 8/5	10 sn	6 sn	91 sn	22 sn
Grup 8/6	32 sn	7 sn	28 sn	6 sn

Tablo 3.20. Grup 8 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri

	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 9/1	120 sn	120 sn	56 sn	81 sn
Grup 9/2	93 sn	12 sn	120 sn	18 sn
Grup 9/3	75 sn	44 sn	15 sn	51 sn
Grup 9/4	120 sn	120 sn	17 sn	15 sn
Grup 9/5	17 sn	87 sn	12 sn	12 sn
Grup 9/6	76sn	31 sn	18 sn	12 sn

Tablo 3.21. Grup 9 Eğitim Aşaması 2. Gün platformu bulma süreleri

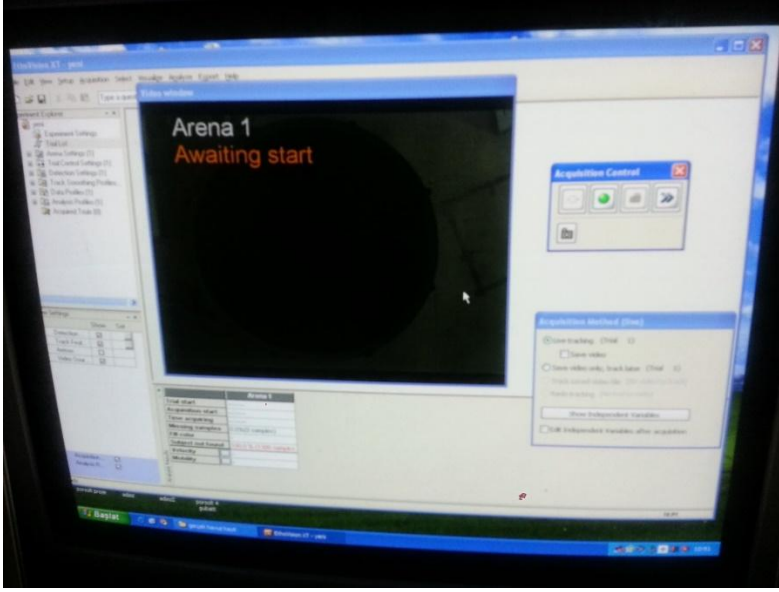
	1. Çeyrek	2.Çeyrek	3.Çeyrek	4. Çeyrek
Grup 9/1	38 sn	4 sn	11 sn	52 sn
Grup 9/2	120 sn	7 sn	31 sn	4 sn
Grup 9/3	6 sn	5 sn	6 sn	6 sn
Grup 9/4	34 sn	6 sn	12 sn	31 sn
Grup 9/5	61 sn	15 sn	6 sn	6 sn
Grup 9/6	26 sn	11 sn	6 sn	32 sn

Tablo 3.22. Grup 9 Eğitim Aşaması 3. Gün platformu bulma süreleri

Eğitim sonrası test aşamasında, sıçanlar platformun tam karşısındaki noktadan bırakılarak kamera kayıtları, ilgili bilgisayar programına aktarıldı.



Şekil 3.9. Sıçanların test aşamasında kamera kayıtları



Şekil 3.10. Sıçanların test aşamasının bilgisayar programına aktarılması

Test aşamasından sonraki gün hayvanlara tekrar aynı dozda ve aynı şekillerde galanın verildikten sonra anestezi altına alındı. Cardiac puncture yöntemi ile hayvanlardan kan alınarak 4000 rpm de 15 dakika santrifüj edilen serumlar, analiz aşamasına kadar -80 derecede saklandı. Galanın için aşağıdaki gibi Eliza predürü uygulandı.

(Galanin Eliza Prosedürü

ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay testinin İngilizce kısaltmasıdır. Antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Özgül antijen-antikor arasındaki reaksiyona dayanır. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür.

Virüs ve parazit enfeksiyonlarında sıkça kullanılan bir tanı yöntemi olmakla birlikte immobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirek boyama yöntemi içermektedir.

Elisa komponentleri:

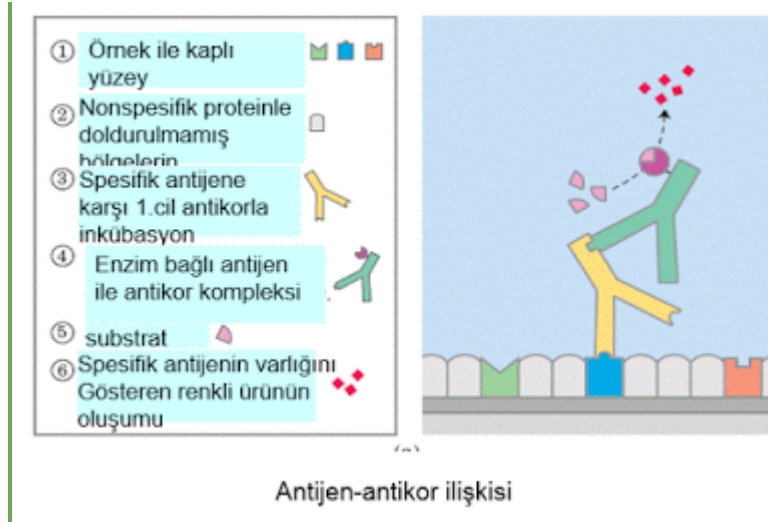
Katı faz (Matriks): Manüel eliza yönteminde kullanılan genellikle çukurlarına analitlerin (antikor veya antijen) bağlı olduğu 96 çukurlu mikroplyetlerdir.

Antikor: IgG fraksiyonlarıdır.)

Enzim ve Substratlar: Konjugatın işaretlenmesinde en sık kullanılan alkalin fosfat (AP) ve horseradish peroksidaz (HRP) enzimleridir. Çalışmamızda da HRP kullanılmıştır. HRP için de TMB (tetramethylbenzidine) kullanıldı.

Yıkama: Elisa yönteminde her bir safha arasında fosfatlı tampon slüsyonu (PBS) ile yıkama işlemi yapıldı.

Durdurma: Elisanın son safhası olan reaksiyon durdurulması basamağında asidik ve bazik çözeltiler (H_2SO_4 , HCl , $NaOH$) kullanıldı



Şekil 3.11. Elisa testi aşamaları

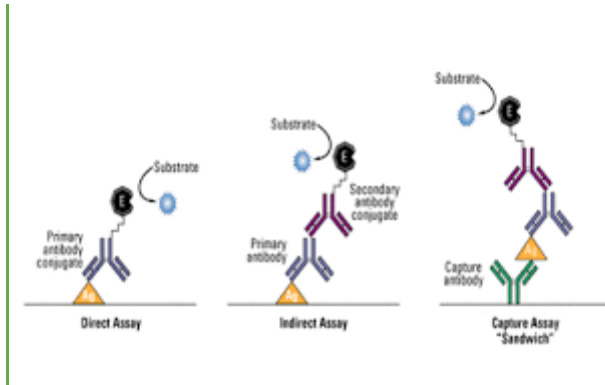
Elisa Çeşitleri:

Direk elisa, indirek elisa, Sandwich elisa, kompetitif elisa olarak çeşitleri bulunan yöntemlerden çalışmamızda Sanwich elisa yöntemi kullanıldı.

Bu yöntemle, bilinmeyen örnekler içindeki antijen miktarı belirlenebilmektedir. Direk ve indirek yöntemlerdeki elisa ile oluşan renk değişimleri antkorun varlığına işaret ederken Sandwich elisa yöntemindeki renk değişim antijenin varlığını gösterirdi.

Yakalama antikorları mikrotitre kabının kuyucuklarının katı fazına immobilize edilir. Antijeni içeren örnek, daha sonra ilave edilir ve antijen-antikor reaksiyonun oluşması beklendi. Bağlanmamış proteinler yıkama basamakları ile uzaklaştırılır. Enzim işaretli ikinci bir antikor (deteksiyon antikoru) yakalama antikoruna bağlanmış antijen farklı bir epitopundan bağlanır.

Bağlanmayan deteksiyon antikorunun yıkama işlemi ile uzaklaştırılmasından sonra ortama enzime ait susbtrat eklenir. Substrat deteksiyon antikoruna bağlı enzimle reaksiyona girerek renk değişimine neden olur ve oluşan bu renk değişimi de spektrofotometre ile ölçülür. Renkli ürün oluşumu, işaretsiz ligandın (serumdaki antijen veya antikor) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.



Şekil 3.12. Elisa testi aşamaları

Çalışmanın başlangıcında ve son aşamasında sıçanlardan elde edilen kan/serum örneklerinden Galanin seviyesinin değerlendirilmesi için ELISA yöntemi kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce kitler oda sıcaklığına getirdi. Oda sıcaklığına getirilen örnekler homojen bir karışım olması için vortekslendi. Çalışma sırasında kullanılacak olan yıkama solüsyonu 30 X konsantre olduğu için 1/30 oranında distile su ile dilue edildi. Standartların dilüsyonu için 5 adet ependorf/gode (Dilüsyon tüpü alındı) 1. tüpe 120 µL orijinal Standart (kitin içerinden çıkan) ve 120 µL Standart dilüsyon solüsyonu eklendi. Diğer 4 tüpe de standart dilüsyon solüsyonu eklendi. Sırasıyla ilk tüpten ikincisine 120 µL dilüe edilen standartlar alındı pipetaj yapılarak diğer tüplere 120 µL aktarım yapıldı. Böylece 5 adet Standart elde edildi. Hazırlanan ilk standart tüpünde 240 ng/L, 2. tüpte 120 ng/L, 3. tüpte 60 ng/L, 4.tüpte 30 ng/L ve 5.tüpte 15 ng/L lik standartlar hazırlanmış oldu. Standlar hazırlandıktan sonra sırasıyla 1. kuyucuk boş kalacak şekilde, 2. kuyucuk itibariyle hazırlanan standartlar 50 µL + 50 µL Streptavidin-HRP olacak şekilde pipetlendi. 5 Standart da pipetlendikten sonra 40 µL örnek + 10 µL GAL antikor + 50 µL streptavidin-HRP tüm örneklerin pipetleme işlemi yapıldı. Mikroelisa plate'in üzeri Seal bant ile kapatılarak (İnkübasyon 37 ° C'de olacağı için Buharlaşma olmaması için) 37 ° C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonucunda istenmeyen bağlanmaların temizlenmesi/arındırılması amacıyla 5 kere (5 X 350 µL) 350 µL otomatik yıkama cihazı ile yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara (Boş kuyucuk dahil) 50 µL kromojen A reagent ve 50 µL kromojen B reagent eklendi. Üzeri yine temiz bir Seal ile kapatılan plate 37 ° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda reaksiyonu sonlandırmak için 50 µL Stop solüsyon eklendi. 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda okutulmuş Optik densiteyi

(OD) değerleri belirlendi.

Dilüsyon işleminin şematik görüntüsü



Şekil 3.13. Standartların dilüsyonu



Şekil 3.14. Çalışmamızda kullanılan eliza



Şekil 3.15. Kuyucukların hazırlanması

Deney sonunda ICV enjeksiyon yapılan hayvanların kanül kısımlarından boya enjekte edilerek hayvanların beyinleri çıkartıldı, kesit alındı ve verilen galaninin kortekste yayıldığı bölgeler ve girilen bölgenin doğruluğunun sağlaması yapıldı. Tüm ratlarda galanin enjeksiyonunun hipokampus hizası kortekse yapılmış olduğu görüldü.



Şekil 3.16. Deney sonunda boya enjekte edilmiş ratların beyin fotoğrafı



Şekil 3.17. Deney sonunda boya enjekte edilmiş ratların beyin fotoğrafı

4. BULGULAR :

Tablo 4.1. 3,4,5,6,7 Numaralı Grupların Hafıza ve Öğrenme Test Sonuçla



		Distance moved	Distance to zone	Distance to zone	In zone	In zone	In zone
			Arena	Arena	Arena	Arena	Arena
	<User-defined 1>	Total	Mean	Total	Duration	Frequency	Latency to first
		cm	cm	cm	min		min
Trial 1		138,8599	0	0	0,089333	1	0
Trial 2		906,7363	0	0	0,571333	1	0
Trial 3		1270,08	0	0	0,781333	1	0
Trial 4		455,2313	0	0	0,298667	1	0
Trial 5		788,4501	0	0	0,421333	1	0
Trial 6		304,2883	0	0	0,250667	1	0
Trial 7		627,3844	0	0	0,357333	1	0
Trial 8		41,88389	0	0	0,106667	1	0
Trial 9		1,560711	0	0	0,007333	1	0
Trial 10		283,7881	0	0	0,170667	1	0
Trial 11		1243,271	0	0	0,922667	1	0
Trial 12		64,81277	0	0	0,072667	1	0
Trial 13		148,8918	0	0	0,144	1	0
Trial 14		2814,299	0	0	4,253333	1	0

Trial 15		381,181 9	0	0	0,28466 7	1	0
Trial 16		372,683 3	0	0	0,298	1	0
Trial 17		464,411 7	0	0	0,618	1	0
Trial 18		44,6664	0	0	0,04266 7	1	0
Trial 19		275,370 5	0	0	0,224	1	0
Trial 20		777,020 1	0	0	0,51666 7	1	0
Trial 21		357,336 3	0	0	0,218	1	0
Trial 22		266,979 2	0	0	0,20266 7	1	0
Trial 23		44,4078 1	0	0	0,05333 3	1	0
Trial 24		525,230 1	0	0	0,32533 3	1	0
Trial 25		654,094 2	0	0	0,60666 7	1	0
Trial 26		614,835 6	0	0	0,48066 7	1	0
Trial 27		14,2385 6	0	0	0,02133 3	1	0
Trial 28		590,721 6	0	0	0,31666 7	1	0
Trial 29		18,0322 6	0	0	0,092	1	0
Trial 30		554,16	0	0	0,53733 3	1	0
Trial		33,0912	0	0	0,04	1	0

31		4					
Trial		916,217	0	0	0,91266	1	0
32		6			7		
Trial		1615,57	0	0	1,014	1	0
33		6					
Trial		3,23173	0	0	0,01066	1	0
34		6			7		
Trial		1428,94	0	0	0,90266	1	0
35		5			7		
Trial		542,894	0	0	0,31533	1	0
37		8			3		
Trial		620,380	0	0	0,36933	1	0
38		5			3		
Trial		187,980	0	0	0,11466	1	0
39		9			7		
Trial		80,6228	0	0	0,066	1	0
40		3					
Trial		122,180	0	0	0,12933	1	0
41		4			3		
Trial		139,178	0	0	0,07666	1	0
42		9			7		
Trial		143,017	0	0	0,14933	1	0
44		2			3		
Trial		834,317	0	0	0,57333	1	0
45		3			3		
Trial		509,347	0	0	0,248	1	0
46		9					
Trial		9,00392	0	0	0,022	1	0
47		6					
Trial		1939,77	0	0	1,24266	1	0
48		9			7		
Trial		1770,85	0	0	1,16933	1	0
49					3		

Trial 50		178,5277	0	0	0,119333	1	0
Trial 51		208,9165	0	0	0,15	1	0
Trial 53		195,3586	0	0	0,130667	1	0
Trial 54		98,0334	0	0	0,099333	1	0
Trial 55		703,5506	0	0	0,454	1	0
Trial 56		344,178	0	0	0,244	1	0
Trial 57		1914,962	0	0	1,47	1	0
Trial 58		96,85852	0	0	0,095333	1	0
Trial 60		48,88311	0	0	0,035333	1	0
	In zone 2	In zone 2	In zone 2		In zone 3	In zone 3	In zone 3
	Q1	Q1	Q1		Q2	Q2	Q2
	Duration	Frequenc y	Latency to first		Duration	Frequenc y	Latency to first
	min		min		min		min
Trial 1	-	0	-		0,0006667	1	0,088666667
Trial 2	0,07	2	0,074		0,15	3	0,1293333333
Trial	0,18666666	4	0,015333333		0,218666	4	0,04266666

3	7			7		7
Trial 4	0,05733333 3	1	0,15933333	0,062	1	0,09733333 3
Trial 5	0,11133333 3	2	0,06333333	0,108666 7	3	0
Trial 6	0,02133333 3	1	0	0,018	1	0,022
Trial 7	0,09533333 3	3	0,008	0,092666 7	4	0
Trial 8	-	0	-	-	0	-
Trial 9	-	0	-	-	0	-
Trial 10	0,012	1	0,084	0,041333 3	1	0,04266666 7
Trial 11	0,20266666 7	4	0,07666667	0,268666 7	4	0,04266666 7
Trial 12	-	0	-	-	0	-
Trial 13	0,05933333 3	2	0	-	0	-
Trial 14	0,81666666 7	4	0,49533333	1,201333 3	3	1,02533333 3
Trial 15	-	0	-	0,058	1	0,174
Trial 16	0,06733333 3	1	0,16266667	0,066666 7	1	0,096
Trial 17	0,214	1	0,08333333	0,128666 7	1	0,29733333 3
Trial 18	-	0	-	0,000666 7	1	0
Trial 19	0,05333333 3	1	0,012	0,082	1	0,06533333 3

Trial 20	0,128	2	0,12266667	0,103333 3	2	0,186
Trial 21	0,06333333 3	1	0,05533333	0,029333 3	1	0,026
Trial 22	0,04866666 7	2	0	0,018666 7	1	0,10066666 7
Trial 23	-	0	-	-	0	-
Trial 24	0,06	2	0,13	0,091333 3	2	0,07133333 3
Trial 25	0,096	1	0,39133333	0,062666 7	1	0,32866666 7
Trial 26	0,11866666 7	2	0	0,067333 3	2	0,02066666 7
Trial 27	-	0	-	-	0	-
Trial 28	0,09466666 7	2	0,016	0,071333 3	2	0
Trial 29	-	0	-	-	0	-
Trial 30	0,22666666 7	1	0,12	0,139333 3	1	0,34666666 7
Trial 31	-	0	-	-	0	-
Trial 32	0,27333333 3	4	0,05266667	0,208666 7	5	0
Trial 33	0,15933333 3	4	0,05133333	0,406	6	0
Trial 34	-	0	-	-	0	-
Trial 35	0,26933333 3	4	0	0,246	4	0,08733333 3
Trial	0,06466666	2	0,06333333	0,100666	1	0,168

37	7			7		
Trial 38	0,03133333 3	3	0	0,032	2	0,094
Trial 39	0,02266666 7	1	0,00066667	0,05	1	0,02333333 3
Trial 40	0,00466666 7	1	0	-	0	-
Trial 41	0,00266666 7	1	0	-	0	-
Trial 42	-	0	-	0,037333 3	1	0
Trial 44	-	0	-	0,005333 3	1	0,01666666 7
Trial 45	0,14066666 7	2	0,11533333	0,152	3	0
Trial 46	0,06266666 7	2	0,02066667	0,047333 3	2	0,05733333 3
Trial 47	-	0	-	-	0	-
Trial 48	0,28066666 7	8	0	0,247333 3	6	0,00866666 7
Trial 49	0,45	5	0,06866667	0,338666 7	5	0,03
Trial 50	0,03933333 3	1	0	-	0	-
Trial 51	0,06466666 7	1	0	0,037333 3	1	0,06466666 7
Trial 53	0,01933333 3	1	0	-	0	-
Trial 54	-	0	-	0,011333 3	1	0
Trial 55	0,09333333 3	2	0,06266667	0,139333 3	3	0,01733333 3

Trial 56	0,084	1	0,09066667	0,035333 3	1	0,05533333 3
Trial 57	0,46933333 3	8	0	0,424666 7	7	0,11466666 7
Trial 58	-	0	-	0,046	1	0
Trial 60	-	0	-	-	0	-



	In zone 4	In zone 4	In zone 4	In zone 5	In zone 5	In zone 5
	Q3	Q3	Q3	Q4	Q4	Q4
	Duratio n	Frequen cy	Latency to first	Duration	Frequency	Latency to first
	min		min	min		min

Trial 1	0,0446 67	1	0,042	0,042	1	0
Trial 2	0,2273 33	4	0	0,118667	2	0,03266 7
Trial 3	0,202	4	0,061333	0,164	4	0
Trial 4	0,0926 67	2	0,033333	0,084667	2	0
Trial 5	0,1066 67	3	0,01	0,091333	2	0,01466 7
Trial 6	0,068	2	0,041333	0,142	1	0,08266 7
Trial 7	0,1013 33	3	0,024	0,058667	2	0,144
Trial 8	0,1066 67	1	0	-	0	-
Trial 9	0,0073 33	1	0	-	0	-
Trial 10	0,052	2	0,020667	0,062667	2	0
Trial 11	0,1593 33	5	0,029333	0,279333	6	0
Trial 12	0,0726 67	1	0	-	0	-
Trial 13	0,0446 67	1	0,099333	0,027333	2	0,02266 7
Trial 14	1,1626 67	10	0,079333	1,024667	12	0
Trial 15	0,1146 67	2	0	0,106667	1	0,06333 3
Trial 16	0,112	2	0,007333	0,048667	2	0
Trial 17	0,2246 67	2	0,025333	0,046667	2	0
Trial 18	0,0413 33	1	0,001333	-	0	-

Trial 19	0,0753 33	1	0,148667	0,011333	1	0
Trial 20	0,186	3	0,026	0,094	3	0
Trial 21	0,0493 33	2	0	0,074	1	0,12
Trial 22	0,0653 33	2	0,068	0,064	2	0,02466 7
Trial 23	0,0533 33	1	0	-	0	-
Trial 24	0,1066 67	2	0,026	0,061333	2	0
Trial 25	0,0973 33	2	0,258	0,349333	2	0
Trial 26	0,1573 33	3	0,072	0,135333	2	0,11333 3
Trial 27	0,0213 33	1	0	-	0	-
Trial 28	0,0806 67	2	0,104667	0,066667	2	0,06066 7
Trial 29	0,092	1	0	-	0	-
Trial 30	0,118	2	0	0,051333	1	0,06733 3
Trial 31	0,0346 67	1	0,005333	0,006	1	0
Trial 32	0,2006 67	3	0,092667	0,214667	2	0,094
Trial 33	0,2873 33	5	0,146667	0,149333	3	0,09866 7
Trial 34	0,0106 67	1	0	-	0	-
Trial 35	0,2333 33	4	0,052667	0,144	3	0,01
Trial 37	0,048	2	0,015333	0,098667	2	0

Trial 38	0,184	2	0,108	0,114667	2	0,006
Trial 39	0,04	1	0,074667	-	0	-
Trial 40	0,0413 33	1	0,024667	0,017333	1	0,00733 3
Trial 41	0,0706 67	1	0,058667	0,054667	1	0,004
Trial 42	0,0386 67	1	0,038	0,004	1	0,03866 7
Trial 44	0,1373 33	2	0,000667	-	0	-
Trial 45	0,1426 67	3	0,022667	0,132667	2	0,04933 3
Trial 46	0,0746 67	2	0,090667	0,059333	2	0
Trial 47	0,022	1	0	-	0	-
Trial 48	0,2673 33	7	0,024	0,398	14	0,088
Trial 49	0,154	4	0	0,215333	3	0,244
Trial 50	0,026	1	0,093333	0,053333	1	0,04066 7
Trial 51	0,03	1	0,12	0,017333	1	0,10333 3
Trial 53	0,022	1	0,108667	0,088	1	0,02066 7
Trial 54	0,0466 67	2	0,012667	0,042	1	0,03133 3
Trial 55	0,1673 33	3	0	0,047333	1	0,11666 7
Trial 56	0,06	2	0	0,048	1	0,176
Trial 57	0,33	5	0,207333	0,222	3	0,53733 3
Trial 58	0,048	1	0,047333	-	0	-
Trial 60	0,0353	1	0	-	0	-

	33					
--	----	--	--	--	--	--

	Mobility	Mobility	Mobility	Mobility	Mobility	Mobility
	Immobil e	Immobil e	Mobile	Mobile	Highly mobile	Highly mobile
	Duration	Frequenc y	Duration	Frequenc y	Duration	Frequency
	min		min		min	
Trial 1	0,08866 7	1	-	0	-	0
Trial 2	0,50333 3	40	0,066667	39	0,000667	1
Trial 3	0,76266 7	18	0,018	17	-	0
Trial 4	0,298	1	-	0	-	0
Trial 5	0,40333 3	10	0,017333	9	-	0
Trial 6	0,24933 3	2	0,000667	1	-	0
Trial 7	0,352	3	0,004667	2	-	0
Trial 8	0,106	1	-	0	-	0
Trial 9	0,00666 7	1	-	0	-	0
Trial 10	0,17	1	-	0	-	0
Trial 11	0,922	1	-	0	-	0
Trial 12	0,072	1	-	0	-	0
Trial 13	0,14333 3	1	-	0	-	0
Trial 14	4,18466 7	50	0,068	49	-	0
Trial 15	0,28333 3	2	0,000667	1	-	0

Trial 16	0,29533 3	3	0,002	2	-	0
Trial 17	0,60133 3	10	0,015333	9	0,000667	1
Trial 18	0,042	1	-	0	-	0
Trial 19	0,22333 3	1	-	0	-	0
Trial 20	0,51333 3	4	0,002667	3	-	0
Trial 21	0,21466 7	3	0,002667	2	-	0
Trial 22	0,202	1	-	0	-	0
Trial 23	0,05133 3	2	0,001333	1	-	0
Trial 24	0,32333 3	3	0,001333	2	-	0
Trial 25	0,60533 3	2	0,000667	1	-	0
Trial 26	0,48	1	-	0	-	0
Trial 27	0,02066 7	1	-	0	-	0
Trial 28	0,30933 3	4	0,006667	3	-	0
Trial 29	0,09133 3	1	-	0	-	0
Trial 30	0,53133 3	6	0,003333	5	0,002	1
Trial 31	0,03933 3	1	-	0	-	0
Trial 32	0,88466 7	18	0,025333	17	0,002	3
Trial 33	0,98733 3	17	0,025333	16	0,000667	1

