

Zengin Çevrenin Beyin Fonksiyonlarındaki Rolü

*Arş. Gör. Dr. Kübra AKILLIOĞLU**

*Doktora Öğr. Sayad KOCAHAN**

*Doç. Dr. Emine BABAR MELİK**

*Doç. Dr. Enver MELİK**

Çevresi ile sürekli etkileşim halinde bulunan insanın, yaşamın erken dönemlerinde maruz kaldığı bir çok uyarıcı, yaşamı boyunca fizyolojik ve davranışsal gelişimini etkilemektedir¹. Çevre ile etkileşim, yaşam boyunca normal beyin işlevleri için gerekli sinir hücresi ağının kurulmasında anahtar rol oynamaktadır². Ayrıca sosyal ve entelektüel olarak aktif yaşamın, ileri dönemlerde ortaya çıkabilecek mental hastalıklara karşı koruyucu olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmektedir³.

İnsan, kalıtımla gelen özelliklerini içinde bulunduğu çevre ile etkileşerek geliştirmekte ve çevresine sürekli uyum sağlama çabası göstermektedir. İnsanın genetik temeli ile fizik ve sosyal çevresinin etkileşimi sonucunda davranışları ve bilişsel fonksiyonları şekillenir⁴. Merkezi sinir sisteminde fiziksel ve sosyal çevresel faktörler ile gen ekspresyonu arasındaki ilişkinin beyin fizyolojik ve davranış yapısı üzerine etkisi yapılan çalışmalarla gösterilmektedir. Özellikle monozigot ikizlerde genetik ve çevresel faktörlerin hipokampus büyüklüğü üzerine etkileri açıkça gösterilebilmektedir. Hipokampus'un % 40'ı kalıtsal olarak aktarılmakta fakat % 60'ı çevresel faktörlere bağlı şekillenmektedir. Bu örnekler, çevresel faktörlerin beyin yapısı ve fonksiyonlarının gelişiminde önemini göstermektedir⁵.

İnsanın çevre koşullarını; eğitim, toplumun kültürü, arkadaş ortamı ve oyun oluşturmaktadır. Sağlıklı bir aile ortamı, aile ve daha sonra öğretmen tarafından verilen eğitim, oyun ortamı, arkadaş, toplumun kültürü, duygusal, bilişsel ve fiziksel olarak sağlıklı bireylerin yetişmesi için gereklidir. Yeni doğan

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Bilim Dalı, ADANA

bir bebeğin toplumda işlevsel bir birey haline gelebilmesi için çevresi ve kendisi hakkında bazı bilgileri kazanması gerekir. Tüm yetilerin kazanılması, oyun ve onun bir aracı olan oyuncaklarla başlar. Bu durumda oyun, çocuğun kendini anlatabilmesi, yeteneklerini anlayabilmesi, dil, akıl, sosyal, duygusal ve motor becerilerini geliştirebilmesinde, önemli bir olay olarak tanımlanabilir. Montaigne'e göre oyun, çocukların en gerçek uğraşdır ve bizim işe gitmemiz gibi onlar oyuna gider⁶.

Zengin çevrenin bir bileşeni olan oyun, çocuğun duygusal olarak daha sağlıklı olması yanında, çevreyi araştıran, merak eden, bilgileri çabuk entegre eden ve bilgiyi gerektiği zaman, gerektiği yerde kullanan bir birey haline gelmesinde önemli bir parçayı oluşturur. Araştırmacılar, hayvanlardaki oyun faaliyetlerini model olarak kullanıp, fiziksel zengin çevrenin çocuk gelişiminde, özellikle beyinde yapısal ve fonksiyonel ne gibi değişiklikler yaptığını araştırma çabasına girmişlerdir⁷.

Bilim adamları, 1960'lardan önce beynin yalnızca genetik kontrol altında ve değişmez bir yapı olduğunu düşünmüşlerdir⁸. Diğer taraftan, çevresel deneyimlere göre beyinde ölçülebilen değişikliklerin olup olmayacağı sorusu da araştırmacıların merak konusu olmuştur.

Aslında beynin değişmez bir yapı olmadığı ve bir takım değişikliklerin olabileceği fikri, 1800'lü yıllarda bazı araştırmacılar tarafında ortaya konulmuştur. Spurzheim 1815'de egzersiz ile vücuttaki organ hacimlerinde artış olabileceğini ve kaslar gibi beyinde de egzersiz ile kan akımının artması sonucu hacim artışı olabileceğini ileri sürmüştür⁹. Charles Darwin 1874'te, evcil tavşanlar ile yabani tavşanları karşılaştırdığında evcil tavşanların beyin hacimlerinin azaldığından söz etmiştir. Bunun sebebi olarak ise; evcil tavşanların zihinlerini, duygularını ve iç güdülerini vahşi tavşanlar kadar kullanamamalarını göstermiştir¹⁰.

1964 yılında Bennett, 1965 yılında Hubel, laboratuvarlarında deneysel olarak, beynin, morfolojik, fizyolojik ve kimyasal olarak değişebileceği yönünde ilk araştırmaları yapmışlardır^{11,12}.