Trial 34	0,01	1	-	0	-	0
Trial 35	0,85933 3	26	0,042667	25	-	0
Trial 37	0,31	4	0,004667	3	-	0
Trial 38	0,36533 3	3	0,003333	2	-	0
Trial 39	0,114	1	-	0	-	0
Trial 40	0,06533 3	1	-	0	-	0
Trial 41	0,126	3	0,002667	2	-	0
Trial 42	0,07266 7	2	0,003333	1	-	0
Trial 44	0,144	3	0,004667	2	-	0
Trial 45	0,55666 7	9	0,016	8	-	0
Trial 46	0,242	3	0,005333	2	-	0
Trial 47	0,02133 3	1	-	0	-	0
Trial 48	1,24133 3	2	0,000667	1	-	0
Trial 49	1,00333 3	50	0,151333	56	0,014	7
Trial 50	0,11866 7	1	-	0	-	0
Trial 51	0,14933 3	1	-	0	-	0
Trial 53	0,13	1	-	0	-	0
Trial 54	0,09866 7	1	-	0	-	0
Trial 55	0,44333 3	6	0,009333	5	0,000667	1
Trial 56	0,24333 3	1	-	0	-	0

Trial 57	1,358	64	0,111333	63	-	0
Trial 58	0,094667	1	-	0	-	0
Trial 60	0,032667	1	0,002	1	-	0

	Movement	Movement	Rotation	Velocity
	Center-point / Moving	Center-point / Not Moving		
	Duration	Duration	Frequency	Mean
	min	min		cm/min
Trial 1	0,086667	0,001333	0	1566,089
Trial 2	0,57	0,000667	1	1588,907
Trial 3	0,769333	0,011333	3	1626,917
Trial 4	0,295333	0,002667	0	1527,622
Trial 5	0,419333	0,001333	2	1874,287
Trial 6	0,245333	0,004667	0	1217,153
Trial 7	0,356667	-	0	1759,022
Trial 8	0,059333	0,046667	0	395,1311
Trial 9	0,004667	0,002	0	234,1067
Trial 10	0,166667	0,003333	0	1669,342
Trial 11	0,921333	0,000667	0	1348,45
Trial 12	0,066667	0,005333	0	900,1773
Trial 13	0,125333	0,018	0	1038,78
Trial 14	3,893333	0,359333	6	661,7729
Trial 15	0,282667	0,001333	0	1342,19
Trial 16	0,295333	0,002	0	1253,419
Trial 17	0,576667	0,040667	0	752,2868
Trial 18	0,040667	0,001333	0	1063,486
Trial 19	0,217333	0,006	0	1233,002
Trial 20	0,511333	0,004667	2	1505,853
Trial 21	0,214667	0,002667	1	1644,186

Trial 22	0,2	0,002	0	1321,679
Trial 23	0,05	0,002667	0	843,1863
Trial 24	0,324667	-	1	1624,423
Trial 25	0,598667	0,007333	0	1079,363
Trial 26	0,470667	0,009333	2	1280,907
Trial 27	0,019333	0,001333	0	688,9626
Trial 28	0,315333	0,000667	0	1869,372
Trial 29	0,048	0,043333	0	197,4335
Trial 30	0,494667	0,042	1	1032,596
Trial 31	0,038667	0,000667	0	841,3027
Trial 32	0,892667	0,019333	0	1004,625
Trial 33	1,008	0,005333	0	1594,319
Trial 34	0,009333	0,000667	0	323,1736
Trial 35	0,898	0,004	1	1584,196
Trial 37	0,308	0,006667	1	1725,301
Trial 38	0,366	0,002667	3	1682,768
Trial 39	0,112667	0,001333	0	1648,955
Trial 40	0,065333	-	0	1234,023
Trial 41	0,094667	0,034	0	949,5884
Trial 42	0,074667	0,001333	0	1831,301
Trial 44	0,138	0,010667	0	961,9993
Trial 45	0,568667	0,004	2	1456,899
Trial 46	0,246	0,001333	2	2059,358
Trial 47	0,018	0,003333	0	422,059
Trial 48	1,227333	0,014667	0	1561,819
Trial 49	1,16	0,008667	1	1539,869
Trial 50	0,118667	-	0	1504,447
Trial 51	0,148667	0,000667	0	1398,995
Trial 53	0,13	-	0	1502,758
Trial 54	0,092667	0,006	0	993,5818
Trial 55	0,451333	0,002	0	1551,95
Trial 56	0,242	0,001333	0	1414,43
Trial 57	1,456667	0,012667	1	1303,287

Trial 58	0,094	0,000667	0	1023,153
Trial 60	0,034667	-	0	1410,09



Tablo 4.2. 1,2,8,9 Numralı Grupların Hafıza ve Öğrenme Test Sonuçları

		Distance moved	Distance to zone	Distance to zone	In zone	In zone	In zone
			Arena	Arena	Arena	Arena	Arena
	<User-	Total	Mean	Total	Durati	Frequen	Latency to

	defined 1>				on	cy	first
		cm	cm	cm	min		min
Trial 1		1849,3 67	0	0	1,5886 67	1	0
Trial 2		477,97 92	0	0	0,3793 33	1	0
Trial 4		427,30 65	0	0	0,314	1	0
Trial 5		2597,8 06	0	0	1,5773 33	1	0
Trial 6		2886,4 61	0	0	1,8593 33	1	0
Trial 7		888,03 96	0	0	0,7086 67	1	0
Trial 8		1434,9 58	0	0	0,9753 33	1	0
Trial 9		227,76 34	0	0	0,14	1	0
Trial 10		669,34 65	0	0	0,4213 33	1	0
Trial 11		138,29 04	0	0	0,124	1	0
Trial 12		521,44 97	0	0	0,34	1	0
Trial 13		1369,2 3	0	0	1,114	1	0
Trial 14		1200,0 2	0	0	0,6786 67	1	0
Trial 15		173,27 13	0	0	0,1726 67	1	0
Trial 16		434,88 2	0	0	0,3473 33	1	0

Trial 17		3179,366	0	0	2,156	1	0
Trial 18		300,223	0	0	0,320667	1	0
Trial 19		769,5909	0	0	0,745333	1	0
Trial 20		56,39159	0	0	0,056	1	0
Trial 21		434,4678	0	0	0,244	1	0
Trial 22		68,51087	0	0	0,080667	1	0
Trial 23		74,04829	0	0	0,064	1	0
Trial 24		87,90431	0	0	0,058667	1	0
Trial 25		136,1766	0	0	0,115333	1	0

	In zone 2	In zone 2	In zone 2	In zone 3	In zone 3	In zone 3	
	Q1	Q1	Q1	Q2	Q2	Q2	
	Durati	Frequen	Latency	Duration	Frequenc	Latency to first	

	on	cy	to first		y		
	min		min	min		min	
Trial 1	0,4006 67	4	0	0,474	5	0,133333	
Trial 2	0,0526 67	2	0	0,047333	1	0,136667	
Trial 4	0,0686 67	1	0,14733 3	0,084667	1	0,063333	
Trial 5	0,4033 33	7	0,07666 7	0,479333	8	0,030667	
Trial 6	0,3933 33	9	0,23533 3	0,608667	9	0	
Trial 7	0,15	3	0	0,168667	3	0,028667	
Trial 8	0,1666 67	3	0,01866 7	0,329333	5	0,072667	
Trial 9	0,026	1	0	0,054667	1	0,026	
Trial 10	0,0853 33	2	0,08466 7	0,112667	3	0	
Trial 11	0,0346 67	1	0,02466 7	0,024667	1	0	
Trial 12	0,112	2	0,014	0,086667	2	0	
Trial 13	0,0986 67	3	0	0,136	4	0,159333	
Trial 14	0,086	2	0,116	0,237333	4	0,066667	
Trial 15	-	0	-	0,062	1	0	
Trial 16	0,0413 33	1	0,09	0,126667	2	0,050667	
Trial 17	0,554	13	0	0,818667	15	0,018	
Trial 18	0,038	1	0,12	0,019333	1	0,158	
Trial 19	0,29	2	0,128	0,132667	3	0,093333	
Trial 20	-	0	-	-	0	-	
Trial 21	0,034	1	0,14933 3	0,06	1	0,089333	

Trial	22	-	0	-	-	0	-	
Trial	23	0,002	1	0	0,016667	1	0,002667	
Trial	24	-	0	-	0,021333	1	0	
Trial	25	-	0	-	0,014667	1	0	

	In zone 4	In zone 4	In zone 4	In zone 5	In zone 5	In zone 5
	Q3	Q3	Q3	Q4	Q4	Q4
	Duration	Frequency	Latency to first	Duration	Frequency	Latency to first
	min		min	min		min
Trial 1	0,309333	10	0,09	0,403333	5	0,044667
Trial 2	0,076	2	0,079333	0,200667	2	0,010667
Trial 4	0,023333	2	0,048667	0,134667	2	0,001333
Trial 5	0,376	8	0	0,301333	6	0,142667
Trial 6	0,444667	8	0,061333	0,4	12	0,153333
Trial 7	0,18	3	0,076667	0,203333	2	0,14
Trial	0,318	5	0,14	0,141333	3	0

8						
Tri al 9	0,058	1	0,082	-	0	-
Tri al 10	0,102667	3	0,01	0,116	2	0,102
Tri al 11	0,056667	1	0,067333	0,006	1	0,062
Tri al 12	0,087333	2	0,116667	0,049333	2	0,068667
Tri al 13	0,646	6	0,008	0,214	4	0,004667
Tri al 14	0,178667	5	0,022	0,172667	3	0
Tri al 15	0,108667	1	0,064	-	0	-
Tri al 16	0,114	3	0	0,059333	1	0,132667
Tri al 17	0,398667	10	0,080667	0,335333	7	0,155333
Tri al 18	0,142	1	0,178667	0,118	1	0
Tri al	0,157333	2	0,53	0,156667	2	0

19						
Tri al 20	0,033333	1	0,022667	0,022667	1	0
Tri al 21	0,068	2	0,036667	0,081333	2	0
Tri al 22	0,068	1	0,012667	0,013333	1	0
Tri al 23	0,023333	1	0,040667	0,019333	1	0,022667
Tri al 24	0,036	1	0,022667	-	0	-
Tri al 25	0,083333	1	0,016	0,016	1	0,099333

	Mobilit y	Mobilit y	Mobilit y	Mobility	Mobility	Mobility
	Immob ile	Immob ile	Mobile	Mobile	Highly mobile	Highly mobile
	Duratio n	Frequen cy	Durati on	Frequency	Duration	Frequency

	min		min		min	
Trial 1	1,582	6	0,006	5	-	0
Trial 2	0,3786 67	1	-	0	-	0
Trial 4	0,3113 33	2	0,002	1	-	0
Trial 5	1,5506 67	15	0,026	14	-	0
Trial 6	1,758	65	0,1006 67	64	-	0
Trial 7	0,708	1	-	0	-	0
Trial 8	0,9086 67	34	0,066	33	-	0
Trial 9	0,1393 33	1	-	0	-	0
Trial 10	0,418	2	0,0026 67	1	-	0
Trial 11	0,1233 33	1	-	0	-	0
Trial 12	0,3373 33	2	0,002	1	-	0
Trial 13	1,1133 33	1	-	0	-	0
Trial 14	0,6513 33	24	0,0266 67	23	-	0
Trial 15	0,172	1	-	0	-	0
Trial 16	0,346	2	0,0006 67	1	-	0
Trial 17	2,1406 67	11	0,0146 67	10	-	0
Trial 18	0,32	1	-	0	-	0
Trial 19	0,7446 67	1	-	0	-	0

Trial 20	0,0553 33	1	-	0	-	0
Trial 21	0,2433 33	1	-	0	-	0
Trial 22	0,08	1	-	0	-	0
Trial 23	0,0633 33	1	-	0	-	0
Trial 24	0,058	1	-	0	-	0
Trial 25	0,1146 67	1	-	0	-	0



	Movement	Movement	Rotation	Velocity
	Center-point / Moving	Center-point / Not Moving		
	Duration	Duration	Frequency	Mean
	min	min		cm/min
Trial 1	1,559333	0,028667	4	1164,589
Trial 2	0,374667	0,004	0	1262,269
Trial 4	0,312667	0,000667	0	1363,744

Trial 5	1,574667	0,002	0	1647,657
Trial 6	1,847333	0,011333	2	1552,974
Trial 7	0,707333	0,000667	0	1254,293
Trial 8	0,972	0,002667	4	1472,255
Trial 9	0,139333	-	0	1634,666
Trial 10	0,414667	0,006	0	1591,157
Trial 11	0,109333	0,014	0	1121,273
Trial 12	0,339333	-	0	1536,689
Trial 13	1,11	0,003333	0	1229,848
Trial 14	0,676	0,002	2	1769,941
Trial 15	0,138667	0,033333	0	1007,391
Trial 16	0,346667	-	0	1254,467
Trial 17	2,147333	0,008	1	1475,116
Trial 18	0,282	0,038	0	938,197
Trial 19	0,726	0,018667	1	1033,47
Trial 20	0,053333	0,002	0	1019,125
Trial 21	0,243333	-	0	1785,484
Trial 22	0,079333	0,000667	0	856,3859
Trial 23	0,062667	0,000667	0	1169,183
Trial 24	0,058	-	0	1515,591
Trial 25	0,114667	-	0	1187,586

Kan Değerleri Sonuçları:

0,085 BOŞ
2,169 STD1
1,652 STD2
1,022 STD3
0,699 STD4
0,367 STD5
2,418 STD1
1,716 STD2
0,939 STD3

0,634 STD4
0,346 STD5

Standart değerleri yukarıdaki gibi olacak biçimde kan değerlerine eliza ile bakılmış ve aşığıdaki değerler okunmuştur.

0,053 NEGATİF g1
0,05 NEGATİF g1
0,05 NEGATİF g1
0,051 NEGATİF g1
0,058 NEGATİF g1
0,052 NEGATİF g2
0,051 NEGATİF g2
0,051 NEGATİF g2
0,05 NEGATİF g2
0,053 NEGATİF g3
0,048 NEGATİF g3
0,052 NEGATİF g3
0,045 NEGATİF g3
0,048 NEGATİF g4
0,047 NEGATİF g4
0,043 NEGATİF g4
0,048 NEGATİF g4
0,049 NEGATİF g5
0,049 NEGATİF g5
0,052 NEGATİF g5
0,05 NEGATİF g5
0,063 NEGATİF g6
0,05 NEGATİF g6
0,047 NEGATİF g6
0,048 NEGATİF g6
0,05 NEGATİF g7
0,048 NEGATİF g7
0,049 NEGATİF g7
0,06 NEGATİF g7
0,054 NEGATİF g8
0,046 NEGATİF g8
0,048 NEGATİF g8
0,071 NEGATİF g8
0,047 NEGATİF g9
0,046 NEGATİF g9
0,049 NEGATİF g9
0,048 NEGATİF g9
0,047 NEGATİF g1/2
0,047 NEGATİF g1/2
0,26 NEGATİF g1/2

0,049	NEGATİF	g1/2
0,045	NEGATİF	g1/2
0,045	NEGATİF	g1/2
0,046	NEGATİF	g2/2
0,047	NEGATİF	g2/2
0,047	NEGATİF	g2/2
0,047	NEGATİF	g2/2
0,532	POZİTİF	g3/2
0,963	POZİTİF	g3/2
0,957	POZİTİF	g3/2
0,045	NEGATİF	g3/2
0,559	POZİTİF	g4/2
0,657	POZİTİF	g4/2
0,592	GREYZONE	g4/2
0.659	POZİTİF	g4/2
0,591	GREYZONE	g4/2
0,251	NEGATİF	g4/2
0,051	NEGATİF	g4/2
0,045	NEGATİF	g5/2
0,045	NEGATİF	g5/2
0,046	NEGATİF	g5/2
0,056	NEGATİF	g5/2
0,533	GREYZONE	g6/2
0,769	POZİTİF	g6/2
0,794	POZİTİF	g6/2
0,92	POZİTİF	g6/2
0,051	NEGATİF	g7/2
0,059	NEGATİF	g7/2
0,046	NEGATİF	g7/2
0,064	NEGATİF	g7/2
0,054	NEGATİF	g7/2
0,051	NEGATİF	g7/2
0,045	NEGATİF	g8/2
0,089	NEGATİF	g8/2
0,046	NEGATİF	g8/2
0,058	NEGATİF	g8/2
0,081	NEGATİF	g8/2
0,076	NEGATİF	g8/2
0,047	NEGATİF	g9/2
0,045	NEGATİF	g9/2
0,045	NEGATİF	g9/2
0,046	NEGATİF	g9/2
0,54	GREYZONE	g9/2

Galanin Hafıza ve Öğrenme Test Sonuçları Ortalama Değerler

Tablo 4.3. Deney grupları ve hayvan sayıları

Deney Grupları	Hayvan Sayısı/Grup
1-) ICV Galanin+egzersiz	12-6
2-) ICV Salin+egzersiz	12-6
3-) Egzersiz Grubu	12
4-) IP Galanin+Egzersiz	12
5-) IP Salin+ Egzersiz	12
6-) IP Galanin	12
7-) IP Salin	12
8-) ICV Salin	12-6
9-) ICV Galanin	12-6

Tablo 4.4. Egzersiz ve IP enjeksiyon yapan grupların ortalama değerleri

Grup	Katedilen Mesafe	Süre	Hız	Q3 de bulunma süresi
------	------------------	------	-----	----------------------

	Total distance moved	In zone Arena Duration minute	Velocity	Q3 duration minute
3 E	510.52 cm	0.337 sn	1.308 cm/sn	0.103 sn
4 E+G	539.37 cm	0.598 sn	1.190 cm/sn	0.186 sn
5 E+S	585.74 cm	0.448 sn	1.045 cm/sn	0.121 sn
6 G	466.24 cm	0.300 sn	1.412 cm/sn	0.096 sn
7 S	556.01 cm	0.396 sn	1.364 cm/sn	0.091 sn

Bu tabloda grupların ortalama değerleri alınarak hesaplama yapılmış olmakla birlikte;

Kontrol grubu (7) ile karşılaştırılırsa, egzersiz yapan grubunun (3), hem platformu bulma süreleri hem de toplamda katettikleri mesafenin daha kısa olduğu göülmüştür.. Ortalama fark 0.059 sn'dir. Hızları daha fazla olup Q3 de bulunma süreleri de daha uzundur. Sadece IP galanın verilen grubun platformu bulma süreleri ve toplam katettikleri mesafe kontrol grubuna göre daha kısadır. 0.096 sn fark olup IP galanın verilen grup, tabloya göre ortalama en hızlı platformu bulan, en kısa mesafe alan ve en hızlı grup olmuştur.

IP Galanın verilerek egzersiz yapan (4) ve IP Salin verilerek egzersiz yapan gruplara (5) bakılacak olursa, 5 numaralı grubun platformu ortalama bulma süresi ve toplam katettiği mesafe daha kısadır. Grup ortalamaları arasındaki fark 0.15 sn'dir.

Tablo 4.5. ICV ilaç verilen grupların ortalama değerleri

Gruplar	Katedilen Mesafe	Süre	Hız	Q3 de bulunma süresi
---------	------------------	------	-----	----------------------

	Total distance moved	In zone Arena Duration minute	Velocity	Q3 duration minute
1 G+E	1.521.159	1.071 sn	1374 cm/sn	0.234 sn
2 S+E	142.916	0.103 sn	1255 cm/sn	0.051 sn
8 S	1.009.558	0.736 sn	1246 cm/sn	0.183 sn
9 G	726.839	0.519 sn	1430 cm/sn	0.211 sn

Grupların ortalama değerleri alınarak oluşturulan tabloda, hafıza ve öğrenme testinde en uzun mesafe kateden ve platformu bulma süresi en uzun olan grubun ICV Galanın grubu (1 nolu grup) olduğu görölmektedir. En kısa bulma süresi ve en az katedilen mesafede ICV salin verilerek egzersiz yapan grup olan (2 nolu grup) olduğu görölmektedir. ICV galanın ve ICV Salin grupları karşılaştırıldığında, galanın verilen grubun platformu bulma süresi ve toplam kat edilen mesafe daha fazladır.

ICV Galanın ve ICV Galanın+egzersiz gruplarının karşılaştırılmasında ise, egzersiz yapmasına rağmen, 1 nolu grup hafıza ve öğrenme testinde ortalamada en uzun platformu bulma süresine ve en uzun yol mesafesine sahiptir.

İstatistiksel Analiz:

1- Toplam Katedilen Mesafe :

TDM	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
egzersiz galanın	6	1521,16000	1078,565268	427,307	2886,461

	salin	6	142,91667	145,492000	56,392	434,468
	yok	12	510,52883	454,691262	1,561	1270,080
	Total	24	671,28358	794,421162	1,561	2886,461
yok	galanin	6	726,83967	557,683686	138,290	1434,958
	salin	6	1009,55883	1125,585295	173,271	3179,366
	yok	12	510,52883	454,691262	1,561	1270,080
	Total	24	689,36404	696,928400	1,561	3179,366

Tablo 4.6. Maddelerin sadece ICV verilmesi durumunda toplam katedilen mesafe

Egzersiz grubunda, ICV olarak galanin vermek, ICV olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından TDM değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık olduğu ($p=0,002$) ve post hoc test sonucunda bu farklılığın ICV-Galaninden kaynaklandığı görülmüştür. ICV-Galanin verilen grup madde verilmeyen gruba göre daha fazla TDM katetmiştir ($p=0,008$). ICV-Salin grubu ile madde verilmeyen grup arasında ise bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,424$).

Egzersiz yapmayan grupta ise ICV olarak galanin vermek, ICV olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından TDM değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,371$).

TDM	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
egzersiz galanin	12	539,37308	745,265532	44,408	2814,299
salin	11	585,74045	563,999626	3,232	1615,576

	yok	12	510,52883	454,691262	1,561	1270,080
	Total	35	544,05623	584,043581	1,561	2814,299
yok	galanin	11	466,24582	557,073082	9,004	1939,779
	salin	10	556,01200	703,957356	48,883	1914,962
	yok	12	510,52883	454,691262	1,561	1270,080
	Total	33	509,55061	555,644891	1,561	1939,779

Tablo 4.7. Maddelerin sadece IP verilmesi durumunda toplam katedilen mesafe

Egzersiz grubunda, IP olarak galanin vermek, IP olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından TDM değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur (p=0,956).

Egzersiz yapmayan grupta ise IP olarak galanin vermek, IP olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından TDM değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur (p=0,938)

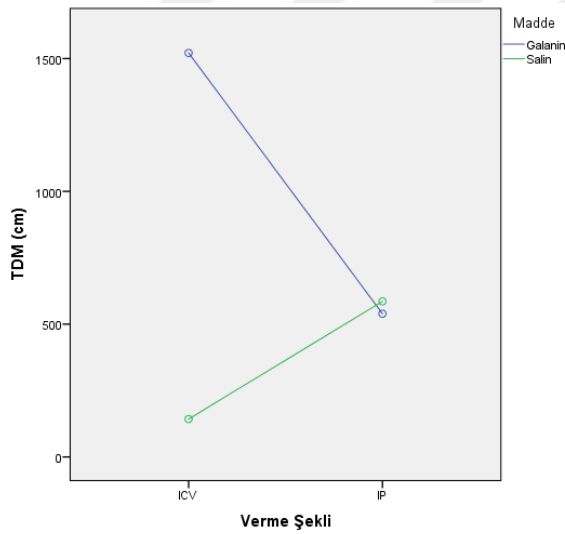
egzersiz	madde	verme_sekli	Mean	Std. Deviation	N
egzersiz	galanin	ICV	1521,16000	1078,565268	6
		IP	539,37308	745,265532	12
		Total	866,63539	963,503571	18
	salin	ICV	142,91667	145,492000	6
		IP	585,74045	563,999626	11
		Total	429,44971	502,997097	17
Total	ICV	832,03833	1027,840581	12	
	IP	561,54878	650,276947	23	
	Total	654,28806	795,222802	35	
yok	galanin	ICV	726,83967	557,683686	6
		IP	466,24582	557,073082	11
		Total	558,22012	554,639915	17
	salin	ICV	1009,55883	1125,585295	6

	IP	556,01200	703,957356	10
	Total	726,09206	878,108105	16
Total	ICV	868,19925	859,680550	12
	IP	508,99162	616,665072	21
	Total	639,61258	722,850138	33

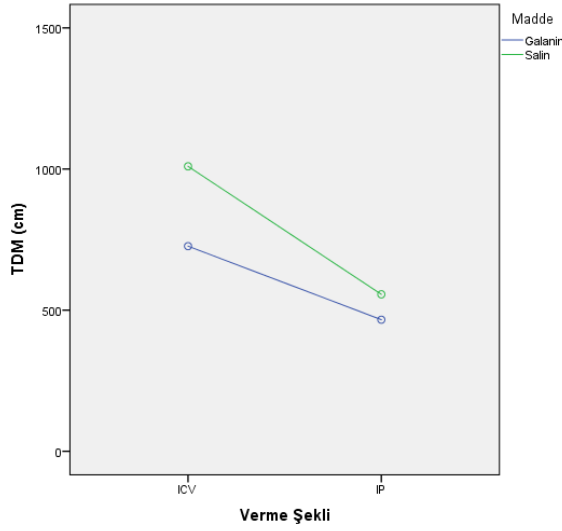
Tablo 4.8. Maddelerin IP ve ICV verilmesi durumunda toplamda katedilen mesafe

Egzersiz yapan grupta madde x veriliş etkileşimi anlamlıdır ($p=0,008$). Bunun yanında madde ana etkisi de anlamlılık göstermektedir ($p=0,012$).

Egzersiz yapmayan grupta ise madde x veriliş etkileşimi anlamlı değildir ($p=0,718$). Bunun yanında madde ana etkisi ($p=0,487$) ve verme şekli ana etkisi de ($p=0,187$) anlamlı değildir.



Grafik 4.1. Egzersiz grubunda madde x verme şekli grafiği



Grafik 4.2. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği

PLATFORMU BULMA SÜRESİ

INZONE		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
egzersiz	galanin	6	1,07117	0,682387	0,314	1,859
	salin	6	0,10317	0,072353	0,056	0,244
	yok	12	0,33750	0,291101	0,007	0,923
	Total	24	0,46233	0,530449	0,007	1,859
yok	galanin	6	0,51900	0,425035	0,124	1,114
	salin	6	0,73683	0,729416	0,173	2,156
	yok	12	0,33750	0,291101	0,007	0,923
	Total	24	0,48271	0,472921	0,007	2,156

Tablo 4.9. Maddelerin sadece ICV verilmesi durumunda platformu bulma süreleri

Egzersiz grubunda, ICV olarak galanin vermek, ICV olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından In Zone Duration değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık olduğu ($p=0,001$) görülmüştür. ICV-Galanin verilen grup madde verilmeyen gruba göre daha fazla InZoneDuration geçirmiştir ($p=0,003$). ICV-Salin grubu ile madde verilmeyen grup arasında ise bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,419$).

Egzersiz yapmayan grupta ise ICV olarak galanin vermek, ICV olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından InZoneDuratio değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,243$).

INZONE	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
egzersiz galanin	12	0,59842	1,163066	0,043	4,253
salin	11	0,44873	0,382302	0,011	1,014
yok	12	0,33750	0,291101	0,007	0,923
Total	35	0,46191	0,721210	0,007	4,253
yok galanin	11	0,30055	0,352065	0,022	1,243
salin	10	0,39660	0,504873	0,035	1,470
yok	12	0,33750	0,291101	0,007	0,923
Total	33	0,34309	0,375609	0,007	1,470

Tablo 4.10. Maddelerin sadece IP verilmesi durumunda platformu bulma süreleri

Egzersiz grubunda, IP olarak galanin vermek, IP olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından InZoneDuration değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,686$).

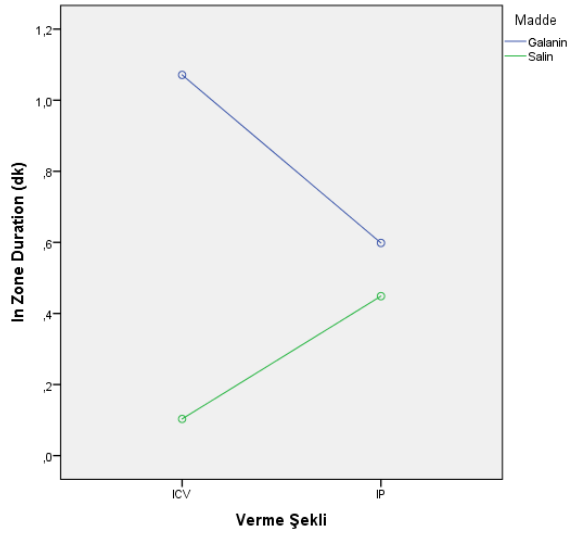
Egzersiz yapmayan grupta ise IP olarak galanin vermek, IP olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından InZoneDuratio değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,849$).

egzersiz	madde	verme_sekli	Std.		
			Mean	Deviation	N
egzersiz	galanin	ICV	1,07117	0,682387	6
		IP	0,59842	1,163066	12
		Total	0,75600	1,031908	18
	salin	ICV	0,10317	0,072353	6
		IP	0,44873	0,382302	11
		Total	0,32676	0,349225	17
	Total	ICV	0,58717	0,685268	12
		IP	0,52683	0,865240	23
		Total	0,54751	0,798239	35
yok	galanin	ICV	0,51900	0,425035	6
		IP	0,30055	0,352065	11
		Total	0,37765	0,381449	17
	salin	ICV	0,73683	0,729416	6
		IP	0,39660	0,504873	10
		Total	0,52419	0,599356	16
	Total	ICV	0,62792	0,580428	12
		IP	0,34629	0,423196	21
		Total	0,44870	0,496659	33

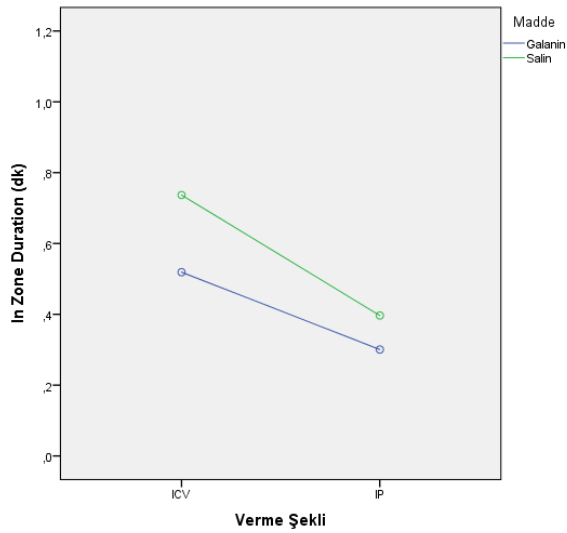
Tablo 4.11. Maddelerin IP ve ICV verilmesi halinde Platformu bulma süreleri

Egzersiz yapan grupta madde x veriliş etkileşimi anlamlı değildir ($p=0,149$). Bunun yanında madde ana etkisi anlamlılık göstermektedir ($p=0,049$). Yani genel olarak bakıldığında galanin saline kıyasla daha fazla InZoneDuration'a sebep olmaktadır. Verme şekli ana etkisi ise anlamlı değildir ($p=0,289$).

Egzersiz yapmayan grupta da madde x veriliş etkileşimi anlamlı değildir ($p=0,736$). Bunun yanında madde ana etkisi ($p=0,388$) ve verme şekli ana etkisi de ($p=0,130$) anlamlı değildir.



Grafik 4.3. Egzersiz grubunda madde x verme şekli grafiği



Grafik 4.4. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği

HIZ

MV		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
egzersiz	galanin	6	1374,25433	188,515884	1164,589	1647,657
	salin	6	1255,55917	339,340068	856,386	1785,484
	yok	12	1308,93367	531,969318	234,107	1874,287
	Total	24	1311,92021	412,249091	234,107	1874,287
yok	galanin	6	1430,98133	208,036143	1121,273	1634,666
	salin	6	1246,43033	323,705062	938,197	1769,941
	yok	12	1308,93367	531,969318	234,107	1874,287
	Total	24	1323,81975	414,976187	234,107	1874,287

Tablo 4.12. Maddelerin sadece ICV verilmesi durumunda sıçanların hızları

Egzersiz grubunda ICV olarak galanin vermek, ICV olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından MV değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,892$).

Egzersiz yapmayan grupta ise ICV olarak galanin vermek, ICV olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından MV değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,749$).

MV		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
egzersiz	galanin	12	1190,35533	326,261444	661,773	1644,186
	salin	11	1045,11382	523,292020	197,434	1869,372
	yok	12	1308,93367	531,969318	234,107	1874,287
	Total	35	1185,36343	467,221634	197,434	1874,287
yok	galanin	11	1412,18818	476,964592	422,059	2059,358
	salin	10	1364,25610	202,264392	993,582	1551,950
	yok	12	1308,93367	531,969318	234,107	1874,287
	Total	33	1360,11621	426,376033	234,107	2059,358

Tablo 4.13. Maddelerin sadece IP verilmesi durumunda sıçaların hızları

Egzersiz grubunda, IP olarak galanin vermek, IP olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından MV değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,412$).

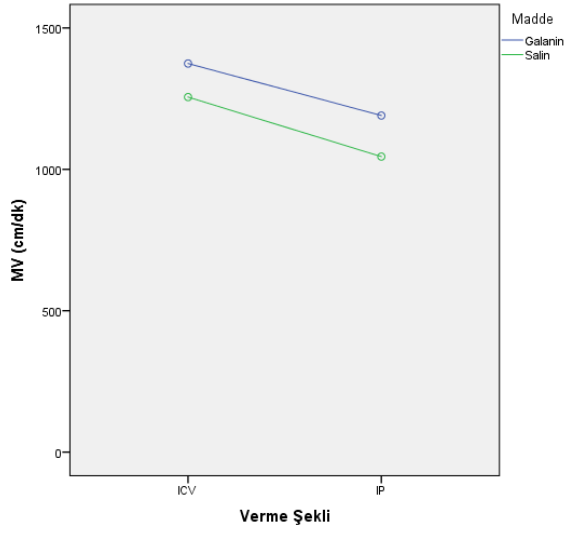
Egzersiz yapmayan grupta ise IP olarak galanin vermek, IP olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından MV değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,853$).

egzersiz	madde	verme_sekli	Mean	Std. Deviation	N
egzersiz	galanin	ICV	1374,25433	188,515884	6
		IP	1190,35533	326,261444	12
		Total	1251,65500	295,443673	18
	salin	ICV	1255,55917	339,340068	6
		IP	1045,11382	523,292020	11
		Total	1119,38865	466,773667	17
	Total	ICV	1314,90675	268,956777	12
		IP	1120,89200	428,014694	23
		Total	1187,41134	388,165816	35
yok	galanin	ICV	1430,98133	208,036143	6
		IP	1412,18818	476,964592	11
		Total	1418,82106	394,708642	17
	salin	ICV	1246,43033	323,705062	6
		IP	1364,25610	202,264392	10
		Total	1320,07144	250,889579	16
	Total	ICV	1338,70583	276,750172	12
		IP	1389,36338	364,361402	21
		Total	1370,94245	331,534227	33

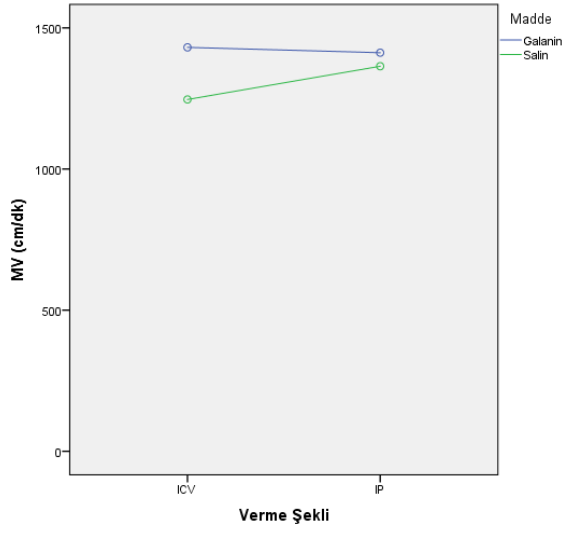
Tablo 4.14. Maddelerin IP ve ICV verilmesi durumunda sıçanların hızları

Egzersiz yapan grupta madde x veriliş etkileşimi anlamlı değildir ($p=0,924$). Bunun yanında madde ana etkisi ($p=0,347$) ve verme şekli ana etkisi de ($p=0,164$) anlamlı değildir.

Egzersiz yapmayan grupta da madde x veriliş etkileşimi anlamlı değildir ($p=0,585$). Bunun yanında madde ana etkisi ($p=0,355$) ve verme şekli ana etkisi de ($p=0,692$) anlamlı değildir.



Grafik 4.6. Egzersiz grubunda madde x verme şekli grafiği



Grafik 4.7. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği

Q3 – KADRANINDA KALIŞ SÜRELERİ

Q3-INZONE	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
egzersiz galanin	6	0,234883	0,1688185	0,0233	0,4447
salin	6	0,051983	0,0241705	0,0233	0,0833
yok	12	0,103392	0,0645665	0,0073	0,2273
Total	24	0,123413	0,1144465	0,0073	0,4447
yok galanin	6	0,211450	0,2344870	0,0567	0,6460
salin	6	0,183233	0,1087820	0,1087	0,3987
yok	12	0,103392	0,0645665	0,0073	0,2273
Total	24	0,150367	0,1375711	0,0073	0,6460

Tablo 4.15. Maddelerin sadece ICV verilmesi durumunda platformun bulunduğu kadranda kalma süreleri

Egzersiz grubunda, ICV olarak galanin vermek, ICV olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından Q3-INZONE değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık olduğu ($p=0,008$) ve post hoc test sonucunda bu farklılığın ICV-Galaninden kaynaklandığı görülmüştür. ICV-Galanin verilen grup madde verilmeyen gruba göre daha fazla Q3-INZONE geçirmiştir ($p=0,023$). ICV-Salin grubu ile madde verilmeyen grup arasında ise bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,483$).

Egzersiz yapmayan grupta ise ICV olarak galanin vermek, ICV olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından Q3-INZONE değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,240$).

Q3-INZONE	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
egzersiz galanin	12	0,186333	0,3128041	0,0413	1,1627
salin	11	0,121209	0,0897362	0,0107	0,2873
yok	12	0,103392	0,0645665	0,0073	0,2273
Total	35	0,137429	0,1916023	0,0073	1,1627
yok galanin	11	0,096973	0,0769734	0,0220	0,2673
salin	10	0,091930	0,0985929	0,0220	0,3300
yok	12	0,103392	0,0645665	0,0073	0,2273
Total	33	0,097779	0,0777252	0,0073	0,3300

Tablo 4.16. Maddelerin sadece IP verilmesi durumunda platformun bulunduğu kadranda kalma süreleri

Egzersiz grubunda, IP olarak galanin vermek, IP olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından Q3-INZONE değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,552$).

Egzersiz yapmayan grupta ise IP olarak galanin vermek, IP olarak salin vermek ya da madde vermemek açısından Q3-INZONE değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık yoktur ($p=0,945$).

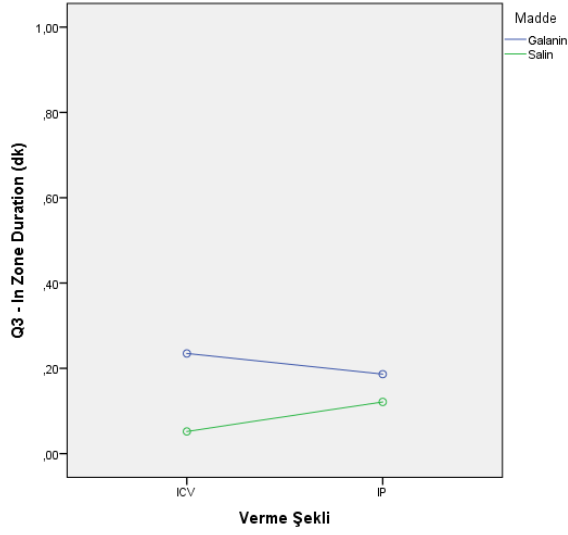
egzersiz	madde	verme_sekli	Mean	Std. Deviation	N
egzersiz	galanin	ICV	0,234883	0,1688185	6
		IP	0,186333	0,3128041	12
		Total	0,202517	0,2687922	18
	salin	ICV	0,051983	0,0241705	6
		IP	0,121209	0,0897362	11
		Total	0,096776	0,0798640	17
	Total	ICV	0,143433	0,1494769	12
		IP	0,155187	0,2317107	23
		Total	0,151157	0,2049421	35
yok	galanin	ICV	0,211450	0,2344870	6
		IP	0,096973	0,0769734	11
		Total	0,137376	0,1551306	17
	salin	ICV	0,183233	0,1087820	6
		IP	0,091930	0,0985929	10
		Total	0,126169	0,1089078	16
	Total	ICV	0,197342	0,1748966	12
		IP	0,094571	0,0856934	21
		Total	0,131942	0,1327589	33

Tablo 4.17. Maddelerin IP ve ICV verilmesi durumunda ratların platformun bulunduğu kadranda kalma süreleri

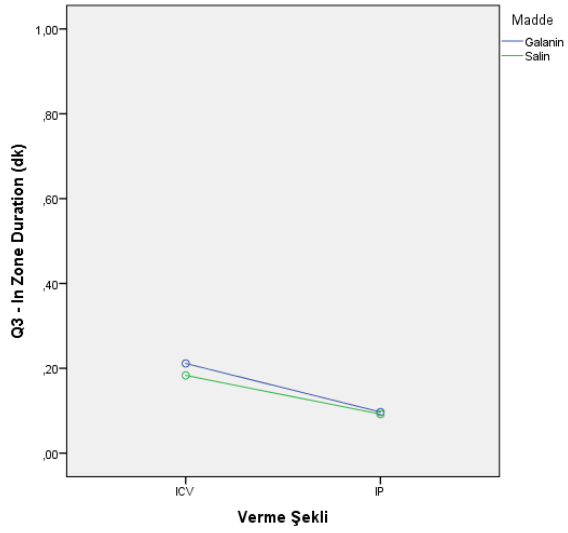
Egzersiz yapan grupta madde x veriliş etkileşimi anlamlı değildir ($p=0,426$). Bunun yanında madde ana etkisi ($p=0,099$) ve verme şekli ana etkisi de ($p=0,888$) anlamlı değildir.

Egzersiz yapmayan grupta da madde x veriliş etkileşimi anlamlı değildir ($p=0,805$). Bunun yanında madde ana etkisi ($p=0,724$) anlamlı değilken, verme şekli ana etkisi

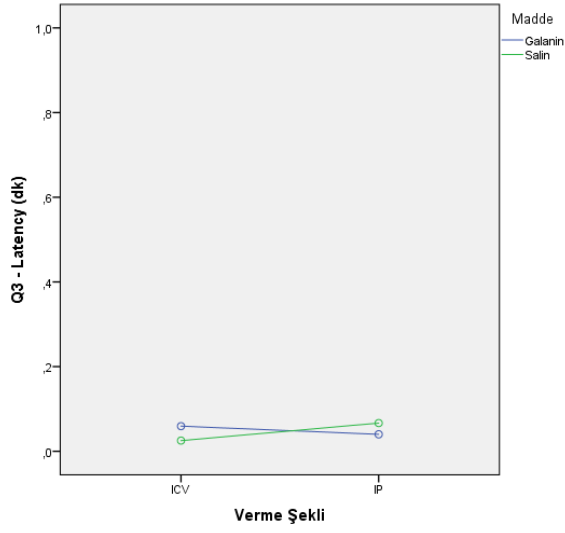
($p=0,035$) anlamlıdır. Yani genel olarak bakıldığında ICV IP'ye kıyasla daha fazla Q3-InZoneDuration'a sebep olmaktadır.



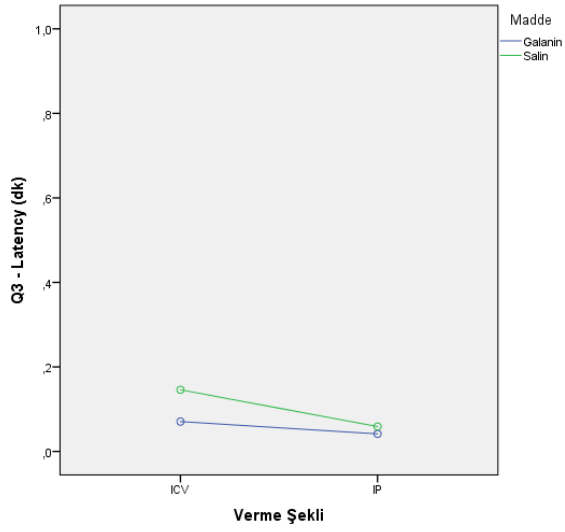
Grafik 4.8. Egzersiz grubunda madde verme şekli grafiği



Grafik 4.9. Egzersiz yapmayan grupta madde verme şekli grafiği



Grafik 4.10 Egzersiz grubunda madde verme şekli grafiği



Grafik 4.11. Egzersiz yapmayan grupta madde x verme şekli grafiği

ELISA TESTİ BULGULARI

1. İŞLEM

boş	STD 1	işlem1
0,085	2,169	2,084
0,085	1,652	1,567
0,085	1,022	0,937
0,085	0,699	0,614
0,085	0,367	0,282

2. İŞLEM

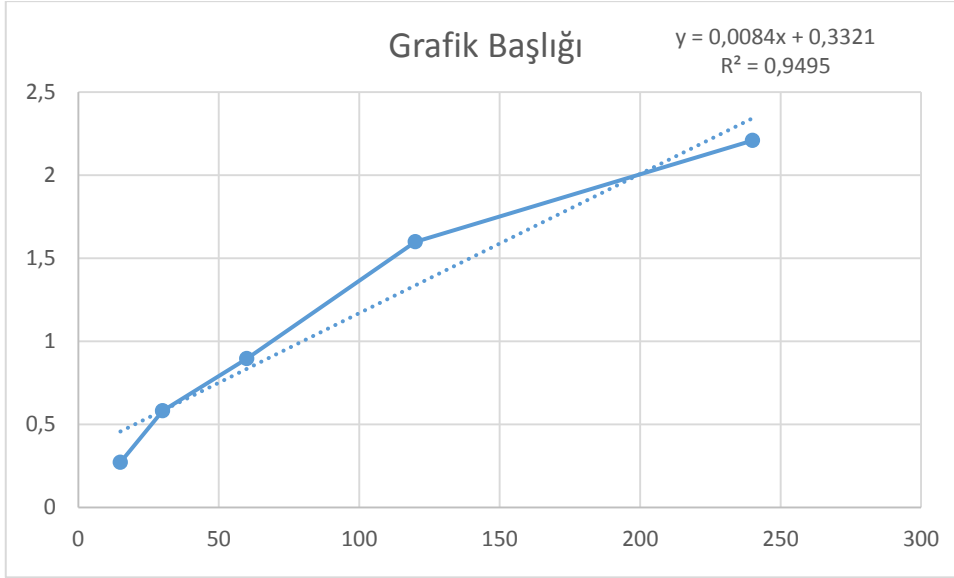
boş	STD2	işlem2
0,085	2,418	2,333
0,085	1,716	1,631
0,085	0,939	0,854
0,085	0,634	0,549
0,085	0,346	0,261

3. İŞLEM

işlem 1	işlem2	STD ortalama
2,084	2,333	2,2085
1,567	1,631	1,599
0,937	0,854	0,8955
0,614	0,549	0,5815
0,282	0,261	0,2715

4. İŞLEM

ng/ml	STD ortalama
240	2,2085
120	1,599
60	0,8955
30	0,5815
15	0,2715



Grafik 4.12. Elisa testi grafiği

boş	g1	işlem3	İstatistik yapılacak değerler	
0,085	0,053	-0,032	G1	-43,35
0,085	0,05	-0,035		-43,70
0,085	0,05	-0,035		-43,70
0,085	0,051	-0,034		-43,58
0,085	0,058	-0,027		-42,75
boş	g2		G2	
0,085	0,052	-0,033		-43,46
0,085	0,051	-0,034		-43,58
0,085	0,051	-0,034		-43,58
0,085	0,05	-0,035	-43,70	
	g3		G3	
0,085	0,053	-0,032		-43,35
0,085	0,048	-0,037		-43,94
0,085	0,052	-0,033		-43,46
0,085	0,045	-0,04	-44,30	
	g4		G4	
0,085	0,048	-0,037		-43,94
0,085	0,047	-0,038		-44,06
0,085	0,043	-0,042		-44,54
0,085	0,048	-0,037	-43,94	

g5				
0,085	0,049	-0,036	G5	-43,82
0,085	0,049	-0,036		-43,82
0,085	0,052	-0,033		-43,46
0,085	0,05	-0,035		-43,70
g6				
0,085	0,063	-0,022	G6	-42,15
0,085	0,05	-0,035		-43,70
0,085	0,047	-0,038		-44,06
0,085	0,048	-0,037		-43,94
g7				
0,085	0,05	-0,035	G7	-43,70
0,085	0,048	-0,037		-43,94
0,085	0,049	-0,036		-43,82
0,085	0,06	-0,025		-42,51
g8				
0,085	0,054	-0,031	G8	-43,23
0,085	0,046	-0,039		-44,18
0,085	0,048	-0,037		-43,94
0,085	0,071	-0,014		-41,20
g9				
0,085	0,047	-0,038	G9	-44,06
0,085	0,046	-0,039		-44,18
0,085	0,049	-0,036		-43,82
0,085	0,048	-0,037		-43,94
g1/2				
0,085	0,047	-0,038	G1/2	-44,06
0,085	0,047	-0,038		-44,06
0,085	0,26	0,175		-18,70
0,085	0,049	-0,036		-43,82
0,085	0,045	-0,04		-44,30
0,085	0,045	-0,04		-44,30
g2/2				
0,085	0,046	-0,039	G2/2	-44,18
0,085	0,047	-0,038		-44,06

0,085	0,047	-0,038			-44,06
0,085	0,047	-0,038			-44,06
g3/2					
0,085	0,532	0,447			13,68
0,085	0,963	0,878	G3/2		64,99
0,085	0,957	0,872			64,27
0,085	0,045	-0,04			-44,30
g4/2					
0,085	0,559	0,474			16,89
0,085	0,657	0,572			28,56
0,085	0,592	0,507			20,82
0,085	0,659	0,574	G4/2		28,80
0,085	0,591	0,506			20,70
0,085	0,251	0,166			-19,77
0,085	0,051	-0,034			-43,58
g5/2					
0,085	0,045	-0,04			-44,30
0,085	0,045	-0,04			-44,30
0,085	0,046	-0,039	G5/2		-44,18
0,085	0,056	-0,029			-42,99
0,085	0,049	-0,036			-43,82
g6/2					
0,085	0,533	0,448			13,80
0,085	0,769	0,684			41,89
0,085	0,794	0,709	G6/2		44,87
0,085	0,92	0,835			59,87
g7/2					
0,085	0,051	-0,034			-43,58
0,085	0,059	-0,026			-42,63
0,085	0,046	-0,039			-44,18
0,085	0,064	-0,021	G7/2		-42,04
0,085	0,054	-0,031			-43,23
0,085	0,051	-0,034			-43,58
g8/2					
0,085	0,045	-0,04			-44,30
0,085	0,089	0,004	G8/2		-39,06
0,085	0,046	-0,039			-44,18

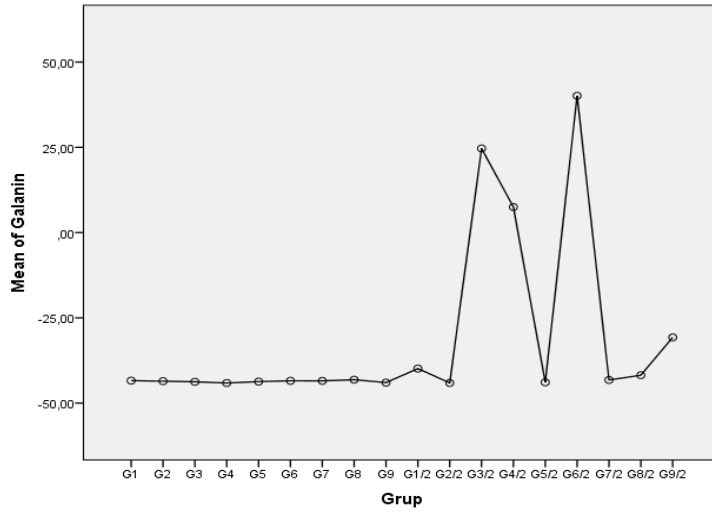
0,085 0,058 -0,027
 0,085 0,081 -0,004
 0,085 0,076 -0,009

	-42,75
	-40,01
	-40,61

g9/2

0,085 0,231 0,146
 0,085 0,047 -0,038
 0,085 0,045 -0,04
 0,085 0,045 -0,04
 0,085 0,046 -0,039
 0,085 0,54 0,455

G9/2	-22,15
	-44,06
	-44,30
	-44,30
	-44,18
	14,63



Grafik 4.13 Deney sonrası grupların elisa testi

GRUPLAR	MEAN	±	STANDART EROR (SE)
G1	-43,4160	±	,17834
G2	-43,5800	±	,04899
G3	-43,7625	±	,22024
G4	-44,1200	±	,14283
G5	-43,7000	±	,08485
G6	-43,4625	±	,44385
G7	-43,4925	±	,33114
G8	-43,1375	±	,67659
G9	-44,0000	±	,07746
G1/2	-39,8733	±	4,23530
G2/2	-44,0900	±	,03000
G3/2	24,6600 ^a	±	25,93502
G4/2	7,4886 ^{a,b}	±	10,56709
G5/2	-43,9180	±	,24812
G6/2	40,1075 ^a	±	9,61119
G7/2	-43,2067	±	,31200
G8/2	-41,8183	±	,91182
G9/2	-30,7267 ^b	±	9,76051

Tablo 4.18. Galanin elisa testi istatistiksel analizi

a;diğer gruplardan istatistiksel olarak daha fazla ($p<0,05$)

a,b;G6/2 ve G3/2 ile değerler eşit iken diğer gruplardan fazladır($p<0,05$)

b; G9/2 grubunda G6/2,G3/2,G4/2 gruplarından istatistiksel olarak daha düşüktür ($p<0,05$)

Bu çalışmada G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9 gruplarında galanın uygulaması yapılmadan önce alınan serumlar çalışılmış ve tüm gruplardaki galanın seviyelerinin aynı olduğu belirlenmiştir.