Nörobilim araştırmalarında, ilk kez, Hebb çevresel değişimi tanımlamış ve

normal kafeslerde yetişen sıçanlar ile serbest olarak odada dolaşan sıçanları karşılaştırmıştır¹³. Daha sonra Rosenzweig ve ark. öğrenme deneylerinde çevresel zenginliği kullanmışlardır¹⁴. Bu çalışmalarda ve daha sonra bir çok çalışmada zengin çevrenin beyin üzerine etkileri incelenmiştir.

Zengin Çevrenin Tanımı :

Zengin çevre, yeni uyaranlar, fiziksel ve araştırmacı aktiviteler ve sosyal etkileşimler gibi bir çok yararlı bileşenin bir arada bulunması şeklinde tanımlanabilir¹⁵. Çevrenin özellikle fiziksel ve sosyal olmak üzere iki bileşeni olduğu kabul edilmektedir. Çevrenin sosyal bileşeni içerisinde aile ortamı, arkadaş, eğitim, içinde yaşanan toplumun kültürü gibi faktörler bulunmaktadır. Çevrenin fiziksel bileşenini ise, nesnel olarak eşyalar oluşturmaktadır.

Fiziksel olarak zengin çevre, özellikle çocuk için oyuncakları ve serbestçe oyun oynayabilecekleri ortam olarak tanımlanabilir. Çocuk için her şey oyundur ve gördüğü her malzemeyi kendi oyun kurgusu içinde oyuncak haline getirebilir. Uyarandan zengin bir çevre oluşturulması çocuğun oyun ortamının oluşturulması açısından önemlidir. Yani çocuğun rahatlıkla dokunabileceği, tutabileceği, hareket ettirebileceği, gerekirse yeniden şekillendirebileceği her nesne onun için oyuncaktır ve etrafındaki bütün bu nesnelere ile çocuk, rahatlıkla oyun kurabilir.

Deney hayvanları için zenginlik, kafes ortamının değiştirilmesi ile, olumlu yönde doğal davranışların çeşitlenmesi ve sıklığının artması, anormal davranışların görülmesinin azalması, çevrenin yararlarının en üst seviyede olması ve zorluklarla baş edebilme yetisinin artması şeklinde tanımlanmıştır¹⁶.

Zengin çevrenin beyin ve davranışlar üzerine bir çok etkileri olduğunun bilinmesine karşın zengin çevrenin oluşturulmasında farklı bileşenlerin etkileri tartışılmaktadır. Sıçanlarda yalnızca fiziksel zengin çevreye maruz kalma yada sadece gruplar halinde standart kafeslerde yaşama sınırlı beyin değişikliklerine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda uyaranlara karşı davranışsal cevaplar sosyal çevre veya fiziksel çevre koşullarında farklılık göstermektedir. Sosyal

zenginlik farelerde araştırmacı davranışta sınırlı etkiye neden olurken, fiziksel zenginlik farelerde araştırmacı davranışta azalmaya veya artmaya neden olmaktadır¹⁷. Pietropaolo ve ark. davranışlarda ortaya çıkan bu farklılığın, zengin çevrenin fiziksel ve sosyal bileşenlerinin çeşitli kombinasyonlarından, zengin evre ile farklı yaşlarda temastan, zengin evre ile temas süresinden ve test için kullanılan düzeneklerde yeniliğe karşı uyumdan kaynaklandığını düşünmektedirler. Pietropaolo ve ark. sosyal ve fiziksel olarak zengin çevrede yetişen farelerin sadece sosyal yada sadece fiziksel zengin çevreye maruz kalan farelere göre bilinmeyen çevreyi araştırmada farklı stratejileri kullanabildiklerini düşünmektedirler. Ayrıca bu çalışmada adolesan dönemde maruz kalınan zengin çevrenin uzun süreli agresif davranışlar üzerine de etkili olduğunu ve sadece fiziksel zenginliğe maruz kalma ile agresif davranışlarda azalma olduğunu saptamıřlardır¹⁷.

Sosyal evre etkilerinin incelendiği sosyal izolasyon modellerinde beyin değişiklikleri ve davranışsal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Sosyal izolasyon modellerinde yapılan çalışmalarda şizofreni benzeri davranışlar olduğu görölmektedir¹⁴.

Fiziksel çevrenin bileşenlerinin farklı etkilerinden de söz edilmektedir. Örneğin, nesnel zengin evre ile yeni sinaps yapımında artış bir çok çalışmada gösterilirken sadece egzersizin yeni sinaps yapımına neden olduğu gösterilmemiřtir¹⁴. Black ve ark. egzersiz yapan ve egzersiz yapmayan gruplar arasında, purkinje hücre sinapslarında, sayı ve büyüklüklerinde artış göstermemiřlerdir¹⁸. Beyinde oluşan değişiklikler fiziksel ve sosyal uyarıların birbiri ile etkileşimi sonucunda anlam kazanmaktadır. Özetle, zengin evre genel olarak nesnel ve sosyal uyarıların kompleks bir kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır¹⁷. Bu derlemede, zengin evre bileşenlerinden, fiziksel zengin çevrenin beyin gelişimi ve olgunlaşması üzerine etkileri incelenmiştir.