G1/2, G2/2, G3/2, G4/2, G5/2, G6/2, G7/2, G8/2, G9/2 grupları ise aynı grupların uygulama sonrası toplanan serumlarından alınan ve çalışılan örnekleri olarak çalışılmış olup, G3/2, G4/2 ve G6/2 grubundaki galanın seviyesi hem birinci kanlarına göre hemde diğer gruplardan daha yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir. $p<0,05$

Galanin

	Grup	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Tukey HSD ^{a,b}	G4	4	-44,1200		
	G2/2	4	-44,0900		
	G9	4	-44,0000		
	G5/2	5	-43,9180		
	G3	4	-43,7625		
	G5	4	-43,7000		
	G2	4	-43,5800		
	G7	4	-43,4925		
	G6	4	-43,4625		
	G1	5	-43,4160		
	G7/2	6	-43,2067		
	G8	4	-43,1375		
	G8/2	6	-41,8183		
	G1/2	6	-39,8733		
	G9/2	6	-30,7267	-30,7267	
	G4/2	7		7,4886	7,4886
	G3/2	4			24,6600
	G6/2	4			40,1075
	Sig.			,998	,056
Duncan ^{a,b}	G4	4	-44,1200		
	G2/2	4	-44,0900		
	G9	4	-44,0000		
	G5/2	5	-43,9180		
	G3	4	-43,7625		
	G5	4	-43,7000		
	G2	4	-43,5800		
	G7	4	-43,4925		
	G6	4	-43,4625		
	G1	5	-43,4160		
	G7/2	6	-43,2067		
	G8	4	-43,1375		
	G8/2	6	-41,8183		
	G1/2	6	-39,8733		
	G9/2	6	-30,7267		
	G4/2	7		7,4886	

G3/2	4		24,6600	24,6600
G6/2	4			40,1075
Sig.		,309	,112	,152

Tablo 4.19 Spss sonuçları

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,546.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Galanin

	(I)	(J)	Mean Differen ce (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
	Gru p	Gru p				Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	G1	G2	,16400	10,78 119	1,00 0	- 38,9520	39,280 0
		G3	,34650	10,78 119	1,00 0	- 38,7695	39,462 5
		G4	,70400	10,78 119	1,00 0	- 38,4120	39,820 0
		G5	,28400	10,78 119	1,00 0	- 38,8320	39,400 0
		G6	,04650	10,78 119	1,00 0	- 39,0695	39,162 5
		G7	,07650	10,78 119	1,00 0	- 39,0395	39,192 5
		G8	-,27850	10,78 119	1,00 0	- 39,3945	38,837 5
		G9	,58400	10,78 119	1,00 0	- 38,5320	39,700 0
		G1/2	-	9,731 87	1,00 0	- 38,8515	31,766 2
		G2/2		,67400	10,78 119	1,00 0	- 38,4420

		-	10,78		-	-
	G3/2	68,0760	119	,000	107,192	28,960
		0*			0	0
		-	9,410		-	-
	G4/2	50,9045	59	,000	85,0478	16,761
		7*				3
		-	10,16	1,00	-	37,380
	G5/2	,50200	460	0	36,3769	9
		-	10,78		-	-
	G6/2	83,5235	119	,000	122,639	44,407
		0*			5	5
		-	9,731	1,00	-	35,099
	G7/2	-,20933	87	0	35,5182	5
		-	9,731	1,00	-	33,711
	G8/2	1,59767	87	0	36,9065	2
		-	9,731		-	22,619
	G9/2	12,6893	87	,997	47,9982	5
		3				
		-	10,78	1,00	-	38,952
	G1	-,16400	119	0	39,2800	0
		-	11,36	1,00	-	41,414
	G3	,18250	437	0	41,0494	4
		-	11,36	1,00	-	41,771
	G4	,54000	437	0	40,6919	9
		-	11,36	1,00	-	41,351
	G5	,12000	437	0	41,1119	9
		-	11,36	1,00	-	41,114
	G6	-,11750	437	0	41,3494	4
		-	11,36	1,00	-	41,144
	G7	-,08750	437	0	41,3194	4
G2		-	11,36	1,00	-	40,789
	G8	-,44250	437	0	41,6744	4
		-	11,36	1,00	-	41,651
	G9	,42000	437	0	40,8119	9
		-	10,37	1,00	-	33,932
	G1/2	3,70667	420	0	41,3460	7
		-	11,36	1,00	-	41,741
	G2/2	,51000	437	0	40,7219	9
		-	11,36		-	-
	G3/2	68,2400	437	,000	109,471	27,008
		0*			9	1

		-	10,07	-	-	-
	G4/2	51,0685	344	,000	87,6167	14,520
		7*				4
	G5/2	,33800	10,78	1,00	-	39,454
			119	0	38,7780	0
	G6/2	-	11,36	,000	-	-
		83,6875	437	,000	124,919	42,455
		0*			4	6
	G7/2	-,37333	10,37	1,00	-	37,266
			420	0	38,0127	0
	G8/2	-	10,37	1,00	-	35,877
		1,76167	420	0	39,4010	7
	G9/2	-	10,37	,999	-	24,786
		12,8533	420	,999	50,4927	0
		3				
	G1	-,34650	10,78	1,00	-	38,769
			119	0	39,4625	5
	G2	-,18250	11,36	1,00	-	41,049
			437	0	41,4144	4
	G4	,35750	11,36	1,00	-	41,589
			437	0	40,8744	4
	G5	-,06250	11,36	1,00	-	41,169
			437	0	41,2944	4
	G6	-,30000	11,36	1,00	-	40,931
			437	0	41,5319	9
	G7	-,27000	11,36	1,00	-	40,961
			437	0	41,5019	9
G3	G8	-,62500	11,36	1,00	-	40,606
			437	0	41,8569	9
	G9	,23750	11,36	1,00	-	41,469
			437	0	40,9944	4
	G1/2	-	10,37	1,00	-	33,750
		3,88917	420	0	41,5285	2
	G2/2	,32750	11,36	1,00	-	41,559
			437	0	40,9044	4
	G3/2	-	11,36	,000	-	-
		68,4225	437	,000	109,654	27,190
		0*			4	6
	G4/2	-	10,07	,000	-	-
		51,2510	344	,000	87,7992	14,702
		7*				9

G4	G5/2	,15550	10,78 119	1,00 0	- 38,9605	39,271 5
	G6/2	- 83,8700 0*	11,36 437	,000	- 125,101 9	- 42,638 1
	G7/2	-, 55583	10,37 420	1,00 0	- 38,1952	37,083 5
	G8/2	- 1,94417	10,37 420	1,00 0	- 39,5835	35,695 2
	G9/2	- 13,0358 3	10,37 420	,998	- 50,6752	24,603 5
	G1	-, 70400	10,78 119	1,00 0	- 39,8200	38,412 0
	G2	-, 54000	11,36 437	1,00 0	- 41,7719	40,691 9
	G3	-, 35750	11,36 437	1,00 0	- 41,5894	40,874 4
	G5	-, 42000	11,36 437	1,00 0	- 41,6519	40,811 9
	G6	-, 65750	11,36 437	1,00 0	- 41,8894	40,574 4
	G7	-, 62750	11,36 437	1,00 0	- 41,8594	40,604 4
	G8	-, 98250	11,36 437	1,00 0	- 42,2144	40,249 4
	G9	-, 12000	11,36 437	1,00 0	- 41,3519	41,111 9
	G1/2	- 4,24667	10,37 420	1,00 0	- 41,8860	33,392 7
	G2/2	-, 03000	11,36 437	1,00 0	- 41,2619	41,201 9
	G3/2	- 68,7800 0*	11,36 437	,000	- 110,011 9	- 27,548 1
	G4/2	- 51,6085 7*	10,07 344	,000	- 88,1567	- 15,060 4
	G5/2	-, 20200	10,78 119	1,00 0	- 39,3180	38,914 0

		-	11,36		-	-
	G6/2	84,2275	437	,000	125,459	42,995
		0*			4	6
	G7/2	-,91333	10,37	1,00	-	36,726
			420	0	38,5527	0
	G8/2	-	10,37	1,00	-	35,337
		2,30167	420	0	39,9410	7
	G9/2	-	10,37		-	24,246
		13,3933	420	,998	51,0327	0
		3				
	G1	-,28400	10,78	1,00	-	38,832
			119	0	39,4000	0
	G2	-,12000	11,36	1,00	-	41,111
			437	0	41,3519	9
	G3	,06250	11,36	1,00	-	41,294
			437	0	41,1694	4
	G4	,42000	11,36	1,00	-	41,651
			437	0	40,8119	9
	G6	-,23750	11,36	1,00	-	40,994
			437	0	41,4694	4
	G7	-,20750	11,36	1,00	-	41,024
			437	0	41,4394	4
	G8	-,56250	11,36	1,00	-	40,669
			437	0	41,7944	4
	G9	,30000	11,36	1,00	-	41,531
G5			437	0	40,9319	9
	G1/2	-	10,37	1,00	-	33,812
		3,82667	420	0	41,4660	7
	G2/2	,39000	11,36	1,00	-	41,621
			437	0	40,8419	9
	G3/2	-	11,36		-	-
		68,3600	437	,000	109,591	27,128
		0*			9	1
	G4/2	-	10,07		-	-
		51,1885	344	,000	87,7367	14,640
		7*				4
	G5/2	,21800	10,78	1,00	-	39,334
			119	0	38,8980	0
	G6/2	-	11,36		-	-
		83,8075	437	,000	125,039	42,575
		0*			4	6

	G7/2	-,49333	10,37 420	1,00 0	- 38,1327	37,146 0
	G8/2	- 1,88167	10,37 420	1,00 0	- 39,5210	35,757 7
	G9/2	- 12,9733 3	10,37 420	,998	- 50,6127	24,666 0
	G1	-,04650	10,78 119	1,00 0	- 39,1625	39,069 5
	G2	,11750	11,36 437	1,00 0	- 41,1144	41,349 4
	G3	,30000	11,36 437	1,00 0	- 40,9319	41,531 9
	G4	,65750	11,36 437	1,00 0	- 40,5744	41,889 4
	G5	,23750	11,36 437	1,00 0	- 40,9944	41,469 4
	G7	,03000	11,36 437	1,00 0	- 41,2019	41,261 9
	G8	-,32500	11,36 437	1,00 0	- 41,5569	40,906 9
	G9	,53750	11,36 437	1,00 0	- 40,6944	41,769 4
G6	G1/2	- 3,58917	10,37 420	1,00 0	- 41,2285	34,050 2
	G2/2	,62750	11,36 437	1,00 0	- 40,6044	41,859 4
	G3/2	- 68,1225 0*	11,36 437	,000	- 109,354 4	- 26,890 6
	G4/2	- 50,9510 7*	10,07 344	,000	- 87,4992	- 14,402 9
	G5/2	,45550	10,78 119	1,00 0	- 38,6605	39,571 5
	G6/2	- 83,5700 0*	11,36 437	,000	- 124,801 9	- 42,338 1
	G7/2	-,25583	10,37 420	1,00 0	- 37,8952	37,383 5

	G8/2	-	10,37	1,00	-	35,995
		1,64417	420	0	39,2835	2
	G9/2	-	10,37		-	24,903
		12,7358	420	,999	50,3752	5
		3				
	G1	-,07650	10,78	1,00	-	39,039
			119	0	39,1925	5
	G2	,08750	11,36	1,00	-	41,319
			437	0	41,1444	4
	G3	,27000	11,36	1,00	-	41,501
			437	0	40,9619	9
	G4	,62750	11,36	1,00	-	41,859
			437	0	40,6044	4
	G5	,20750	11,36	1,00	-	41,439
			437	0	41,0244	4
	G6	-,03000	11,36	1,00	-	41,201
			437	0	41,2619	9
	G8	-,35500	11,36	1,00	-	40,876
			437	0	41,5869	9
	G9	,50750	11,36	1,00	-	41,739
			437	0	40,7244	4
G7	G1/2	-	10,37	1,00	-	34,020
		3,61917	420	0	41,2585	2
	G2/2	,59750	11,36	1,00	-	41,829
			437	0	40,6344	4
	G3/2	-	11,36		-	-
		68,1525	437	,000	109,384	26,920
		0*			4	6
	G4/2	-	10,07		-	-
		50,9810	344	,000	87,5292	14,432
		7*				9
	G5/2	,42550	10,78	1,00	-	39,541
			119	0	38,6905	5
	G6/2	-	11,36		-	-
		83,6000	437	,000	124,831	42,368
		0*			9	1
	G7/2	-,28583	10,37	1,00	-	37,353
			420	0	37,9252	5
	G8/2	-	10,37	1,00	-	35,965
		1,67417	420	0	39,3135	2

		-	10,37		-	24,873
	G9/2	12,7658 3	420	,999	50,4052	5
	G1	,27850	10,78 119	1,00 0	- 38,8375	39,394 5
	G2	,44250	11,36 437	1,00 0	- 40,7894	41,674 4
	G3	,62500	11,36 437	1,00 0	- 40,6069	41,856 9
	G4	,98250	11,36 437	1,00 0	- 40,2494	42,214 4
	G5	,56250	11,36 437	1,00 0	- 40,6694	41,794 4
	G6	,32500	11,36 437	1,00 0	- 40,9069	41,556 9
	G7	,35500	11,36 437	1,00 0	- 40,8769	41,586 9
	G9	,86250	11,36 437	1,00 0	- 40,3694	42,094 4
	G1/2	- 3,26417	10,37 420	1,00 0	- 40,9035	34,375 2
G8	G2/2	,95250	11,36 437	1,00 0	- 40,2794	42,184 4
	G3/2	- 67,7975 0*	11,36 437		- ,000 109,029 4	- 26,565 6
	G4/2	- 50,6260 7*	10,07 344	,001	- 87,1742	- 14,077 9
	G5/2	,78050	10,78 119	1,00 0	- 38,3355	39,896 5
	G6/2	- 83,2450 0*	11,36 437	,000	- 124,476 9	- 42,013 1
	G7/2	,06917	10,37 420	1,00 0	- 37,5702	37,708 5
	G8/2	- 1,31917	10,37 420	1,00 0	- 38,9585	36,320 2
	G9/2	- 12,4108 3	10,37 420	,999	- 50,0502	25,228 5

	G1	-,58400	10,78 119	1,00 0	- 39,7000	38,532 0
	G2	-,42000	11,36 437	1,00 0	- 41,6519	40,811 9
	G3	-,23750	11,36 437	1,00 0	- 41,4694	40,994 4
	G4	,12000	11,36 437	1,00 0	- 41,1119	41,351 9
	G5	-,30000	11,36 437	1,00 0	- 41,5319	40,931 9
	G6	-,53750	11,36 437	1,00 0	- 41,7694	40,694 4
	G7	-,50750	11,36 437	1,00 0	- 41,7394	40,724 4
	G8	-,86250	11,36 437	1,00 0	- 42,0944	40,369 4
	G1/2	-	10,37	1,00	-	33,512
		4,12667	420	0	41,7660	7
G9	G2/2	,09000	11,36 437	1,00 0	- 41,1419	41,321 9
	G3/2	-	11,36		-	-
		68,6600	437	,000	109,891	27,428
		0*			9	1
	G4/2	-	10,07		-	-
		51,4885	344	,000	88,0367	14,940
		7*				4
	G5/2	-,08200	10,78 119	1,00 0	- 39,1980	39,034 0
	G6/2	-	11,36		-	-
		84,1075	437	,000	125,339	42,875
		0*			4	6
	G7/2	-,79333	10,37 420	1,00 0	- 38,4327	36,846 0
	G8/2	-	10,37	1,00	-	35,457
		2,18167	420	0	39,8210	7
	G9/2	-	10,37		-	24,366
		13,2733	420	,998	50,9127	0
		3				
G1/ 2	G1	3,54267	9,731 87	1,00 0	- 31,7662	38,851 5

	G2	3,70667	10,37 420	1,00 0	- 33,9327	41,346 0
	G3	3,88917	10,37 420	1,00 0	- 33,7502	41,528 5
	G4	4,24667	10,37 420	1,00 0	- 33,3927	41,886 0
	G5	3,82667	10,37 420	1,00 0	- 33,8127	41,466 0
	G6	3,58917	10,37 420	1,00 0	- 34,0502	41,228 5
	G7	3,61917	10,37 420	1,00 0	- 34,0202	41,258 5
	G8	3,26417	10,37 420	1,00 0	- 34,3752	40,903 5
	G9	4,12667	10,37 420	1,00 0	- 33,5127	41,766 0
	G2/2	4,21667	10,37 420	1,00 0	- 33,4227	41,856 0
	G3/2	- 64,5333 3*	10,37 420	- ,000	- 102,172 7	- 26,894 0
	G4/2	- 47,3619 0*	8,941 44	- ,000	- 79,8030	- 14,920 8
	G5/2	4,04467	9,731 87	1,00 0	- 31,2642	39,353 5
	G6/2	- 79,9808 3*	10,37 420	- ,000	- 117,620 2	- 42,341 5
	G7/2	3,33333	9,278 97	1,00 0	- 30,3323	36,999 0
	G8/2	1,94500	9,278 97	1,00 0	- 31,7207	35,610 7
	G9/2	- 9,14667	9,278 97	1,00 0	- 42,8123	24,519 0
	G1	-,67400	10,78 119	1,00 0	- 39,7900	38,442 0
G2/ 2	G2	-,51000	11,36 437	1,00 0	- 41,7419	40,721 9
	G3	-,32750	11,36 437	1,00 0	- 41,5594	40,904 4

	G4	,03000	11,36 437	1,00 0	- 41,2019	41,261 9
	G5	-,39000	11,36 437	1,00 0	- 41,6219	40,841 9
	G6	-,62750	11,36 437	1,00 0	- 41,8594	40,604 4
	G7	-,59750	11,36 437	1,00 0	- 41,8294	40,634 4
	G8	-,95250	11,36 437	1,00 0	- 42,1844	40,279 4
	G9	-,09000	11,36 437	1,00 0	- 41,3219	41,141 9
	G1/2	- 4,21667	10,37 420	1,00 0	- 41,8560	33,422 7
	G3/2	- 68,7500 0*	11,36 437	,000	- 109,981 9	- 27,518 1
	G4/2	- 51,5785 7*	10,07 344	,000	- 88,1267	- 15,030 4
	G5/2	-,17200	10,78 119	1,00 0	- 39,2880	38,944 0
	G6/2	- 84,1975 0*	11,36 437	,000	- 125,429 4	- 42,965 6
	G7/2	-,88333	10,37 420	1,00 0	- 38,5227	36,756 0
	G8/2	- 2,27167	10,37 420	1,00 0	- 39,9110	35,367 7
	G9/2	- 13,3633 3	10,37 420	,998	- 51,0027	24,276 0
	G1	68,0760 0*	10,78 119	,000	28,9600	107,19 20
	G2	68,2400 0*	11,36 437	,000	27,0081	109,47 19
	G3	68,4225 0*	11,36 437	,000	27,1906	109,65 44
	G4	68,7800 0*	11,36 437	,000	27,5481	110,01 19

G3/
2

	G5	68,3600 0*	11,36 437	,000	27,1281	109,59 19
	G6	68,1225 0*	11,36 437	,000	26,8906	109,35 44
	G7	68,1525 0*	11,36 437	,000	26,9206	109,38 44
	G8	67,7975 0*	11,36 437	,000	26,5656	109,02 94
	G9	68,6600 0*	11,36 437	,000	27,4281	109,89 19
	G1/2	64,5333 3*	10,37 420	,000	26,8940	102,17 27
	G2/2	68,7500 0*	11,36 437	,000	27,5181	109,98 19
	G4/2	17,1714 3	10,07 344	,959	- 19,3767	53,719 6
	G5/2	68,5780 0*	10,78 119	,000	29,4620	107,69 40
	G6/2	- 15,4475 0	11,36 437	,996	- 56,6794	25,784 4
	G7/2	67,8666 7*	10,37 420	,000	30,2273	105,50 60
	G8/2	66,4783 3*	10,37 420	,000	28,8390	104,11 77
	G9/2	55,3866 7*	10,37 420	,000	17,7473	93,026 0
	G1	50,9045 7*	9,410 59	,000	16,7613	85,047 8
	G2	51,0685 7*	10,07 344	,000	14,5204	87,616 7
	G3	51,2510 7*	10,07 344	,000	14,7029	87,799 2
G4/ 2	G4	51,6085 7*	10,07 344	,000	15,0604	88,156 7
	G5	51,1885 7*	10,07 344	,000	14,6404	87,736 7
	G6	50,9510 7*	10,07 344	,000	14,4029	87,499 2
	G7	50,9810 7*	10,07 344	,000	14,4329	87,529 2

	G8	50,6260 7*	10,07 344	,001	14,0779	87,174 2
	G9	51,4885 7*	10,07 344	,000	14,9404	88,036 7
	G1/2	47,3619 0*	8,941 44	,000	14,9208	79,803 0
	G2/2	51,5785 7*	10,07 344	,000	15,0304	88,126 7
	G3/2	- 17,1714 3	10,07 344	,959	- 53,7196	19,376 7
	G5/2	51,4065 7*	9,410 59	,000	17,2633	85,549 8
	G6/2	- 32,6189 3	10,07 344	,136	- 69,1671	3,9292
	G7/2	50,6952 4*	8,941 44	,000	18,2542	83,136 3
	G8/2	49,3069 0*	8,941 44	,000	16,8658	81,748 0
	G9/2	38,2152 4*	8,941 44	,007	5,7742	70,656 3
	G1	-,50200	10,16 460	1,00 0	- 37,3809	36,376 9
	G2	-,33800	10,78 119	1,00 0	- 39,4540	38,778 0
	G3	-,15550	10,78 119	1,00 0	- 39,2715	38,960 5
	G4	,20200	10,78 119	1,00 0	- 38,9140	39,318 0
G5/ 2	G5	-,21800	10,78 119	1,00 0	- 39,3340	38,898 0
	G6	-,45550	10,78 119	1,00 0	- 39,5715	38,660 5
	G7	-,42550	10,78 119	1,00 0	- 39,5415	38,690 5
	G8	-,78050	10,78 119	1,00 0	- 39,8965	38,335 5
	G9	,08200	10,78 119	1,00 0	- 39,0340	39,198 0

	G1/2	-	9,731	1,00	-	31,264
		4,04467	87	0	39,3535	2
	G2/2	,17200	10,78	1,00	-	39,288
			119	0	38,9440	0
	G3/2	-	10,78	-	-	-
		68,5780	119	,000	107,694	29,462
		0*			0	0
	G4/2	-	9,410	-	-	-
		51,4065	59	,000	85,5498	17,263
		7*				3
	G6/2	-	10,78	-	-	-
		84,0255	119	,000	123,141	44,909
		0*			5	5
	G7/2	-	9,731	1,00	-	34,597
		-,71133	87	0	36,0202	5
	G8/2	-	9,731	1,00	-	33,209
		2,09967	87	0	37,4085	2
	G9/2	-	9,731	-	-	22,117
		13,1913	87	,996	48,5002	5
		3				
	G1	83,5235	10,78	,000	44,4075	122,63
		0*	119			95
	G2	83,6875	11,36	,000	42,4556	124,91
		0*	437			94
	G3	83,8700	11,36	,000	42,6381	125,10
		0*	437			19
	G4	84,2275	11,36	,000	42,9956	125,45
		0*	437			94
	G5	83,8075	11,36	,000	42,5756	125,03
G6/		0*	437			94
2	G6	83,5700	11,36	,000	42,3381	124,80
		0*	437			19
	G7	83,6000	11,36	,000	42,3681	124,83
		0*	437			19
	G8	83,2450	11,36	,000	42,0131	124,47
		0*	437			69
	G9	84,1075	11,36	,000	42,8756	125,33
		0*	437			94
	G1/2	79,9808	10,37	,000	42,3415	117,62
		3*	420			02

	G2/2	84,1975 0*	11,36 437	,000	42,9656	125,42 94
	G3/2	15,4475 0	11,36 437	,996	- 25,7844	56,679 4
	G4/2	32,6189 3	10,07 344	,136	-3,9292	69,167 1
	G5/2	84,0255 0*	10,78 119	,000	44,9095	123,14 15
	G7/2	83,3141 7*	10,37 420	,000	45,6748	120,95 35
	G8/2	81,9258 3*	10,37 420	,000	44,2865	119,56 52
	G9/2	70,8341 7*	10,37 420	,000	33,1948	108,47 35
	G1	,20933	9,731 87	1,00 0	- 35,0995	35,518 2
	G2	,37333	10,37 420	1,00 0	- 37,2660	38,012 7
	G3	,55583	10,37 420	1,00 0	- 37,0835	38,195 2
	G4	,91333	10,37 420	1,00 0	- 36,7260	38,552 7
	G5	,49333	10,37 420	1,00 0	- 37,1460	38,132 7
	G6	,25583	10,37 420	1,00 0	- 37,3835	37,895 2
G7/ 2	G7	,28583	10,37 420	1,00 0	- 37,3535	37,925 2
	G8	-,06917	10,37 420	1,00 0	- 37,7085	37,570 2
	G9	,79333	10,37 420	1,00 0	- 36,8460	38,432 7
	G1/2	- 3,33333	9,278 97	1,00 0	- 36,9990	30,332 3
	G2/2	,88333	10,37 420	1,00 0	- 36,7560	38,522 7
	G3/2	- 67,8666 7*	10,37 420	,000	- 105,506 0	- 30,227 3

		-	8,941		-	-
G4/2	50,6952	44	,000	83,1363	18,254	2
	4*					
G5/2	,71133	9,731	1,00	-	36,020	2
		87	0	34,5975		
G6/2	-	10,37	,000	-	-	-
	83,3141	420		120,953	45,674	8
	7*			5		
G8/2	-	9,278	1,00	-	32,277	3
	1,38833	97	0	35,0540		
G9/2	-	9,278	,996	-	21,185	7
	12,4800	97		46,1457		
	0					
G1	1,59767	9,731	1,00	-	36,906	5
		87	0	33,7112		
G2	1,76167	10,37	1,00	-	39,401	0
		420	0	35,8777		
G3	1,94417	10,37	1,00	-	39,583	5
		420	0	35,6952		
G4	2,30167	10,37	1,00	-	39,941	0
		420	0	35,3377		
G5	1,88167	10,37	1,00	-	39,521	0
		420	0	35,7577		
G6	1,64417	10,37	1,00	-	39,283	5
		420	0	35,9952		
G8/2	1,67417	10,37	1,00	-	39,313	5
		420	0	35,9652		
G8	1,31917	10,37	1,00	-	38,958	5
		420	0	36,3202		
G9	2,18167	10,37	1,00	-	39,821	0
		420	0	35,4577		
G1/2	-	9,278	1,00	-	31,720	7
	1,94500	97	0	35,6107		
G2/2	2,27167	10,37	1,00	-	39,911	0
		420	0	35,3677		
G3/2	-	10,37	,000	-	-	-
	66,4783	420		104,117	28,839	0
	3*			7		
G4/2	-	8,941	,000	-	-	-
	49,3069	44		81,7480	16,865	8
	0*					

	G5/2	2,09967	9,731 87	1,00 0	- 33,2092	37,408 5	
	G6/2	- 81,9258 3*	10,37 420	,000	- 119,565 2	- 44,286 5	
	G7/2	1,38833	9,278 97	1,00 0	- 32,2773	35,054 0	
	G9/2	- 11,0916 7	9,278 97	,999	- 44,7573	22,574 0	
	G1	12,6893 3	9,731 87	,997	- 22,6195	47,998 2	
	G2	12,8533 3	10,37 420	,999	- 24,7860	50,492 7	
	G3	13,0358 3	10,37 420	,998	- 24,6035	50,675 2	
	G4	13,3933 3	10,37 420	,998	- 24,2460	51,032 7	
	G5	12,9733 3	10,37 420	,998	- 24,6660	50,612 7	
	G6	12,7358 3	10,37 420	,999	- 24,9035	50,375 2	
	G7	12,7658 3	10,37 420	,999	- 24,8735	50,405 2	
	G9/ 2	G8	12,4108 3	10,37 420	,999	- 25,2285	50,050 2
		G9	13,2733 3	10,37 420	,998	- 24,3660	50,912 7
		G1/2	9,14667 97	1,00 0	- 24,5190	42,812 3	
		G2/2	13,3633 3	10,37 420	,998	- 24,2760	51,002 7
		G3/2	- 55,3866 7*	10,37 420	,000	- 93,0260	- 17,747 3
		G4/2	- 38,2152 4*	8,941 44	,007	- 70,6563	- -5,7742
		G5/2	13,1913 3	9,731 87	,996	- 22,1175	48,500 2

		-	10,37		-	-
	G6/2	70,8341	420	,000	108,473	33,194
		7*			5	8
	G7/2	12,4800	9,278	,996	-	46,145
		0	97		21,1857	7
	G8/2	11,0916	9,278	,999	-	44,757
		7	97		22,5740	3

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Tablo 4.20. Galanin elisa testi istatistiksel analizi



5. TARTIŞMA VE SONUÇ :

Çalışmamızda galanın ve egzersizin hafıza - öğrenme üzerine olan etkileri ile birlikte ratlara hem IP hem de ICV enjeksiyon şekillerinde galanın verilerek enjeksiyon şeklinin de hafıza ve öğrenme üzerine olan etkileri araştırıldı. Her iki enjeksiyon şeklinde de kontrol gruplarına salın verilen ratlar, egzersiz yapan ve sedanter olan gruplara ayrıldı. Çalışmamızda 6 hafta düzenli yüzme egzersiz protokolü uygulandı. ^{413, 419}

Çalışma sonrası matematiksel olarak grupların ortalama platformu bulma süre değerleri alınarak bakıldığında ve kontrol grubu (7) ile sadece egzersiz yapan grup (3) karşılaştırıldığında, sadece egzersiz yapan grubun hem platformu bulma süresinin hem de toplamda katettikleri mesafenin daha kısa olduğu görüldü. Ortalama fark 0.059 sn olarak kaydedildi. Bilgisayar programı morris su tankını dört bölüme ayırarak tarama yapmaktadır ve programa göre Q3 kadrani platformun bulunduğu kadrandır. Bu bölümde ratların geçirdiği zaman da istatistiksel olarak çalışmaya dahil edildi. Yine yapılan ortalama değer analizinde sadece egzersiz yaptırılan grubun (3), kontrol grubuna göre (7) hızının ortalama değerinin daha fazla olduğu ve Q3'de bulunma sürelerinin de daha uzun olduğu görüldü. Dolayısıyla egzersiz yapan grubun hafıza ve öğrenmesinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu söylenebilir.

Kontrol grubu (7) ile IP galanın verilen grubun (6) matematisel olarak ortalama değerleri karşılaştırılması sonucu, sadece IP galanın verilen ratların platformu bulma ortalama süresi ve toplam katettikleri mesafe ortalaması kontrol grubuna göre daha kısa bulundu. 0.096 sn fark olup IP galanın verilen grup, ortalama değer sonuçlarımıza göre; ortalama en hızlı platformu bulan, en kısa mesafe alan ve en hızlı grup olarak değerlendirildi. Dolayısıyla IP verilen galanın hafıza ve öğrenme üzerine negatif etkisinin olduğunu söylemek mümkün görünmemektedir.

IP Galanın verilerek egzersiz yapan (4) ve IP Salın verilerek egzersiz yapan gruplar (5) değerlendirildiğinde, IP salın ve egzersiz grubunun (5) platformu ortalama bulma süresi ve toplam katettiği mesafenin daha kısa olduğu görüldü ve grup ortalamaları arasındaki fark ise 0.15 sn. olarak belirlendi. IP Galanın ve IP Salın karşılaştırmasında, ortalama değerlere göre, IP Salın+ egzersiz grubunun hafıza ve öğrenmesinin daha iyi olduğunu söylemek mümkündür.

Aralarında en fazla fark olan (0.298 sn) IP Galanin (6) ve IP galanin+ egzersiz (4) gruplarında egzersizle kombine IP galaninin hafıza ve öğrenme üzerine negatif etkisi görülmektedir.

Tüm gruplarda, grup ortalaması alınarak bakılan değerlerin hepsinin karşılaştırılması sonucu, en iyi grupların sadece IP galanin verilen ve sadece egzersiz yapan grup olduğu belirlendi. Bu grupları değerleri birbirlerine yakın olan IP salin ve IP Salin+egzersiz takip etmektedir. Hafıza ve öğrenme testinde en uzun platformu bulma süresi IP Galanin verilerek egzersiz yapan grupta olduğu görüldü.

Sonuçta tek başına egzersizin hafıza ve öğrenmeyi artırdığı fakat hem IP Galanin hem de egzersizin aynı anda uygulanmasının bu etkiyi azalttığı hatta kontrol gruplarına göre negatif yönde etkilediği söylenebilir. Yapılan ortalama değer analizine göre, egzersizle artan galanin miktarı üzerine eksojen galanin verilmesinin hafıza ve öğrenme üzerine olumsuz etkisi olduğu söylenebilir.

Yaptığımız istatistiksel analiz çalışmalarında toplam katedilen mesafe, ratların platformu bulma süreleri, hız değerleri ve Q3 kadranda kalma süreleri değerlendirildi. Bu analiz sonuçlarına göre de, egzersiz grubunda, ICV olarak galanin vermek ve ICV olarak salin vermek açısından toplam alınan mesafe değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık olduğu ($p=0,002$) ve post hoc test sonucunda bu farklılığın ICV-Galaninden kaynaklandığı sonucuna ulaşıldı. Egzersiz yapmayan grupta ise ICV olarak galanin vermek ve ICV olarak salin vermek açısından toplam alınan yol değerleri kıyaslanması sonuçlarına göre, aralarında bir farklılık bulunamadı ($p=0,371$).

ICV-Galanin verilen grubun kontrol grubuna daha fazla mesafe kat ettiği görüldü. ($p=0,008$), ICV-Salin grubu ile kontrol grubu arasında ise bir farklılık bulunamadı ($p=0,424$).

Egzersiz grubunda, IP olarak galanin vermek ve IP olarak salin vermek açısından toplam alınan yol değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık tespit edilemedi ($p=0,956$). Egzersiz yapmayan grupta ise IP olarak galanin vermek ve IP olarak salin vermek açısından toplam alınan yol değerleri kıyaslanması sonuçlarına göre, aralarında bir farklılığa rastlanmadı ($p=0,938$)

Bu sonuçlar dikkate alındığında, platform bulunana kadar toplam alınan yol ölçümlerinde, en kısa mesafe kateden grupların sadece düzenli egzersiz yapan ve sadece

IP galanin verilen gruplar olduğu ön plana çıktı. ICV galanin enjekte edilen gruplar ise kendi kontrol grupları olan ICV salin enjekte edilen gruplarla karşılaştırıldığında, toplam katedilen mesafelerin arttığı görüldü. Egzersiz gruplarında ise ICV salin enjekte edilen gruplara kıyasla, ICV galanin verilen gruplarda anlamlı derecede toplam katedilen mesafenin artmış olduğu belirlendi.

Daha önce yapılan çalışmalarda düzenli koşu egzersizi yaptırılan ratlarda spatial hafızada artış görülmüş olup ^{412, 413, 414, 430} bizim çalışmamızla da uyum sağlamaktadır. Ratlarda yapılan diğer egzersiz çalışmalarında hipokampal BDNF'nin egzersiz başlangıcından 1 hafta sonra artmaya başladığı ve egzersizin kesilmesinden sonraki 2 hafta boyunca da yüksek seviyede kaldığı devam eden 3. Haftada eski taban seviyesine döndüğünü gösteren çalışmalar ⁴³¹ mevcuttur. Dolayısıyla düzenli kronik egzersize bağlı BDNF artışına paralel olarak spatial hafızanın artışı görülmektedir. Yaptığımız çalışmamızın analizlerinde, 6 hafta düzenli uygulanan egzersizin ratlarda hafıza ve öğrenmeyi artırdığı, kontrol gruplarına göre anlamlı farkı olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar bizim çalışmalarımızın sonuçlarıyla uyumlu olup, çalışmamız daha önce yapılan makaleleri de destekler niteliktedir.

Çalışmamızda IP ve ICV galanin enjeksiyonlarının karşılaştırılması da yapıldı. Bu sonuçlara göre, egzersiz yapan grupta maddenin ICV verilmiş etkileşimi anlamlı bulundu ($p=0,008$). Sonuçlarımıza göre maddelerin ICV olarak verilmesi ile IP olarak verilmesi durumunda etkilerinin farklı olduğu bunun yanısıra maddenin ana etkisinin de verilmiş şekli gibi anlamlı olduğu görüldü. ICV-galaninin, ICV-saline göre daha yüksek toplam mesafe katedilmesini sağladığı, IP-galanin ile IP-salinin benzer toplam mesafelere ulaşılmasına neden olduğunu söyleyebiliriz. Bunun nedeninin maddenin ana etkisinden kaynaklandığı ve anlamlı düzeye ulaştığını sonucu çıkarılabilir ($p=0,012$). Genel bir değerlendirme olarak ICV verilen galaninin saline kıyasla daha fazla mesafe katedilmesine sebep olduğu düşünülebilir.

Kullandığımız bir diğer parametre ise ratların platformu bulma süreleridir. Egzersiz grubunda, ICV olarak galanin vermek ve ICV olarak salin vermek açısından platformu bulma süreleri değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık olduğu ($p=0,001$) ve post hoc test sonucunda bu farklılığın ICV-Galaninden kaynaklandığı belirlendi. ICV-Galanin verilen grubun kontrol grubuna göre daha fazla platformu bulmak için zaman geçirdiği ($p=0,003$), ICV-Salin grubu ile kontrol grubu arasında ise bir farklılık

bulmadığı sonucu çıkarılabilir ($p=0,419$). Bu durumda egzersiz yapan gruba eksojen olarak galanın enjeksiyonu yapıldığında hafıza ve öğrenmesinin kontrol gruplarına göre daha negatif değerlere indiğini söylemek mümkündür.

Egzersiz yapmayan grupta ise ICV olarak galanın vermek ve ICV olarak salın vermek açısından platformu bulma süreleri değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,243$).

Çalışmamızda periferik sistemden de salgılanan galaninin, hafıza ve öğrenme üzerine herhangi bir etkisinin olup olmayacağını araştırmak üzere ratlara IP galanın enjeksiyonu da yapılmıştır. Çalışmamız IP galanın verilerek hafıza ve öğrenme araştırılan ilk çalışmadır. Elde edilen sonuçlara göre de egzersiz grubunda, IP olarak galanın vermek ve IP olarak salın vermek açısından platformu bulma süreleri değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık bulunamamış olmakla birlikte ($p=0,686$) sonuçta istatistiksel anlamda IP olarak galanın vermenin hafıza ve öğrenme üzerine herhangi bir etkisi olmadığını söylemek mümkündür.

Egzersiz yapmayan grupta ise IP olarak galanın vermek ve IP olarak salın vermek açısından platformu bulma süreleri değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılığa ulaşılmadı ($p=0,849$).

Platformu bulma süresinin analizinde egzersiz yapan grupta maddenin verilmiş şekli etkileşiminin anlamlı olmadığı görüldü ve ($p=0,149$), maddelerin ICV olarak verilmesi ile IP olarak verilmesi durumunda etkilerinin istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı. Ancak madde ana etkisi anlamlılık düzeyine ulaştı ($p=0,049$). Sonuçta ICV verilen galanın saline kıyasla platformu bulma süresinde uzamaya sebep olabilir denilebilir. Verme şekli ana etkisi ise anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,289$).

Literatüre bakılacak olursa, galanın ile ilgili yapılan spatial hafıza test çalışmalarında, ICV enjeksiyon yapılan ratlarda hipokampusta CA1 ve CA3 bölgeleri ve dentat gyrusta salınım artışına bağlı olarak meydana gelen spatial hafızadaki azalma gösterilmiş olup, bizim de hipokampus hizasında kortkese yaptığımız ICV enjeksiyon ve test sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyum göstermektedir. ⁴⁰⁰.

İstatistiksel analizlerde hız parametresinin sonuçlarına göre de, egzersiz grubunda ICV olarak galanın vermek ve ICV olarak salın vermek açısından aralarında bir farklılık gözlenmedi ($p=0,892$).

Egzersiz yapmayan grupta ise ICV olarak galanın vermek ve ICV olarak salin vermek egzersiz grubunda, IP olarak galanın vermek ve IP olarak salin vermek açısından hız değerleri karşılaştırılması sonuçlarına göre farklılık değerlendirilemedi ($p=0,749$). Egzersiz yapmayan grupta da IP olarak galanın vermek ve IP olarak salin vermek açısından hız değerlerinde benzer sonuçlara ulaşıldı ($p=0,853$)

Egzersiz yapan grupta madde verilmiş etkileşiminin hız değerleri açısından anlamlı olmadığı ($p=0,924$), maddelerin ICV olarak verilmesi ile IP olarak verilmesi durumunda etkileri farklılık göstermediği, madde ana etkisi ($p=0,347$) ve verme şekli ana etkisinin de ($p=0,164$) anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Egzersiz yapmayan grupta da madde verilmiş etkileşiminin hız değerleri açısından anlamlı olmadığı ($p=0,585$), maddelerin ICV olarak verilmesi ile IP olarak verilmesi durumunda etkileri farklılık göstermediği, madde ana etkisi ($p=0,355$) ve verme şekli ana etkisinin de ($p=0,692$) anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü.

Bu analizler sonucunda IP ya da ICV galanın verilmesinin ratların hızında herhangi bir farklılığa sebep olmadığını söylemek mümkündür.

Test aşamasında morris su tankına bırakılan ratların Q3 kadranına doğru yönelmesi, platformun o bölgede olduğunu öğrenmiş olması bakımından önemli bir parametredir. Platformu ararken bu bölgede geçirmiş olduğu zaman da istatistiksel anlamda değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre egzersiz grubunda, ICV olarak galanın vermek ve ICV olarak salin vermek açısından Q3 kadranında kalma değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılık olduğu ($p=0,008$) ve post hoc test sonucunda bu farklılığın ICV-Galaninden kaynaklandığı söylenebilir. ICV-Galanin verilen grubun kontrol grubuna göre daha fazla Q3-kadranında zaman geçirdiği ($p=0,023$), ICV-Salin grubu ile kontrol grubu arasında ise bir farklılık bulunmadığı sonuçlarına ulaşıldı ($p=0,483$).

Egzersiz yapmayan grupta ise ICV olarak galanın vermek ve ICV olarak salin vermek açısından Q3-kadranında kalma değerleri kıyaslanması sonucunda, aralarında bir farklılık görülemedi ($p=0,240$).

Egzersiz grubunda, IP olarak galanın verilmesi ya da IP olarak salin verilmesi Q3-kadranında kalma değerleri ile egzersiz yapmayan grubun IP olarak galanın verilmesi ya

da IP olarak salin verilmesi açısından Q3-kadranında kalma değerleri kıyaslandığında, aralarında bir farklılığa rastlanmadı ($p=0,552$).

Egzersiz yapan grupta madde veriliş etkileşiminin Q3 kadranında kalma süreleri bakımından anlamlı olmadığı ($p=0,426$), maddelerin ICV olarak verilmesi ile IP olarak verilmesi durumunda etkilerinin farklılık göstermediği, madde ana etkisi ($p=0,099$) ve verme şekli ana etkisinin de ($p=0,888$) anlamlı olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Egzersiz yapmayan grupta da madde veriliş şekli etkileşiminin anlamlı olduğu görülmüş olup, maddelerin ICV olarak verilmesi ile IP olarak verilmesi durumunda etkilerinin farklılıklarının ($p=0,035$) anlamlı olduğu sonuçlarına ulaşıldı. Genel olarak ICV gruplarında IP'ye kıyasla daha fazla Q3-kadranında kalmaya sebep olduğu gözlemlendi.

Galaninin ile ilgili yapılan çalışmalarda ise lateral ventriküllere ya da hipokampuse infüzyonunun birçok kazanımış hafıza türünde ya da çalışan hafızada bozulmalara yol açtığı, korku temelli ve moris su tankı testlerinde ratlarda gecikmelere neden olduğu gösterilmiştir.⁴³²

Bunlara ek olarak galanin knockout farelerde LTP artışı ve galaninin normal salınımının miktarının üstünde salınım yapan ve ICV galanin verilen farelerde LTP de azalma ve spatial hafıza testlerinde gecikme görülmüştür.^{433, 434, 435} Yaptığımız çalışmada da ratlara verilen eksojen galanin ile spatial hafızada azalma olması yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda literatürde yer almayan ve enjeksiyonlarda IP olarak verilen galaninin hafıza ve öğrenme üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüş olup, IP salınım verilen grupla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ICV enjeksiyon yapılan ve egzersiz yapan gruplarda ise, ICV galanin verilen ratlarda, ICV salınım verilen gruplara göre platform bulma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup, hafıza ve öğrenmeye olan etkilerinin ICV galaninden kaynaklandığı görülmüştür. ICV galanin verilerek egzersiz yaptırılan ve sadece ICV galanin verilen gruplara bakıldığında ise aralarında anlamlı fark bulunamamış olmakla birlikte, egzersizle birlikte galanin verilen ratlarda çalışmanın başlangıcında beklenen birbirlerinin etkisini antagonize etme durumunun tam tersi, egzersiz yapan ve ICV galanin verilen ratların platform bulma sürelerinin kontrol gruplarına göre daha uzun olduğu görülmüştür.

Bu verilere dayanarak, galaninin hafıza ve öğrenme üzerine negatif etkilerinin olduğunu, daha önce yapılan araştırmalarla da uyumluluk gösterdiğini söyleyebiliriz.

Ancak egzersizin bu negatif etkileri daha da artırdığını görmekteyiz.

Alınan kan örneklerinden yapılan istatistiksel analiz çalışmalarımızda, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9 gruplarında galanın uygulaması yapılmadan önce alınan serumlarda tüm gruplardaki galanın seviyelerinin aynı olduğu belirlenmiştir.

G1/2, G2/2, G3/2, G4/2, G5/2, G6/2, G7/2, G8/2, G9/2 grupları ise aynı grupların uygulama sonrası toplanan serumlarından alınan ve çalışılan örnekleri olarak çalışılmış olup, G3/2, G4/2 ve G6/2 grubundaki galanın seviyesi hem birinci kanlarına göre hem de diğer gruplardan daha yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir. $p < 0,05$

Bu kan değerlerinden de elde ettiğimiz bulgularda, çalışma öncesi serum galanın değerlerinin negatif değerlerde olduğu, çalışma sonrası ise IP galanın verilen, ICV galanın verilen ve sadece egzersiz yapan grupların kan değerlerinde galanın miktarının artmış olduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında egzersiz galanın miktarını artırdığını söylemek mümkündür.

Daha önce yapılan laboratuvar çalışmaları egzersizin galanın için LC'da mRNA miktarını artırdığını göstermiştir ve galanın egzersizle birlikte beyin fonksiyonları üzerine etkisi belirtilmiştir. Düzenli kronik egzersizin LC'da galanın mRNA sında upregulasyonuna neden olduğu gösterilmiş olup, galanın egzersizdeki bazı davranışsal etkileri düzenlediği bildirilmiştir.⁴⁰⁹ Bu çalışmalar bizim çalışmamızla da uyumlu olup, egzersiz ve galanın ilişkisini doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda kullandığımız morris su tankı hafıza ve öğrenme test analizi değerleri sonucunda, egzersizin hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkisini bunun yanında ICV verilen galanın hafıza ve öğrenme üzerine olumsuz etkisini göstermiş olmakla birlikte, düzenli egzersizin galanın olumsuz etkisini azaltmadığını göstermiş bulunmaktayız. Galanın gastrointestinal sistemden de salındığı, periferik etkilerinin de asetilkolin, epinefrin, glutamat salınımını azaltabileceği dolayısıyla periferik etkilerinin de hafıza ve öğrenme üzerine etkisi olabileceği düşüncesiyle IP verilen galanın ise hafıza ve öğrenme üzerine herhangi bir etkisi bulunamamıştır.

Kan değerleri istatistiksel çalışması sonuçlarına dayanarak, düzenli kronik egzersizin kanda galanın seviyesini artırdığını görmekteyiz. Çalışma sonucumuza bakılarak egzersizin hafıza ve öğrenme üzerine olan etkisinin olumlu olduğunu fakat bu etkiyi galanın negatif etkilerini bastırarak yapmadığını söylemek mümkündür.

İleride yapılacak galanin antagonistleri ve egzersiz çalışmalarını da galaninin egzersiz üzerindeki ve galaninin hafıza ve öğrenme üzerindeki rolünü daha da aydınlığa kavuşturacaktır. Galanin antagonistlerinin alzheimer hastalarında hafıza ve öğrenme hasarlarında muhtemel bir ilaç olarak kullanımını mümkün hale getirebilecektir.



6. KAYNAKLAR

1. Radak, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucsok, J., Sasvari, M., Nyakas, C., and Goto, S. (2001). Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem. Int.* 38, 17–23. doi: 10.1016/S01970186(00)00063-2
2. Berchtold, N. C., Kesslak, J. P., and Cotman, C. W. (2002). Hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene regulation by exercise and the medial septum. *J. Neurosci. Res.* 68, 511–521. doi: 10.1002/jnr.10256
3. Ivy, A.S., F.G. Rodriguez, C. Garcia, *et al.* 2003. Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **75**: 81–88.
4. Melander T, Staines WA, Rokaeus A. Galanin-like immunoreactivity in hippocampal afferents in the rat, with special reference to cholinergic and noradrenergic inputs. *Neuroscience* 1986;19(1):223–240. [PubMed: 2431348]
5. Abel T, Kandel E. Positive and negative regulatory mechanisms that mediate long-term memory storage. *Brain Research Brain Research Review* 1998;26:360–378.
6. Kinney JW, Starosta G, Crawley JN. Central Galanin Administration Blocks Consolidation of Spatial Learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 2003;80:42–54. [PubMed: 12737933]
7. Crawley, JN. Galanin, role in memory processes and Alzheimer's disease. In: Adelman, G.; Smith, B.H., editors. *Encyclopedia of Neuroscience*. New York: Elsevier; 2006.
8. Counts SW, Perez SE, Kahl U, Bartfai T, Bowser RP, Decker DC, Mash DC, Crawley JN, Mufson EJ. Galanin: neurobiologic mechanisms and therapeutic potential for Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2001;7:445–470. [PubMed: 11830760]
9. Patrick S. Murray, Jessica L. Groves, Brett J. Pettett, Steven L. Britton, Lauren G. Koch, Rod K. Dishman, Philip V. Holmes Locus coeruleus galanin expression is enhanced after exercise in rats selectively bred for high capacity for aerobic activity *Peptides*. 2010 December ; 31(12): 2264–2268. doi:10.1016/j.peptides.2010.09.005.
10. Öğrenmenin Fizyolojisi ve Öğretimde Yeni Yaklaşımlar; Prof. Dr. Mehmet Aslan Prof. Dr. Nalan Dolu (Ankara 2015) 12-16

11. Guyton A.C, Hall J.E, Tıbbi Fizyoloji Kitabı. Yeğen Berrak Ç. (Editör) Fizyoloji Nobel Tıp Kitabevi, 2011: p 705-711
12. Barret K.E, Barman S.M, Boitano S, Brooks H,L, Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi Kitabı. Göksel H. (editör) Nobel Tıp Kitabevi 289-301
13. Benno Roozendaal and James L. McGaugh Memory Modulation Behav Neurosci. 2011 December ; 125(6): 797–824. doi:10.1037/a0026187.
14. McGaugh JL, Roozendaal B. Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. Psychopharmacology (Berlin). 2009; 202:3–14. [PubMed: 18704369]
15. Pınar Lamia. Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgiler Kitabı; Akademisyen Kitabevi 2. Baskı 2014,
16. Alvarez, P. & Squire, L. R. 1994 Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. Proc. Natn. Acad. Sci. USA 91, 7041^7045.
17. McClelland, J. L., McNaughton, B. L. & O'Reilly, R. C.1995 Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol. Rev. 102, 419^457.
18. Carol A. Seger and Earl K. Miller Category Learning in the Brain Annu Rev Neurosci. 2010 ; 33: 203–219. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135546.
19. Agranoff BW. 1965. Molecules and memories. Perspect Biol Med 9: 13–22.
20. Murray EA, Wise SP. 1996. Role of the hippocampus plus subjacent cortex but not amygdala in visuomotor conditional learning in Rhesus monkeys. Behav Neurosci. 110:1261--1270.
21. Wirth S, Yanike M, Frank LM, Smith AC, Brown EN, Suzuki WA. 2003. Single neurons in the monkey hippocampus and learning of new associations. Science. 300:1578--1581.
22. Yanike M, Wirth S, Smith AC, Brown EN, Suzuki WA. 2009. Comparison of associative learning-related signals in the macaque perirhinal cortex and hippocampus. Cereb Cortex. 19:1064--1078.

23. Ressler KJ, Paschall G, Zhou XL, Davis M. Regulation of synaptic plasticity genes during consolidation of fear conditioning. *Journal of Neuroscience*. 2002; 22:7892–7902. [PubMed: 12223542]
24. Squire LR, Davis HP, Spanis CW. 1980. Neurobiology of amnesia. *Science* 209: 836–837.
25. Crick F. 1984. Memory and molecular turnover. *Nature* 312: 101.
26. Holliday R. 1999. Is there an epigenetic component in long-term memory?. *J Theor Biol* 200: 339–341.
27. Peran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Peppe A, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*. 2010; 133(11):3423–3433. [PubMed: 20736190]
28. Shohamy D, Myers CE, Onlaor S, Gluck MA. Role of the basal ganglia in category learning: How do patients with Parkinson's disease learn? *Behavioral Neuroscience*. 2004; 118(4):676–686. [PubMed: 15301595]
29. Cincotta CM, Seger CA. Dissociation between striatal regions while learning to categorize via feedback and via observation. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2007; 19(2):249–265. [PubMed: 17280514]
30. Reynolds JN, Wickens JR. Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses. *Neural Network*. 2002; 15(4–6):507–521.
31. Maddox WT, Ashby FG, Bohil CJ. Delayed feedback effects on rule-based and information integration category learning. *Journal of Experimental Psychology Learning, Memory and Cognition*. 2003; 29(4):650–662.
32. Foerde K, Shohamy D. Feedback timing modulates brain systems for learning in humans. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(37):13157–13167. [PubMed: 21917799]
33. Cools R, Altamirano L, D'Esposito M. Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia*. 2006; 44(10):1663–1673. [PubMed: 16730032]
34. Delgado MR. Reward-related responses in the human striatum. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1104:70–88. [PubMed: 17344522]

35. Delgado MR, Locke HM, Stenger VA, Fiez JA. Dorsal striatum responses to reward and punishment: Effects of valence and magnitude manipulations. *Cognitive Affect Behavioral Neuroscience*. 2003; 3(1):27–38.
36. Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW. Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behavioral Brain Research*. 2006; 166(2):189–196.
37. Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learn Mem*. 2001; 8:229–242. [PubMed: 11584069]
38. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2000; 23:155–184. [PubMed: 10845062]
39. Pare D. Mechanisms of Pavlovian fear conditioning: has the engram been located? *Trends Neurosci*. 2002; 25:436–437. discussion 437–438. [PubMed: 12183195]
40. Bailey CH, Kandel E.R: Synaptic remodeling, synaptic growth; and the storage of long term memory in Apyysia, *Prog Brain Res* 169-179,2008
41. Bailey CH, Kandel E.R: Synaptic remodeling, synaptic growth; and the storage of long term memory in Apyysia, *Prog Brain Res* 169-179,2008
42. Lynch MA: Long-term potentiation and memory : *Physial Rev* 84-87,2004
43. Kandel ER,Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4 New york, 2000, McGraw-Hill
44. Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER, Bourtchouladze R. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*. 1997;88:615–626. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81904-2. [PubMed] [Cross Ref]
45. Frey U, Huang YY, Kandel ER. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science*. 1993;260:1661–1664. doi: 10.1126/science.8389057. [PubMed] [Cross Ref]

46. Fuster, J. M. 1995 Memory in the cerebral cortex: an empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate. Cambridge, MA: MIT Press.
47. Suzuki, W. A., Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Amaral, D. G. 1993 Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *J. Neurosci.* 13, 2430-2451
48. Cohen, N. J. & Eichenbaum, H. 1993 Memory, amnesia, and the hippocampal system. Cambridge, MA: MIT Press. Reber, P. J., Knowlton, B. J. & Squire, L. R. 1996 Dissociable properties of memory systems: differences in the flexibility of declarative and nondeclarative knowledge. *Behav. Neurosci.* 110, 861-871.
49. Shohamy D, Myers CE, Onlaor S, Gluck MA. Role of the basal ganglia in category learning: How do patients with Parkinson's disease learn? *Behavioral Neuroscience.* 2004; 118(4):676-686. [PubMed: 15301595]
50. Reber, P. J., Knowlton, B. J. & Squire, L. R. 1996 Dissociable properties of memory systems: differences in the flexibility of declarative and nondeclarative knowledge. *Behav. Neurosci.* 110, 861-871.
51. Thompson, R. F. & Krupa, D. J. 1994 Organization of memory traces in the mammalian brain. *A. Rev. Neurosci.* 17, 519-549.
52. Davis, M. 1992 The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharm. Sci.* 13, 35-41.
53. Salmon, D. P. & Butters, N. 1995 Neurobiology of skill and habit learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 184-190.
54. Darian-Smith, C. & Gilbert, C. D. 1994 Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature* 354, 152-155
55. Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J. et al. 1990 Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc. Natn. Acad. Sci. USA* 87, 5568-5572.
56. Squire, L. R. & Alvarez, P. 1995 Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 169-177.

57. Eichenbaum H. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res* 1999;103 (2):123–133. [PubMed: 10513581]
58. Si K, Choi Y-B, White-Grindley E, Majumdar A, Kandel ER. Aplysia CPEB can form prion-like multimers in sensory neurons that contribute to long-term facilitation. *Cell*. 2010;140:421–435. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.008. [PubMed] [Cross Ref]
59. O'Keefe J, Nadel L. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. The Clarendon Press, Oxford; 1978.
60. Bailey CH, Barco A, Hawkins RD, Kandel ER. In: *Learning and memory: a comprehensive reference*. Byrne JH, editor. Elsevier Press, Oxford, UK; 2008. Molecular studies of learning and memory in Aplysia and the hippocampus: a comparative analysis of implicit and explicit memory storage; pp. 11–29.
61. Peran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Peppe A, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*. 2010; 133(11):3423–3433. [PubMed: 20736190]
62. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232(2):331–356. [PubMed: 4727084]
63. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 2004;84(1):87–136. [PubMed: 14715912]
64. Bailey CH, Chen M. Long-term memory in Aplysia modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:2373–2377. doi: 10.1073/pnas.85.7.2373. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
65. Angela Fontan Lozano, Rocio Romero Granados, Eva M Perez, Tarnskripton factors CREB and NF Involvement in Synaptic Plasticity and Memory Formation 2012: 22-42
66. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973;232:331–356. [PMC free article] [PubMed]98].

67. Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ, Mauk MD, Kelly PT, Nicoll RA, Waxham MN. An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. *Nature*. 1989;340:554–557. doi: 10.1038/340554a0. [PubMed] [Cross Ref]
68. Malinow R, Schulman H, Tsien RW. Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science*. 1989;245:862–866. doi: 10.1126/science.2549638. [PubMed] [Cross Ref]
69. Kauer JA, Malenka RC, Nicoll RA. A persistent postsynaptic modification mediates long-term potentiation in the hippocampus. *Neuron*. 1988;10:911–917. [PubMed],
70. Houk JC, Wise SP. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cereb. Cortex*. 1995; 5:95–110. [PubMed: 7620294]
71. Miller, EK.; Buschman, TJ. Rules through recursion: how interactions between the frontal cortex and basal ganglia may build abstract, complex rules from concrete, simple ones. In: SB; Wallis, JD., editors. *The Neuroscience of Rule-Guided Behavior*. Oxford Univ. Press; Oxford: 2007. p. 419-40.
72. McClelland J, McNaughton B, O'Reilly R. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.* 1995; 102:419–57. [PubMed: 7624455]
73. O'Reilly, RC.; Munakata, Y. *Computational Explorations in Cognitive Neuroscience: Understanding the Mind*. MIT Press; Cambridge, MA: 2000.
74. Houk JC, Wise SP. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cereb. Cortex*. 1995; 5:95–110. [PubMed: 7620294]
75. Lynd-Balta E, Haber SN. The organization of midbrain projections to the ventral striatum in the primate. *Neuroscience*. 1994; 59:609–23. [PubMed: 7516505]
76. Dolen G, Osterweil E, Rao BS, Smith GB, Auerbach BD, et al. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron*. 2007; 56:955–62. [PubMed: 18093519]

77. Yin HH, Knowlton BJ. 2004. Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learn Mem.* 11:459--463.
78. Bakker A, Kirwan CB, Miller NI, Stark CEL. 2008. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Scienc* 319:1640--1642.
79. Bakker A, Kirwan CB, Miller NI, Stark CEL. 2008. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science* 319:1640--1642.
80. Vallabha GK, McClelland JL, Pons F, Werker JF, Amano S. Unsupervised learning of vowel categories from infant-directed speech. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104:13273--78. [PubMed: 17664424]
81. Romo R, Salinas E. Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24:107--37. [PubMed: 11283307]
82. Howard JD, Plailly J, Grueschow M, Haynes JD, Gottfried JA. Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nat. Neurosci.* 2009; 12(7):932--38. [PubMed: 19483688]
83. Logothetis NK, Sheinberg DL. Visual object recognition. *Annu. Rev. Neurosci.* 1996; 19:577--621. [PubMed: 8833455]
84. Tanaka K. Inferotemporal cortex and object vision. *Annu. Rev. Neurosci.* 1996; 19:109--39. [PubMed: 8833438]
85. Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK. A comparison of primate prefrontal and inferior temporal cortices during visual categorization. *J. Neurosci.* 2003; 23:5235--46. [PubMed: 12832548]
86. Jiang X, Bradley E, Rini RA, Zeffiro T, Vanmeter J, Riesenhuber M. Categorization training results in shape- and category-selective human neural plasticity. *Neuron.* 2007; 53:891--903. [PubMed: 17359923]

87. Reber PJ, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM. Dissociating explicit and implicit category knowledge with fMRI. *J. Cogn. Neurosci.* 2003; 15:574–83. [PubMed: 12803968]
88. Aizenstein HJ, MacDonald AW, Stenger VA, Nebes RD, Larson JK, et al. Complementary category learning systems identified using event-related functional MRI. *J. Cogn. Neurosci.* 2000; 12:977–87. [PubMed: 11177418]
89. Knowlton BK, Squire LR. The learning of categories: parallel brain systems for item memory and category knowledge. *Science.* 1993; 262:1747–49. [PubMed: 8259522]
90. Reber PJ, Squire LR. Intact learning of artificial grammars and intact category learning by patients with Parkinson's disease. *Behav. Neurosci.* 1999; 113:235–42. [PubMed: 10357448]
91. Keri S, Kalman J, Rapcsak SZ, Antal A, Benedek G, Janka Z. Classification learning in Alzheimer's disease. *Brain.* 1999; 122:1063–68. [PubMed: 10356059]
92. Fuster, JM. *Memory in the Cerebral Cortex.* MIT Press; Cambridge, MA: 1995.
93. Li S, Mayhew SD, Kourtzi Z. Learning shapes the representation of behavioral choice in the human brain. *Neuron.* 2009; 62:441–52. [PubMed: 19447098]
94. Jiang X, Bradley E, Rini RA, Zeffiro T, Vanmeter J, Riesenhuber M. Categorization training results in shape- and category-selective human neural plasticity. *Neuron.* 2007; 53:891–903. [PubMed: 17359923]
95. Muhammad R, Wallis JD, Miller EK. A comparison of abstract rules in the prefrontal cortex, premotor cortex, inferior temporal cortex, and striatum. *J. Cogn. Neurosci.* 2006; 18:974–89. [PubMed: 16839304]
96. Ho TC, Brown S, Serences JT. Domain general mechanisms of perceptual decision making in human cortex. *J. Neurosci.* 2009; 29:8675–87. [PubMed: 19587274]
97. Rorie AE, Newsome WT. A general mechanism for decision-making in the human brain? *Trends Cogn Sci.* 2005; 9(2):41–43. [PubMed: 15668095]

98. Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*. 2007; 315:1860–62. [PubMed: 17395832]
99. Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *J. Neurophysiol.* 2000; 83:1550–66. [PubMed: 10712479]
100. Blair MR, Watson MR, Walshe RC, Maj F. Extremely selective attention: eye-tracking studies of the dynamic allocation of attention to stimulus features in categorization. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 2009; 35:1196–206. [PubMed: 19686015]
101. Little DM, Thulborn KR. Correlations of cortical activation and behavior during the application of newly learned categories. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2005; 25:33–47. [PubMed: 15936179]
102. Murray EA, Bussey TJ, Wise SP. Role of prefrontal cortex in a network for arbitrary visuomotor mapping. *Exp. Brain Res.* 2000; 133:114–29. [PubMed: 10933216]
103. Asaad WF, Rainer G, Miller EK. Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron*. 1998; 21:1399–407. [PubMed: 9883732]
104. Boettiger CA, D'Esposito M. Frontal networks for learning and executing arbitrary stimulus-response associations. *J. Neurosci.* 2005; 25:2723–32. [PubMed: 15758182]
105. Muhammad R, Wallis JD, Miller EK. A comparison of abstract rules in the prefrontal cortex, premotor cortex, inferior temporal cortex, and striatum. *J. Cogn. Neurosci.* 2006; 18:974–89. [PubMed: 16839304]
106. Murray EA, Wise SP. 1996. Role of the hippocampus plus subjacent cortex but not amygdala in visuomotor conditional learning in Rhesus monkeys. *Behav Neurosci.* 110:1261--1270.

107. Wirth S, Yanike M, Frank LM, Smith AC, Brown EN, Suzuki WA. 2003. Single neurons in the monkey hippocampus and learning of new associations. *Science*. 300:1578--1581.
108. Yanike M, Wirth S, Smith AC, Brown EN, Suzuki WA. 2009. Comparison of associative learning-related signals in the macaque perirhinal cortex and hippocampus. *Cereb Cortex*. 19:1064--1078.
109. Amaral, D.; Lavenex, P. Hippocampal neuroanatomy. In: Anderson, P., et al., editors. *The hippocampus book*. Oxford University Press; New York: 2007. p. 37-114.
110. O'Reilly, RC.; Munakata, Y. *Computational Explorations in Cognitive Neuroscience: Understanding the Mind*. MIT Press; Cambridge, MA: 2000.
111. Darian-Smith, C. & Gilbert, C. D. 1994 Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature* 354, 152^155.
112. Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J. et al. 1990 Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc. Natn. Acad. Sci. USA* 87, 5568^5572.
113. Squire, L. R. & Alvarez, P. 1995 Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 169^177.
114. Suzuki, W. A., Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Amaral, D. G. 1993 Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities.
115. Penfield W, Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1958;79(5):475-497.
116. Rolls ET, Kesner RP. A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory. *Prog Neurobiol* 2006;79(1):1-48. [PubMed: 16781044]
117. Gilbert PE, Kesner RP, Lee I. Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* 2001;11(6):626-636. [PubMed: 11811656]

118. Bakker A, et al. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science* 2008;319(5870):1640–1642. [PubMed: 18356518]
119. Gilbert PE, Kesner RP. Localization of function within the dorsal hippocampus: the role of the CA3 subregion in paired-associate learning. *Behav Neurosci* 2003;117(6):1385–1394. [PubMed: 14674856]
120. Lee I, Kesner RP. Encoding versus retrieval of spatial memory: double dissociation between the dentate gyrus and the perforant path inputs into CA3 in the dorsal hippocampus. *Hippocampus* 2004;14(1):66–76. [PubMed: 15058484]
121. Huerta PT, et al. Formation of temporal memory requires NMDA receptors within CA1 pyramidal neurons. *Neuron* 2000;25(2):473–480. [PubMed: 10719900]
122. Hoge J, Kesner RP. Role of CA3 and CA1 subregions of the dorsal hippocampus on temporal processing of objects. *Neurobiol Learn Mem* 2007;88(2):225–231. [PubMed: 17560815]
123. Remondes M, Schuman EM. Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-term memory. *Nature* 2004;431(7009):699–703. [PubMed: 15470431]
124. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1957; 20(1):11–21
125. Becker S, Wojtowicz JM. A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends Cogn. Sci.* 2007; 11:70–76. [PubMed: 17174137]
126. Gluck MA, Meeter M, Myers CE. Computational models of the hippocampal region: linking incremental learning and episodic memory. *Trends Cogn. Sci.* 2003; 7:269–76. [PubMed: 12804694]
127. O'Reilly, RC.; Munakata, Y. *Computational Explorations in Cognitive Neuroscience: Understanding the Mind*. MIT Press; Cambridge, MA: 2000.

128. Poldrack RA, Prabhakaran V, Seger CA, Gabrieli JDE. Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. *Neuropsychology*. 1999; 13:564–74. [PubMed: 10527065]
129. Seger CA, Cincotta CM. The roles of the caudate nucleus in human classification learning. *J. Neurosci*. 2005; 25:2941–51. [PubMed: 15772354]
130. Mishkin, M. 1982 A memory system in the monkey. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 298, 85^92.
131. Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. 1983 The neurology of memory: the case for correspondence between the findings for human and nonhuman primate. In *The physiological basis of memory* (ed. J. A. Deutsch), pp. 199^268. New York: Academic Press.
132. Horel, J. 1994 Some comments on the special cognitive functions claimed for the hippocampus. *Cortex* 30, 269^280.
134. Alvarez, P., Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. 1995 Damage limited to the hippocampal region produces long-lasting memory impairment in monkeys. *J. Neurosci*. 15,3796^3807.
135. Kelly RM, Strick PL. Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. *Prog. Brain Res*. 2004; 143:449–59. [PubMed: 14653187]
136. Parthasarathy HB, Schall JD, Graybiel AM. Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections—analysis of the frontal eye field and the supplementary eye field in the macaque
137. Middleton FA, Strick PL. Basal-ganglia 'projections' to the prefrontal cortex of the primate. *Cereb.Cortex*. 2002; 12:926–35. [PubMed: 12183392]

138. Seger CA. How do the basal ganglia contribute to categorization? Their roles in generalization, response selection, and learning via feedback. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008; 32:265–78. [PubMed: 17919725]
139. Nomura EM, Maddox WT, Filoteo JV, Ing AD, Gitelman DR, et al. Neural correlates of rule-based and information-integration visual category learning. *Cereb. Cortex.* 2007; 17:37–43. [PubMed: 16436685]
140. Seger CA, Cincotta CM. The roles of the caudate nucleus in human classification learning. *J. Neurosci.* 2005; 25:2941–51. [PubMed: 15772354]
141. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience.* 2000; 20(6):2369–2382. [PubMed: 10704511]
142. Joel D, Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates An analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience.* 2000; 96(3):451–474. [PubMed: 10717427]
143. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience.* 1986; 9:357–381.
144. Poldrack RA, Clark J, Pare-Blagoev EJ, Shohamy D, Moyano JC, Myers C, et al. Interactive memory systems in the human brain. *Nature.* 2001; 414(6863):546–550. [PubMed: 11734855]
145. Law JR, Flanery MA, Wirth S, Yanike M, Smith AC, Frank LM, Suzuki WA, Brown EN, Stark CEL. 2005. Functional magnetic resonance imaging activity during the gradual acquisition and expression of paired-associate memory. *J Neurosci.* 25:5720-5729.
146. Aaron T. Mattfeld and Craig E.L. Stark 2010. Striatal and Medial Temporal Lobe Function Interactions during Visiomotor Associative Learning *Cerebral Cortex* March 2011;21:647-658

147. Shohamy D, Mihalakos P, Chin R, Thomas B, Wagner AD, Tamminga C. Learning and generalization in schizophrenia: Effects of disease and antipsychotic drug treatment. *Biological Psychiatry*.2010; 67(10):926–932. [PubMed: 20034612]
148. Aron AR, Shohamy D, Clark J, Myers C, Gluck MA, Poldrack RA. Human midbrain sensitivity to cognitive feedback and uncertainty during classification learning. *Journal of Neurophysiology*. 2004; 92(2):1144–1152. [PubMed: 15014103]
149. D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD. BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science*. 2008; 319(5867):1264–1267. [PubMed: 18309087]
150. Chang Q, Gold PE. Switching memory systems during learning: Changes in patterns of brain acetylcholine release in the hippocampus and striatum in rats. *Journal of Neuroscience*. 2003b; 23(7):3001–3005. [PubMed: 12684487]
151. Moody TD, Bookheimer SY, Vanek Z, Knowlton BJ. An implicit learning task activates medial temporal lobe in patients with Parkinson's disease. *Behavioral Neuroscience*. 2004; 118(2):438– 442. [PubMed: 15113271]
152. Karin Foerde:, Daphna Shohamy: The role of the basal ganglia in learning and memory: Insight from Parkinson' disease *Neurobiol Learn Mem*. 2011 November ; 96(4): 624–636. doi:10.1016/j.nlm.2011.08.006.
153. Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, Sakai K, Lu X, Nakamura K, Miyachi S, Doya K. 1999. Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci*. 22:464--471.
154. Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, Berns GS. 2002. Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *NatNeurosci*. 5:97--98.
155. McClure SM, Berns GS, Montague PR. 2003. Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*.38:339--346.
156. Haruno M, Kawato M. 2006. Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J Neurophysiol*. 95:948--959.

157. Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. 1996. A neostriatal habit learning system in humans. *Science*. 273:1399--1402.
158. Poldrack RA, Rodriguez P. 2004. How do memory systems interact? Evidence from human classification learning. *Neurobiol Learn Mem*. 82:324—332
159. Hadj-Bouziane F, Boussaoud D. 2003. Neuronal activity in the monkey striatum during conditional visuomotor learning. *Exp Brain Res*. 153:190--196.
160. Brasted PJ, Wise SP. 2004. Comparison of learning-related neuronal activity in the dorsal premotor cortex and striatum. *Eur J Neurosci*. 19:721--740.
161. Williams ZM, Eskandar EN. 2006. Selective enhancement of associative learning by microstimulation of the anterior caudate. *Nat Neurosci*. 9:562--568.
162. Devan BD, White NM. 1999. Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *J Neurosci*. 19:2789--2798.
163. Yin HH, Knowlton BJ. 2004. Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learn Mem*. 11:459--463.
164. Simon H, Le Moal M, Calas A. 1979. Efferents and afferents of the ventral tegmental A10 region studied after local injection of [³H]Leucine and horseradish peroxidase. *Brain Res*. 178:17--40.
165. Swanson LW. 1982. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull*. 9:321--353.
166. Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, Knutson B, Gabrieli JDE. 2006. Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron*. 50:507--517.
167. Tricomi E, Balleine BW, O'Doherty JP. 2009. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur J Neurosci*. 29:2225--2232.

168. Gluck MA, Shohamy D, Myers C. How do people solve the “weather prediction” task?: Individual variability in strategies for probabilistic category learning. *Learning and Memory*. 2002; 9(6):408–418. [PubMed: 12464701]
169. Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG. Distinct contribution of the cortico-striatal and corticocerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*. 2003; 41(3):252–262. [PubMed: 12457751]
170. Gabrieli JD, Stebbins GT, Singh J, Willingham DB, Goetz CG. Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: Evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology*. 1997; 11(2):272–281. [PubMed: 9110333] Gasbarri A,
171. Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. A neostriatal habit learning system in humans. *Science*. 1996;273(5280):1399–1402. [PubMed: 8703077]
172. Knowlton BJ, Squire LR, Gluck MA. Probabilistic classification learning in amnesia. *Learning and Memory*. 1994; 1(2):106–120. [PubMed: 10467589]
173. Owen AM, Beksinska M, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, et al. Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 1993; 31(7):627–644. [PubMed: 8371837]
174. Robbins TW. Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*. 1996; 351(1346):1463–1470.
175. Shohamy D, Myers CE, Onlaor S, Gluck MA. Role of the basal ganglia in category learning: How do patients with Parkinson's disease learn? *Behavioral Neuroscience*. 2004; 118(4):676–686. [PubMed: 15301595]
176. Sanes JN, Dimitrov B, Hallett M. Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain*. 1990; 113(Pt 1):103–120. [PubMed: 2302528]
177. A long-standing relationship between nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) and cognition exists. Drugs that act at nAChRs can have cognitive-

enhancing effects and diseases that disrupt cognition such as Alzheimer's disease and schizophrenia are associated with altered nAChR function.

178. Cincotta CM, Seger CA. Dissociation between striatal regions while learning to categorize via feedback and via observation. *J. Cogn. Neurosci.* 2007; 19:249–65. [PubMed: 17280514]

179. Poldrack RA, Prabhakaran V, Seger CA, Gabrieli JDE. Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. *Neuropsychology.* 1999; 13:564–74. [PubMed: 10527065]

180. Poldrack RA, Clark J, Pare-Blagoev EJ, Shohamy D, Creso MJ, et al. Interactive memory systems in the human brain. *Nature.* 2001; 414:546–50. [PubMed: 11734855]

181. Law JR, Flanery MA, Wirth S, Yanike M, Smith AC, et al. Functional magnetic resonance imaging activity during the gradual acquisition and expression of paired-associate memory. *J. Neurosci.* 2005; 25:5720–29. [PubMed: 15958738]

182. Moody TD, Bookheimer SY, Vanek Z, Knowlton BJ. An implicit learning task activates medial temporal lobe in patients with Parkinson's disease. *Behav. Neurosci.* 2004; 118:438–42. [PubMed: 15113271]

183. Aashby FG, O'Brien JB. Category learning and multiple memory systems. *Trends Cogn. Sci.* 2005; 9:83–89. [PubMed: 15668101]

184. Ellis ME, Kesner RP. Physostigmine and norepinephrine: effects of injection into the amygdala on taste associations.

Physiology & Behavior. 1981; 27:203–209. [PubMed: 7197788]

185. Campolongo P, Roozendaal B, Trezza V, Hauer D, Schelling G, McGaugh JL, Cuomo V. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009b; 106:4888–4893. [PubMed: 19255436]

186. McGaugh, J.L.; Ferry, B.; Vazdarjanova, A.; Roozendaal, B. Amygdala: role in modulation of memory storage. In: Aggleton, J.P., editor. *The amygdala*. London: Oxford University Press; 2000. p. 391-423.
187. Barros DM, Pereira P, Medina JH, Izquierdo I. Modulation of working memory and of long- but not short-term memory by cholinergic mechanisms in the basolateral amygdala. *Behavioral Pharmacology*. 2002; 13:163–167.
188. Schafe GE, LeDoux JE. Memory consolidation of auditory Pavlovian fear conditioning requires protein synthesis and protein kinase A in the amygdala. *Journal of Neuroscience*. 2000; 20:RC96. [PubMed: 10974093]
189. Liang KC, Bennett C, McGaugh J.L. Peripheral epinephrine modulates the effects of posttraining amygdala stimulation on memory. *Behavioral Brain Research*. 1985; 15:93–100.
190. Cahill L, McGaugh J.L. NMDA-induced lesions of the amygdaloid complex block the retention enhancing effect of posttraining epinephrine. *Psychobiology*. 1991; 19:206–210.
191. Soetens E, Casaer S, D’Hooge R, Hueting JE. Effect of amphetamine on long-term retention of verbal material. *Psychopharmacology (Berlin)*. 1995; 119:155–162. [PubMed: 7659762]
192. Hurlmann R, Rehme AK, Diessel M, Kukulja J, Maier W, Walter H, Cohen MX. Segregating intraamygdalar responses to dynamic facial emotion with cytoarchitectonic maximum probability maps. *Journal of Neuroscience Methods*. 2007; 172:13–20. [PubMed: 18486975]
193. Van Stegeren AH. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychologica (Amsterdam)*. 2008; 127:532–541.
194. Nielson KA, Jensen RA. Beta-adrenergic receptor antagonist antihypertensive medications impair arousal-induced modulation of working memory in elderly humans. *Behavioral and Neural Biology*. 1994; 62:190–200. [PubMed: 7857241]

195. Cahill L, Alkire M. Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2003; 79:194–198. [PubMed: 12591227]
196. O’Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, Shajahan P, Ebmeier KP. Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychological Medicine*. 1999; 29:1083–1088. [PubMed: 10576300]
197. Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R. Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learning & Memory*. 1997; 4:51–54. Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. The amygdala and emotional memory. *Nature*. 1995; 377:295–296. [PubMed: 7566084]
198. Cahill L, Haier RJ, White NS, Fallon J, Kilpatrick L, Lawrence C, Potkin SG, Alkire MT. Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2001; 75:1–9. [PubMed: 11124043]
199. Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT, Turner J. Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learning & Memory*. 2004; 11:261–266. [PubMed: 15169855]
200. Hamann SB, Eli TD, Grafton ST, Kilts CD. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience*. 1999; 2:289–303.
201. Kilpatrick L, Cahill L. Modulation of memory consolidation for olfactory learning by reversible inactivation of the basolateral amygdala. *Behavioral Neuroscience*. 2003; 117:184–188. [PubMed: 12619920]
202. Petrovich GD, Canteras NS, Swanson LW. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Research Reviews*. 2001; 38:247–289. [PubMed: 11750934]
203. Packard MG, Introini-Collison I, McGaugh JL. Stria terminalis lesions attenuate memory enhancement produced by intra-caudate nucleus injections of oxotremorine. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1996; 65:278–282. [PubMed: 8616592]

204. McDonald RJ, White NM. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*. 1993; 107:3–22. [PubMed: 8447956]
205. Packard MG, Teather L. Amygdala modulation of multiple memory systems: hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1998; 69:163–203. [PubMed:9619995]
206. Malin E, McGaugh JL. Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex and basolateral amygdala in memory for context and footshock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103:1959–1963. [PubMed: 16446423]
207. Roozendaal B, de Quervain DJF, Ferry B, Setlow B, McGaugh JL. Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating glucocorticoid effects on memory consolidation. *Journal of Neuroscience*. 2001; 21:2518–2525. [PubMed: 11264325]
208. Setlow B, Roozendaal B, McGaugh JL. Involvement of a basolateral amygdala complex – nucleus accumbens pathway in glucocorticoid-induced modulation of memory storage. *European Journal of Neuroscience*. 2000; 12:367–375. [PubMed: 10651892]
209. Setlow B, Roozendaal B, McGaugh JL. Involvement of a basolateral amygdala complex – nucleus accumbens pathway in glucocorticoid-induced modulation of memory storage. *European Journal of Neuroscience*. 2000; 12:367–375. [PubMed: 10651892]
210. LaLumiere RT, Nawar EM, McGaugh JL. Modulation of memory consolidation by the basolateral amygdala or nucleus accumbens shell requires concurrent dopamine receptor activation in both brain regions. *Learning & Memory*. 2005; 12:296–301. [PubMed: 15930508]
211. Mulder AB, Hodenpijl MG, Lopes da Silva FH. Electrophysiology of the hippocampal and amygdaloid projections to the nucleus accumbens of the rat:

convergence, segregation, and interaction of inputs. *Journal of Neuroscience*. 1998; 18:5095–5102. [PubMed: 9634575]

212. Haralambous T, Westbrook RF. An infusion of bupivacaine into the nucleus accumbens disrupts the acquisition but not the expression of contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*. 1999; 113:925–940. [PubMed: 10571476]

213. McIntyre CK, Miyashita T, Setlow B, Marjon KD, Steward O, Guzowski JF, McGaugh JL. Memory-influencing intra-basolateral amygdala drug infusions modulate expression of Arc protein in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 2005; 102:10718–10723

214. McIntyre CK, Miyashita T, Setlow B, Marjon KD, Steward O, Guzowski JF, McGaugh JL. Memory-influencing intra-basolateral amygdala drug infusions modulate expression of Arc protein in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 2005; 102:10718–10723.

215. Abe K. Modulation of hippocampal long-term potentiation by the amygdala: a synaptic mechanism linking emotion and memory. *Japanese Journal of Pharmacology*. 2001; 86:18–22. [PubMed: 11430468]

216. Almaguer-Melian W, Martinez-Marti L, Frey JU, Bergado JA. The amygdala is part of the behavioural reinforcement system modulating long-term potentiation in rat hippocampus. *Neuroscience*. 2003; 119:319–322. [PubMed: 12770548]

217. Vouimba RM, Yaniv D, Richter-Levin G. Glucocorticoid receptors and beta-adrenoceptors in basolateral amygdala modulate synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus, but not in area CA1. *Neuropharmacology*. 2007; 52:244–252. [PubMed: 16890964]

218. Popescu AT, Saghyan AA, Paré D. NMDA-dependent facilitation of corticostriatal plasticity by the amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104:341–346. [PubMed: 17182737]

219. Pape HC, Narayanan RT, Smid J, Stork O, Seidenbecher T. Theta activity in neurons and networks of the amygdala related to long-term fear memory. *Hippocampus*. 2005; 15:874–880. [PubMed: 16158424]
220. Pikkarainen M, Ronko S, Savander V, Insausti R, Pitkanen A. Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *Journal of Comparative Neurology*. 1999; 403:229–260. [PubMed: 9886046]
221. Roesler R, Roozendaal B, McGaugh JL. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of 8-Br-cAMP infused into the entorhinal cortex of rats after training. *European Journal of Neuroscience*. 2002; 15:905–910. [PubMed: 11906532]
222. Miranda MI, McGaugh JL. Enhancement of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion memory with insular cortex infusions of 8-Br-cAMP: involvement of the basolateral amygdala. *Learning & Memory*. 2004; 11:312–317. [PubMed: 15169861]
223. Malin EL, Ibrahim DY, Tu JW, McGaugh JL. Involvement of the rostral anterior cingulate cortex in consolidation of inhibitory avoidance memory: interaction with the basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2007; 87:295–302. [PubMed: 17079169]
224. Malin EL, Ibrahim DY, Tu JW, McGaugh JL. Involvement of the rostral anterior cingulate cortex in consolidation of inhibitory avoidance memory: interaction with the basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2007; 87:295–302. [PubMed: 17079169]
225. Malin E, McGaugh JL. Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex and basolateral amygdala in memory for context and footshock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103:1959–1963. [PubMed: 16446423]
226. Liang KC, Hu SJ, Chang SH. Formation and retrieval of inhibitory avoidance memory: differential roles of glutamate receptors in the amygdala and medial prefrontal cortex. *Chinese Journal of Physiology*. 1996; 39:155–166. [PubMed: 8955562]

227. Runyan JD, Dash PK. Intra-medial prefrontal administration of SCH-23390 attenuates ERK phosphorylation and long-term memory for trace fear conditioning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2004; 82:65–70. [PubMed: 15341790]
228. Roozendaal B, McReynolds JR, Van der Zee EA, Lee S, McGaugh JL, McIntyre CK. Glucocorticoid effects on memory consolidation depend on functional interactions between the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala. *Journal of Neuroscience*. 2009b; 29:14299–14308. [PubMed: 19906977]
229. Rosenkranz JA, Grace AA. Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons in vivo. *Journal of Neuroscience*. 2002; 22:324–337. [PubMed: 11756516]
230. Price, JL. Toward a consistent terminology for the amygdaloid complex. In: Ben-Ari, Y., editor. *The amygdaloid complex*. Amsterdam: Elsevier, North Holland; 1981. p. 13-18.
231. Dringenberg H, Saber AJ, Cahill L. Enhanced frontal cortex activation in rats by convergent amygdaloid and noxious sensory signals. *NeuroReport*. 2001; 12:1295–1298.
232. Power AE, Thal LJ, McGaugh JL. Lesions of the nucleus basalis magnocellularis induced by 192 IgG-saporin block memory enhancement with posttraining norepinephrine in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002; 99:2325–2329.
- 233 Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J. Neurosci*. 1992; 12:4595–610. [PubMed: 1464759]
234. . Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J. Neurosci*. 1993; 13:900–13. [PubMed: 8441015]
235. Miller, EK.; Buschman, TJ. Rules through recursion: how interactions between the frontal cortex and basal ganglia may build abstract, complex rules from concrete,

simple ones. In: SB; Wallis, JD., editors. *The Neuroscience of Rule-Guided Behavior*. Oxford Univ. Press; Oxford: 2007. p. 419-40.

236. Daw ND, Niv Y, Dayan P. Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nat. Neurosci.* 2005; 8:1704–11. [PubMed: 16286932]

237. Seger CA, Cincotta CM. The roles of the caudate nucleus in human classification learning. *J. Neurosci.* 2005; 25:2941–51. [PubMed: 15772354]

238. Dolen G, Osterweil E, Rao BS, Smith GB, Auerbach BD, et al. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron.* 2007; 56:955–62. [PubMed: 18093519]

239. Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science.* 1993; 259:819–21. [PubMed: 7679223]

Kelly RM, Strick PL. Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. *Prog. Brain Res.* 2004; 143:449–59. [PubMed: 14653187]

240. Seger CA, Cincotta CM. The roles of the caudate nucleus in human classification learning. *J. Neurosci.* 2005; 25:2941–51. [PubMed: 15772354]

241. Ashby FG, Ennis JM, Spiering BJ. A neurobiological theory of automaticity in perceptual categorization. *Psychol. Rev.* 2007; 114:632–56. [PubMed: 17638499]

242. Seger CA, Peterson E, Lopez-Paniagua D, Cincotta CM, Anderson CM. Dissociating the contributions of independent corticostriatal systems to visual categorization learning through the use of reinforcement learning modeling and Granger causality modeling. *NeuroImage.* 2010; 50:644–56. [PubMed: 19969091]

243. Williams ZM, Eskandar EN. Selective enhancement of associative learning by microstimulation of the anterior caudate. *Nat. Neurosci.* 2006; 9:562–68. [PubMed: 16501567]

244. Haruno M, Kawato M. Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J. Neurophysiol.* 2006; 95:948–59. [PubMed: 16192338]
245. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7:464–76. [PubMed: 16715055]
246. Ashby FG, Ennis JM, Spiering BJ. A neurobiological theory of automaticity in perceptual categorization. *Psychol. Rev.* 2007; 114:632–56. [PubMed: 17638499]
247. http://www.nukleon.com.tr/nukleer_tip.asp
248. Siegel BV Jr¹, Buchsbaum MS, Bunney WE Jr, Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, Lottenberg S, Najafi A, Nuechterlein KH, Potkin SG, et al.. Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1993 Sep;150(9):1325-36
249. (Andreasen NC¹, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT 1994 Dec 14;272(22):1763-9. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging.)
250. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psych.* 1957;20:11–21. doi: 10.1136/jnnp.20.1.11. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
251. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.* 1992;99:195–231. [PubMed]
252. Schacher DL, Tulving E. In: memory systems. Schacher DL, Tulving E, editor. MIT Press, Cambridge, MA; 1994. What are the memory systems of 1994? p. 38.
253. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001;294:1030–1038. doi: 10.1126/science.1067020. [PubMed] [Cross Ref]

254. Castellucci V, Pinsker H, Kupfermann I, Kandel ER. Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*. 1970;167:1745–1748. doi: 10.1126/science.167.3926.1745. [PubMed] [Cross Ref]
255. Cohen RE, Kaplan SW, Kandel ER, Hawkins RD. A simplified preparation for relating cellular events to behavior: Mechanisms contributing to habituation, dishabituation, and sensitization of the *Aplysia* gill-withdrawal reflex. *J Neurosci*. 1997;17:2886–2899. [PubMed]
256. Brunelli M, Castellucci V, Kandel ER. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: Possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science*. 1976;194:1178–1181. doi: 10.1126/science.186870. [PubMed] [Cross Ref]
257. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science*. 1983;219:400–415. doi: 10.1126/science.6294833. [PubMed] [Cross Ref]
258. Marinesco S, Carew TJ. Serotonin release evoked by tail nerve stimulation in the CNS of *Aplysia*: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity. *J Neurosci*. 2002;22:2299–2312. [PubMed]
259. Brunelli M, Castellucci V, Kandel ER. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: Possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science*. 1976;194:1178–1181. doi: 10.1126/science.186870. [PubMed] [Cross Ref]
260. Sutherland EW. In: Nobel Lectures in Physiology or Medicine (1971–1980) Lindsten Jan, editor. World Scientific Publishing Co, Singapore; 1992. Studies on the mechanism of hormone action; pp. 1–22.
261. Corbin JD, Krebs EG. A cyclic AMP-stimulated protein kinase in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Comm*. 1969;36:328–336. doi: 10.1016/0006-291X(69)90334-9. [PubMed] [Cross Ref]
262. Castellucci VF, Kandel ER, Schwartz JH, Wilson FD, Nairn AC, Greengard P. Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase

simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:7492–7496. doi: 10.1073/pnas.77.12.7492. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

263. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science*. 1983;219:400–415. doi: 10.1126/science.6294833. [PubMed] [Cross Ref]

264. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001;294:1030–1038. doi: 10.1126/science.1067020. [PubMed] [Cross Ref]

265. Lin XY, Glanzman DL. Hebbian induction of long-term potentiation of *Aplysia* sensorimotor synapses: partial requirement for activation of an NMDA-related receptor. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1994;255:215–221. doi: 10.1098/rspb.1994.0031. [PubMed] [Cross Ref]

266. Dudai Y, Jan YN, Byers D, Quinn WG, Benzer S. *Dunce*, a mutant of *Drosophila* deficient in learning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976;73:1684–1688. doi: 10.1073/pnas.73.5.1684. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

267. Quinn WG, Harris WA, Benzer S. Conditioned behavior in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71:708–712. doi: 10.1073/pnas.71.3.708. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

268. Carew TJ, Pinsker HM, Kandel ER. Long-term habituation of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*. 1972;175:451–454. doi: 10.1126/science.175.4020.451. [PubMed] [Cross Ref]

269. Pinsker HM, Hening WA, Carew TJ, Kandel ER. Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*. 1973;182:1039–1042. doi: 10.1126/science.182.4116.1039. [PubMed] [Cross Ref]

270. Montarolo PG, Goelet P, Castellucci VF, Morgan J, Kandel ER, Schacher S. A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in

Aplysia. *Science*. 1986;234:1249–1254. doi: 10.1126/science.3775383. [PubMed] [Cross Ref]

271. Montarolo PG, Goelet P, Castellucci VF, Morgan J, Kandel ER, Schacher S. A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia. *Science*. 1986;234:1249–1254. doi: 10.1126/science.3775383. [PubMed] [Cross Ref]

272. Eliot LS, Hawkins RD, Kandel ER, Schacher S. Pairing-specific, activity-dependent presynaptic facilitation at Aplysia sensory-motor neuron synapses in isolated cell cultures. *J Neurosci*. 1994;14:368–383. [PubMed]

273. Bacsikai BJ, Hochner B, Mahaut-Smith M, Adams SR, Kaang BK, Kandel ER, Tsien RY. Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in Aplysia sensory neurons. *Science*. 1993;260:222–226. doi: 10.1126/science.7682336. [PubMed] [Cross Ref]

274. Martin KC, Michael D, Rose JC, Barad M, Casadio A, Zhu H, Kandel ER. MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in Aplysia. *Neuron*. 1997;18:899–912. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80330-X. [PubMed] [Cross Ref]

275. Moita MA, Lamprecht R, Nader K, LeDoux JE. A-kinase anchoring proteins in amygdala are involved in auditory fear memory. *Nat Neurosci*. 2002; 5:837–838. [PubMed: 12172550]

276. Goosens KA, Holt W, Maren S. A role for amygdaloid PKA and PKC in the acquisition of long-term conditional fear memories in rats. *Behav Brain Res*. 2000; 114:145–152. [PubMed: 10996055]

277. McKinney BC, Murphy GG. The L-Type voltage-gated calcium channel Cav1.3 mediates consolidation, but not extinction, of contextually conditioned fear in mice. *Learn Mem*. 2006; 13:584–589. [PubMed: 17015855]

278. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001; 294:1030–1038. [PubMed: 11691980]

279. Sweatt JD. Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 2004; 14:311–317. [PubMed: 15194111]
280. Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron.* 2004a; 44:75–91. [PubMed: 15450161]
281. Silva AJ. Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *JNeurobiol.* 2003; 54:224–237. [PubMed: 12486706]
282. Adams JP, Sweatt JD. Molecular psychology: roles for the ERK MAP kinase cascade in memory. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002; 42:135–163. [PubMed: 11807168]
283. Sharma SK, Bagnall MW, Sutton MA, Carew TJ. Inhibition of calcineurin facilitates the induction of memory for sensitization in *Aplysia*: requirement of mitogen-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:4861–4866. doi: 10.1073/pnas.0830994100. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
284. Montminy M. Transcriptional regulation by cyclic AMP. *Annu Rev Biochem.* 1997;66:807–822. doi: 10.1146/annurev.biochem.66.1.807. [PubMed] [Cross Ref]
285. Dash PK, Hochner B, Kandel ER. Injection of cAMP-responsive element into the nucleus of *Aplysia* sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature.* 1990;345:718–721. doi: 10.1038/345718a0. [PubMed] [Cross Ref]
286. Asim J, Rashid and Sheena A. Josselyn: Regulation of synaptic plasticity and long term memory by CREB implications for targeting memory disorders including Alzheimer disease and Rubinstein –Taybi syndrome Tarnskripton factors CREB and NF Involvement in Synaptic Plastisity and Memory Formation 2012: 3-21
287. Oike Y, Hata A, Mamiya T, Kaname T, Noda Y, Suzuki M, Yasue H, Nabeshima T, Araki K, Yamamura K. 1999. Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: Implications for a dominant-negative mechanism. *Hum Mol Genet* 8: 387–396.

288. Bourtchouladze R, Lidge R, Catapano R, Stanley J, Gossweiler S, Romashko D, Scott R, Tully T. 2003. A mouse model of Rubinstein-Taybi syndrome: Defective long-term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4. *Proc Natl Acad Sci* 100: 10518–10522.
289. Hegde AN, Inokuchi K, Pei W, Casadio A, Ghirardi M, Chain DG, Martin KC, Kandel ER, Schwartz JH. Ubiquitin C-terminal hydrolase is an immediate-early gene essential for long-term facilitation in *Aplysia*. *Cell*. 1997;89:115–126. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80188-9. [PubMed] [Cross Ref]
290. Alberini CM, Ghirardi M, Metz R, Kandel ER. C/EBP is an immediate-early gene required for the consolidation of long-term facilitation in *Aplysia*. *Cell*. 1994;76:1099–1114. doi: 10.1016/0092-8674(94)90386-7. [PubMed] [Cross Ref]
291. Abel T, Martin KC, Bartsch D, Kandel ER. Memory suppressor genes: Inhibitory constraints on the storage of long-term memory. *Science*. 1998;279:338–341. doi: 10.1126/science.279.5349.338. [PubMed] [Cross Ref]
292. Bartsch D, Ghirardi M, Skehel PA, Karl KA, Herder SP, Chen M, Bailey CH, Kandel ER. *Aplysia* CREB2 represses long-term facilitation: Relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell*. 1995;83:979–992. doi: 10.1016/0092-8674(95)90213-9. [PubMed] [Cross Ref]
293. Bartsch D, Casadio A, Karl KA, Serodio P, Kandel ER. CREB1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. *Cell*. 1998;95:211–223. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81752-3. [PubMed] [Cross Ref]
294. Casadio A, Martin KC, Giustetto M, Zhu H, Chen M, Bartsch D, Bailey CH, Kandel ER. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell*. 1999;99:221–237. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81653-0. [PubMed] [Cross Ref]
295. Bartsch D, Casadio A, Karl KA, Serodio P, Kandel ER. CREB1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical

for long-term facilitation. *Cell*. 1998;95:211–223. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81752-3. [PubMed] [Cross Ref]

296. Albenis BC, Mattson MP. Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse*. 2000;35:151–159

297. Yin JCP, Wallach JHS, Del Vecchio M, Wilder EL, Zhou H, Quinn WG, Tully T. Induction of a Dominant Negative CREB Transgene Specifically Blocks Long-Term Memory in *Drosophila*. *Cell*. 1994;79:49–58. doi: 10.1016/0092-8674(94)90399-9. [PubMed] [Cross Ref] [Cross Ref]

298. Guan Z, Giustetto M, Lomvardas S, Kim JH, Miniaci MC, Schwartz JH, Thanos D, Kandel ER. Integration of long-term memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell*. 2002;111:483–493. doi: 10.1016/S0092-8674(02)01074-7. [PubMed] [Cross Ref]

299. Bailey CH, Chen M. Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:2373–2377. doi: 10.1073/pnas.85.7.2373. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

300. Martin KC, Casadio A, Zhu H, Yaping E, Rose JC, Chen M, Bailey CH, Kandel ER. Synapse-specific, long-term facilitation of *Aplysia* sensory to motor synapses: a function for local protein synthesis in memory storage. *Cell*. 1997;91:927–938. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80484-5. [PubMed] [Cross Ref]

301. Frey U, Morris RG. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*. 1997;385:533–536. doi: 10.1038/385533a0. [PubMed] [Cross Ref]

302. Lee SH, Lim CS, Park H, Lee JA, Han JH, Kim H, Cheang YH, Lee SH, Lee YS, Ko HG, Jang DH, Kim H, Miniaci MC, Bartsch D, Kim E, Bailey CH, Kandel ER, Kaang BK. Nuclear translocation of CAM-associated protein activates transcription for long-term facilitation in *Aplysia*. *Cell*. 2007;129(4):801–812. doi: 10.1016/j.cell.2007.03.041. [PubMed] [Cross Ref]

303. Casadio A, Martin KC, Giustetto M, Zhu H, Chen M, Bartsch D, Bailey CH, Kandel ER. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell*. 1999;99:221–237. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81653-0. [PubMed] [Cross Ref]
304. Si K, Giustetto M, Etkin A, Hsu R, Janisiewicz AM, Miniaci MC, Kim JH, Zhu H, Kandel ER. A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in *Aplysia*. *Cell*. 2003;115:893–904. doi: 10.1016/S0092-8674(03)01021-3. [PubMed] [Cross Ref]
305. Si K, Choi Y-B, White-Grindley E, Majumdar A, Kandel ER. *Aplysia* CPEB can form prion-like multimers in sensory neurons that contribute to long-term facilitation. *Cell*.
306. Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, Betel D, Puthanveetil SV, et al. (2009) Characterization of small RNAs in *Aplysia* reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB. *Neuron* 63: 803–817.
307. Vicario-Abejón C, Collin C, McKay RD, Segal M (1998) Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons. *J Neurosci* 18: 7256–7271[PubMed]
308. Vo N, Klein M, Varlamova O, Keller D, Yamamoto T, et al. (2005) A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis. *PNAS* 102: 16426–16431doi:10.1073/pnas.0508448102 [PMC free article] [PubMed]
309. Impey S, Davare M, Lesiak A, Fortin D, Ando H, et al. (2010) An activity-induced microRNA controls dendritic spine formation by regulating Rac1-PAK signaling. *Molecular and Cellular Neuroscience* 43: 146–156doi:10.1016/j.mcn.2009.10.005 [PMC free article] [PubMed]
310. Alarcon JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel ER, Barco A. 2004. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: A model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 42: 947–959.

311. McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*. 2002; 12:205–210. [PubMed: 12015238]
312. Schreurs J, Seelig T, Schulman H. β 2-adrenergic receptors on peripheral nerves. *Journal of Neurochemistry*. 1986; 46:294–296. [PubMed: 2999336]
- 313 Williams, CL.; Clayton, EC. Contribution of brainstem structures in modulating memory storage processes. In: Gold, PE.; Greenough, WT., editors. *Memory consolidation: essays in honor of James L McGaugh*. Washington, D.C: American Psychological Association; 2001. p. 141-163.
314. . Introini-Collison IB, Saghafi D, Novack G, McGaugh JL. Memory-enhancing effects of posttraining dipivefrin and epinephrine: involvement of peripheral and central adrenergic receptors. *Brain Research*. 1992; 572:81–86. [PubMed: 1319277]
315. Gold PE. Role of glucose in regulating the brain and cognition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1995; 61:987S–995S. [PubMed: 7900698]
316. Oomura, Y.; Nakano, Y.; Lenard, L.; Nishino, H.; Aou, S. Catecholaminergic and opioid mechanisms in conditioned food intake behavior of the monkey amygdala. In: Woody, CD.; Alkon, DL.; McGaugh, JL., editors. *Cellular mechanisms of conditioning and behavioral plasticity*. New York: Plenum; 1988. p. 109-118.
317. Gold PE, van Buskirk R. Post-training brain norepinephrine concentrations: correlation with retention performance of avoidance training with peripheral epinephrine modulation of memory processing. *Behavioral Biology*. 1978; 23:509–520. [PubMed: 697696]
318. Bianchin M, Mello e Souza T, Medina JH, Izquierdo I. The amygdala is involved in the modulation of long-term memory, but not in working or short-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1999; 71:127–131. [PubMed: 10082635]
319. Ferry B, McGaugh JL. Involvement of basolateral amygdala α 2-adrenoceptors in modulating consolidation of inhibitory avoidance memory. *Learning & Memory*. 2008; 15:238–243. [PubMed: 18391184]

320. Liang KC, Chen L, Huang TE. The role of amygdala norepinephrine in memory formation:

involvement in the memory enhancing effect of peripheral epinephrine. *Chinese Journal of Physiology*. 1995; 38:81–91. [PubMed: 8697902]

321. Roozendaal, B. Norepinephrine and long-term memory function. In: Ordway, GA.; Schwartz, MA.; Frazer, A., editors. *Brain norepinephrine: neurobiology and therapeutics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 236-274.

322. Introini-Collison IB, Arai Y, McGaugh JL. Stria terminalis lesions attenuate the effects of posttraining oxotremorine and atropine on retention. *Psychobiology*. 1989; 17:397–401.

323. Lennartz RC, Hellems KL, Mook ER, Gold PE. Inhibitory avoidance impairments induced by intraamygdala propranolol are reversed by glutamate but not glucose. *Behavioral Neuroscience*. 1996; 110:1033–1039. [PubMed: 8919006]

324. Roozendaal B, Lengvilas R, McGaugh JL, Civelli O, Reinscheid RK. Orphanin FQ-nociceptin interactions with the basolateral amygdala noradrenergic system in memory consolidation. *Learning & Memory*. 2007; 14:29–35. [PubMed: 17202427]

325. Quirarte GL, Galvez R, Roozendaal B, McGaugh JL. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs. *Brain Research*. 1998; 808:134–140. [PubMed: 9767150]

326. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The effects of peripheral vagal nerve stimulation at a memorymodulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdala. *Behavioral Neuroscience*. 2004; 118:79–88. [PubMed: 14979784]

327. Bohus, B. Humoral modulation of memory processes: physiological significance of brain and peripheral mechanisms. In: Delacour, J., editor. *The memory system of the brain*. Vol. 4. New Jersey: World Scientific; 1994. p. 337-364. Advanced series of neuroscience

328. Reul JMHM, de Kloet ER, van Sluys FA, Rijnberk A, Rothuizen J. Binding characteristics of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in dog brain and pituitary. *Endocrinology*. 1990; 127:907–915. [PubMed: 2164924]
329. Datson NA, van der Perk J, de Kloet ER, Vreugdenhil E. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *European Journal of Neuroscience*. 2001; 14:675–689. [PubMed: 11556892] de Boer SF, Koopmans SJ, Slangen JL,
330. Barsegyan A, Mackenzie SM, Kurose BD, McGaugh JL, Roozendaal B. Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107:16655–16660. [PubMed: 20810923]
331. Roozendaal B, Carmi O, McGaugh JL. Adrenocortical suppression blocks the memory-enhancing effects of amphetamine and epinephrine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996a; 93:1429–1433.
332. Roozendaal B, Brunson KL, Holloway BL, McGaugh JL, Baram TZ. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002b; 99:13908–13913. [PubMed: 12361983]
333. Roozendaal B, McGaugh JL. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1996a; 65:1–8. [PubMed: 8673403]
334. Duvarci S, Paré D. Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27:4482–4491. [PubMed: 17442833]
335. Roozendaal B, Williams CL, McGaugh JL. Glucocorticoid receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: involvement of the

basolateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*. 1999a; 11:1317–1323. [PubMed: 10103127]

336. McReynolds JR, Donowho K, Abdi A, McGaugh JL, Roozendaal B, McIntyre CK. Memory-enhancing corticosterone treatment increases amygdala norepinephrine and Arc protein expression in hippocampal synaptic fractions. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2010; 93:312–321. [PubMed: 19932757]

337. Izquierdo I, Graundenz M. Memory facilitation by naloxone is due to release of dopaminergic and adrenergic systems from tonic inhibition. *Psychopharmacology (Berlin)*. 1980; 67:265–268. [PubMed: 6247739]

338. Hatfield T, Spanis C, McGaugh JL. Response of amygdalar norepinephrine to footshock and GABAergic drugs using *in vivo* microdialysis and HPLC. *Brain Research*. 1999; 835:340–345. [PubMed: 10415392]

339. Bianchin M, Mello e Souza T, Medina JH, Izquierdo I. The amygdala is involved in the modulation of long-term memory, but not in working or short-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1999; 71:127–131. [PubMed: 10082635]

340. McGaugh JL, Introini-Collison IB, Nagahara AH, Cahill L, Brioni JD, Castellano C. Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1990; 14:425–431. [PubMed: 1981091]

341. Introini-Collison IB, Castellano C, McGaugh JL. Interaction of GABAergic and β -noradrenergic drugs in the regulation of memory storage. *Behavioral and Neural Biology*. 1994; 61:150–155. [PubMed: 8204080]

342. Perry DC, et al. Measuring nicotinic receptors with characteristics of $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 2$ and $\alpha 3\beta 4$ subtypes in rat tissues by autoradiography. *J Neurochem* 2002;82(3):468–481. [PubMed: 12153472]

343. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16(6): 710–715. [PubMed: 17011181]

344. Introini IB, Baratti CM. The impairment of retention induced by beta-endorphin in mice may be mediated by reduction of central cholinergic activity. *Behavioral and Neural Biology*. 1984; 41:152–163. [PubMed: 6148931]
345. Introini-Collison IB, Baratti CM. Memory-modulatory effects of centrally acting noradrenergic drugs: possible involvement of brain cholinergic mechanisms. *Behavioral and Neural Biology*. 1992; 57:248–255. [PubMed: 13197067]
346. Dalmaz C, Introini-Collison IB, McGaugh JL. Noradrenergic and cholinergic interactions in the amygdala and the modulation of memory storage. *Behavioral Brain Research*. 1993; 58:167–174.
347. LaLumiere RT, Nguyen L, McGaugh JL. Posttraining intra-basolateral amygdala infusions of dopamine modulate consolidation of inhibitory avoidance memory: involvement of noradrenergic and cholinergic systems. *European Journal of Neuroscience*. 2004; 20:2804–2810. [PubMed: 15548223]
348. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*. 1984;307:462–465. doi: 10.1038/307462a0. [PubMed] [Cross Ref]
349. Shi SH, Hayashi Y, Petralia RS, Zaman SH, Wenthold RJ, Svoboda K, Malinow R. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science*. 1999;284:1811–1816. doi: 10.1126/science.284.5421.1811. [PubMed] [Cross Ref]
350. Walker DL, Ressler KJ, Lu KT, Davis M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *Journal of Neuroscience*. 2002; 22:2343–2352. [PubMed: 11896173]
351. Sindreu CB, Scheiner ZS, Storm DR. Ca²⁺-stimulated adenylyl cyclases regulate ERK-dependent activation of MSK1 during fear conditioning. *Neuron* 2007;53(1):79–89. [PubMed: 17196532]

352. Campolongo P, Roozendaal B, Trezza V, Hauer D, Schelling G, McGaugh JL, Cuomo V. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106:4888–4893. [PubMed: 19255436]
353. Floresco S. Spatial learning in animals. In: Stolerman I, ed. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010:1259–1262. doi:10.1007/978-3-540-68706-1_354
354. Iglói K, Doeller CF, Berthoz A, Rondi-Reig L, Burgess N. Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:14466–14471. doi:10.1073/pnas.1004243107
355. Burgess N, Maguire EA, O’Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002;35:625–641. doi:10.1016/S08966273(02)00830-9
356. Morris RG, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297 (5868):681–683. [PubMed: 7088155]
357. Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain’s spatial representation system. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:69–89. doi:10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723
358. Robertson RG, Rolls ET, Georges-François P, Panzeri S. Head direction cells in the primate pre-subiculum. *Hippocampus*. 1999;9:206–219. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:3<206::AID-HIPO2>3.0.CO;2-H
359. Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, et al. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*. 2003;425:184–188. doi:10.1038/nature01964
370. Borovok N, Nesher E, Levin Y, Reichenstein M, Pinhasov A, Michaelievski I Dynamics of hippocampal protein expression during long-term spatial memory formation. *Mol Cell Proteomics*. 2015 Nov 23. pii: mcp.M115.051318. [Epub ahead of print]

371. Kristin E. B. Webling, Johan Runesson, Tamas Bartfai and Ülo Langel Galanin receptors and ligands published 07,12,2012;doi 10.3389/fendo2012.0014 *Frontiers in endocrinology*
372. Lang, R., Gundlach, A. L., and Kofler, B. (2007). The galanin peptide family: Receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol. Ther.* 115, 177–207
373. Schmidt WE, et al. (1991) Isolation and primary structure of pituitary humangalanin, a 30-residue nonamidated neuropeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 88(24): 11435–11439.
374. Melander T, Staines WA, Rokaeus A. Galanin-like immunoreactivity in hippocampal afferents in the rat, with special reference to cholinergic and noradrenergic inputs. *Neuroscience* 1986;19(1):223–240. [PubMed: 2431348]
375. Karelson E, Langel Ü. Galaninergic signaling and adenylate cyclase. *Neuropeptides* 1998;32:197–210.[PubMed: 10189053]
376. Corness, J., Shi, T. J., Xu, Z. Q., Brulet, P., and Hökfelt, T. (1996). Influence of leukemia inhibitory factor on galanin/GMAP and neuropeptide Y expression in mouse primary sensory neurons after axotomy. *Exp. Brain Res.* 112, 79–88.
377. Zhang, X., Nicholas, A. P., and Hökfelt, T. (1993a). Ultrastructural studies on peptides in the dorsal horn of the spinal cord-I. Co-existence of galanin with other peptides in primary afferents in normal rats. *Neuroscience* 57, 365–384. Zhang, X., Verge, V. M., WiesenfeldHallin, Z., Piehl, F., and Hökfelt, T. (1993b). Expression of neuropeptides and neuropeptide mRNAs in spinal cord after axotomy in the rat, with special reference to motoneurons and galanin. *Exp. Brain Res.* 93, 450–461.
378. Chan-Palay, V. (1988a). Galanin hyperinnervates surviving neurons of the human basal nucleus of Meynert in dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease: a hypothesis for the role of galanin in accentuating cholinergic dysfunction in dementia. *J. Comp. Neurol.* 273, 543–557.

379. Bauer, J. W., Lang, R., Jakab, M., and Kofler, B. (2010). "Galanin family of peptides in skin function" in *Experientia Supplementum*, ed. T. Hökfelt (Basel: Springer),
380. Burazin TC, Larm JA, Ryan MC, Gundlach AL. Galanin-R1 and -R2 receptor mRNA expression during the development of rat brain suggests differential subtype involvement in synaptic transmission and plasticity. *Eur J Neurosci* 2000;12(8):2901–2917. [PubMed: 10971633]
381. Branchek T, Smith KE, Gerald C, Walker MW. Galanin receptor subtypes. *Trends Pharmacol. Sci* 2000;21:109–117. [PubMed: 10689365]
382. Zachariou V, Georgescu D, Kansal L, Merriam P, Picciotto MR. Galanin receptor 1 gene expression is regulated by cyclic AMP through a CREB-dependent mechanism. *J Neurochem* 2001;76(1):191–200. [PubMed: 11145992]
383. M. Hökfelt Erwan Le Maître Swapnali Shantaram Barde, Miklos Palkovits, Rochellys Diaz-Heijtz, and Tomas G. Distinct features of neurotransmitter systems in the human brain with focus on the galanin system in locus coeruleus and dorsal raphe *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 5; 110(6): E536–E545. Published online 2013 Jan 22. doi:
384. Habert-Ortoli, E., Amiranoff, B., Loquet, I., Laburthe, M., and Mayaux, J. F. (1994). Molecular cloning of a functional human galanin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 9780–9783. Hao, J. X., Shi, T. J., Xu, I. S., Kaupilla, T., Xu, X. J., Hökfelt, T., et al.
385. Habert-Ortoli, E., Amiranoff, B., Loquet, I., Laburthe, M., and Mayaux, J. F. (1994). Molecular cloning of a functional human galanin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 9780–9783. Hao, J. X., Shi, T. J., Xu, I. S., Kaupilla, T., Xu, X. J., Hökfelt, T., et al.
386. Kolakowskim, L. F. Jr., O'Neill, G. P., Howardm, A. D., Broussard, S. R., Sullivan, K. A., Feighner, S. D., et al. (1998). Molecular characterization and expression of cloned human galanin receptors GALR2 and GALR3. *J. Neurochem.* 71,2239–2251.

387. McDonald MP, Gleason TC, Robinson JK, Crawley JN. Galanin inhibits performance on rodent memory tasks. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998;863:305–322. [PubMed: 9928180]
388. Abel T, Kandel E. Positive and negative regulatory mechanisms that mediate long-term memory storage. *Brain Research Brain Research Review* 1998;26:360–378.
399. Badie-Mahdavi, H.; Lu, X.; Behrens, MM.; Tallent, M.; Bartfai, T. Society for Neuroscience Annual Meeting, poster #255.15. New Orleans, LA: 2003. GALR1 or GALR2 activation attenuates the level of LTP in dorsal CA1 region of hippocampus: Possible involvement of CREB-P.
400. Badie-Mahdavi H, Lu X, Behrens MM, Bartfai T. Role of galanin receptor 1 and galanin receptor 2 activation in synaptic plasticity associated with 3',5'-cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation in the dentate gyrus: studies with a galanin receptor 2 agonist and galanin receptor knockout mice. *Neuroscience* 2005;133(2):591–604. [PubMed: 15885916]
401. Coumis U, Davies CH. The effects of galanin on long-term synaptic plasticity in the CA1 area of rodent hippocampus. *Neuroscience* 2002;112(1):173–182. [PubMed: 12044482]
402. Bronzino JD, Blaise JH, Morgane PJ. The paired-pulse index: a measure of hippocampal dentate granule cell modulation. *Ann Biomed Eng* 1997 Sep-Oct;25(5):870–873. [PubMed: 9300111]
403. Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986;319:774–776. [PubMed: 2869411]
404. Staubli U, Rogers G, Lynch G. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1994;91:777–781. [PubMed: 8290599]
- Lynch M. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 2004;84:87–136. [PubMed: 14715912]
405. Counts SE, Chen EY, Che S, Ikonovic MD, Wu J, Ginsberg SD, Dekosky ST, Mufson EJ. Galanin fiber hypertrophy within the cholinergic nucleus basalis during the progression of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord* 2006;21:205–214. [PubMed: 16410678]

406. Steiner RA, Hohmann JG, Holmes A, Wrenn CC, Cadd G, Jureus A, Clifton DK, Luo M, Gutshall M, Ma SY, et al. Galanin transgenic mice display cognitive and neurochemical deficits characteristic of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98:4184–4189. [PubMed: 11259657]
407. Hökfelt T, Millhorn D, Seroogy K, Tsuruo Y, Ceccatelli S, Lindh B, Meister B, Melander T, Schalling M, Bartfai T, et al. Coexistence of peptides with classical neurotransmitters. *Experientia* 1987;43:768–780. [PubMed: 2885215]
408. Counts SW, Perez SE, Kahl U, Bartfai T, Bowser RP, Deecher DC, Mash DC, Crawley JN, Mufson EJ. Galanin: neurobiologic mechanisms and therapeutic potential for Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2001;7:445–470. [PubMed: 11830760]
409. Van Hooymissen J, Holmes P, Zellner A, Poudevigne A, Dishman R. Effects of beta-adrenoreceptor blockade during chronic exercise on contextual fear conditioning and mRNA for galanin and brain-derived neurotrophic factor. *Behav Neurosci* 2004;118:1378–90. [PubMed: 15598146]
410. Mazarati A, Hohmann J, Bacon A, Liu H, Sankar R, Steiner R, et al. Modulation of hippocampal excitability and seizures by galanin. *J Neurosci* 2000;20:6276. [PubMed: 10934278]
411. Howlett R, Kirkton S, Gonzalez N, Wagner H, Britton S, Koch L, et al. Peripheral oxygen transport and utilization in rats following continued selective breeding for endurance running capacity. *J Appl Physiol* 2009;106:1819. [PubMed: 18420720]
412. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003;14:125–130.
413. Duscha BD, Slentz CA, Johnson JL, et al. Effects of exercise training amount and intensity on peak oxygen consumption in middle-age men and women at risk for cardiovascular disease. *Chest*. 2005;128:2788–2793. doi:10.1378/chest.128.4.2788
414. Radak, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucsok, J., Sasvari, M., Nyakas, C., and Goto, S. (2001). Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem. Int.* 38, 17–23. doi: 10.1016/S01970186(00)00063-2
415. Radak, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucsok, J., Sasvari, M., Nyakas, C., and Goto, S. (2001). Regular exercise improves cognitive function and decreases

- oxidative damage in rat brain. *Neurochem. Int.* **38**, 17–23. doi: 10.1016/S01970186(00)00063-2
416. Mattson, M.P., W. Duan & Z. Guo. 2003. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms. *J. Neurochem.* **84**: 417–431.
417. Ivy, A.S., F.G. Rodriguez, C. Garcia, *et al.* 2003. Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **75**: 81–88.
418. Farmer, J., X. Zhao, H. van Praag, *et al.* 2004. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* **124**: 71–79.
419. Creer, D.J., C. Romberg, L.M. Saksida, *et al.* 2010. Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**: 2367–2372.
420. Erickson, K.I., M.W. Voss, R.S. Prakash, *et al.* 2011. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**: 3017–3022.
421. Lin, T.W., S.J. Chen, T.Y. Huang, *et al.* 2011. Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. *Neurobiol. Learn. Mem.* **97**: 140–147.
422. Cheng, A., S. Wang, J. Cai, *et al.* 2003. Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev. Biol.* **258**: 319–333.
423. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol.* 2001; 64:51–68. [PubMed: 11250062]
424. Schratt, G.M., E.A. Nigh, W.G. Chen, *et al.* 2004. BDNF regulates the translation of a select group of mRNAs by a mammalian target of rapamycin-phosphatidylinositol 3kinase-dependent pathway during neuronal development. *J. Neurosci.* **24**: 7366–7377.
425. Pang, P.T., H.K. Teng, E. Zaitsev, *et al.* 2004. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* **306**: 487–491.
426. Sartori, C.R., A.S. Vieira, E.M. Ferrari, *et al.* 2011. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience* **180**: 9– 18.

427. Griesbach, G.S., D.A. Hovda & F. Gomez-Pinilla. 2009. Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. *Brain Res.* **1288**: 105–115.
428. Stranahan, A. M., E.D. Norman, K. Lee, *et al.* 2008a. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus* **18**: 1085–1088.
429. Burkhalter, J., H. Fiumelli, I. Allaman, *et al.* 2003. Brain-derived neurotrophic factor stimulates energy metabolism in developing cortical neurons. *J. Neurosci.* **23**: 8212–8220.
430. Farmer, J., X. Zhao, H. van Praag, *et al.* 2004. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* **124**: 71–79.
431. Berchtold, N.C., G. Chinn, M. Chou, *et al.* 2005. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* **133**: 853–861.
432. McDonald MP, Gleason TC, Robinson JK, Crawley JN. Galanin inhibits performance on rodent memory tasks. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998;863:305–322. [PubMed: 9928180]
433. Mazarati AM, Hohmann JG, Bacon A, Liu H, Sankar R, Steiner RA, Wynick D, Wasterlain CG. Modulation of hippocampal excitability and seizures by galanin. *J Neurosci* 2000;20(16):6276–6281.
434. Wrenn CC, Crawley JN. Pharmacological evidence supporting a role for galanin in cognition and affect. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2001;25:283–299.
435. McDonald MP, Gleason TC, Robinson JK, Crawley JN. Galanin inhibits performance on rodent memory tasks. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998;863:305–322. [PubMed: 9928180]

ÖZGEÇMİŞ

09.05.1984 Eskişehir doğumluyum. 2002 yılı Bursa Anadolu Lisesi, 2007 yılında da Ege Üniversitesi Diş Hekimliği fakültesinden mezun oldum. Yüksek lisansımı Ege Üniversitesi Diş Hekimliği fakültesinde tamamladıktan sonra Alaşehir Devlet Hastanesinde 3 yıl süre ile görev yaptıktan sonra Sarıgöl Devlet Hastanesine atandım. 2013 de Düzce Ağız ve Diş Sağlığına atandıktan sonra Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinde Fizyoloji Anabilim dalında doktora eğitimine başladım. Halen devam görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