Zengin evrenin Beyin Gelişiminde Rolü:

Zengin çevrenin, doğumdan sonra sinir hücresi işlevleri üzerine yararlı etkileri görölmektedir ve bu etkiler genellikle iki şekilde gerçekleşmektedir. İlk

olarak, zengin çevre, yeni sinir hücresi oluşumuna (nörogeneze) neden olur¹⁹. Farelerde yapılan çalışmalarda zengin çevredeki deneklerde, standart çevreye göre hipokampusta dentat girusta sinir hücresi oluşumu ve çoğalması daha fazla görülmektedir²⁰. İkinci olarak ise zengin çevre, beynin çeşitli bölgelerinde nörotrofik faktörlerin artmasını sağlayarak, sinir hücresi koruyucusu olarak etki göstermektedir. Ayrıca zengin çevre, sinaptik yapısal değişiklikler ile öğrenme ve belleği artırabilir³.

Deneyisel olarak inme oluşturulan hipertansif sıçanlarda, zengin çevreye 5 hafta süresince maruz kalma sonucunda beyinde subventriküler bölgede sinir hücresi oluşumu ve sinir kök hücre öncülerinde artış görülmüştür²¹.

Zengin çevrede yapılan egzersiz, yetişkin hayvanların hipokampusunda sinir hücresi oluşumunu sağladığı bilinmektedir. Bu olayda sinir hücresi oluşumunda artma egzersizin tetiklediği insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)'nin artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir²². IGF-I antiserumunun uygulanması ile hücre çoğalmasını önlediği gösterilmiştir²³.

Zengin çevre ve karmaşık sosyal uyarılar, sinir hücre plastisitesini ve uzaysal öğrenme performansını artırmaktadırlar. Rosenzweig ve ark. ilk olarak zengin çevre maruz kalma ile standart veya fakir çevre maruz kalma sonucunda sıçanda makroskopik olarak toplam beyin ağırlığında ve mikroskopik olarak sinaptik yapı ve fonksiyonlarda değişikliklere ile birlikte davranış değişiklikleri gösterilmiştir¹⁴.

Turner ve ark. zengin çevrede yaşayan farelerde striatum ve motor kortekste dendritik dikenlerde artış göstermişler ve zengin çevrenin stereotipik davranışların gelişimine karşı koruyucu olduğunu ileri sürmüşlerdir²⁴.

Zengin çevre, kemirgenlerde deneyime bağlı plastisitenin araştırıldığı deneysel bir modeldir^{25,26}. Bu deneysel modelde memeli beyinde yeni sinir hücresi yapımı, artmış dendritik dallanma, sinaptik etkileşim, nörotransmitter salınımı ve erken gen ekspresyonunda artma gibi çok geniş morfolojik değişiklikler gösterilebilmektedir. Bir çok çalışmada zengin çevrenin neokorteks ve hipokampus gibi öğrenme ve belleği de kapsayan beyin bölgelerinde pozitif etkileri gösterilmektedir. Örneğin, zengin çevrede yaşayan

hayvanlarda hipokampal uzun süreli potansiyasyon (LTP) artışı, morris su havuzu testinde hipokampusu bağılı öğrenme ve bellek performansında artış ortaya çıkmaktadır²⁶. Yetişkin sıçanda çeşitli yöntemlerle yeni sinir hücresi topluluklarının görülmesi ile yeni sinir hücresi oluşumu gösterilebilmektedir. Egzersiz ile, farelerde yeni sinir hücrelerini oluştuğu, LTP'nin arttığı ve öğrenmenin ilerlediği görülmektedir¹⁵.

Genç farelerde, hipokampusta dentat girusta sinir hücresi oluşumu zengin çevrenin etkisi ile daha kolay olmaktadır. Dentat girusta sinir hücresi sayısında artış, yeni şekillenen granül hücrelerinin yaşam sürelerinin artması sonucunda görülmektedir¹⁹.

Zengin çevrede yaşayan hayvanlar, dönen çarkta koşma, tünellerde koşup saklanma, merdivenden tırmanma ve sosyal olarak arkadaşlarının olması gibi bir çok aktiviteye sahiptirler. Bu aktiviteler hipokampus, beyin korteksi, hipotalamus, serebellum görsel ve motor alanlar gibi beyin bölgelerinde sinir hücrelerinin aktifleşmesine neden olmaktadır. Diğer yandan, fakir ortamda bulunan farelerde hareketin az olması nedeni ile beyin aktivasyonunun azaldığı görülmektedir. Nörokimyasal uyarılma sonucu sinir hücrelerinin aktivasyonu, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile bölgesel kan akımında artış ile gösterilmektedir²⁵.

Iso ve ark., zengin çevrede yetişmeye bağılı olarak uyarılmada, kan akımında ve yeni sinir hücresi oluşumunda artış olduğunu, bu nedenle zengin çevrede yetişen farelerde hipokampus ve singulat kortekste yeni sinir hücresi oluşumunun arttığını ileri sürmektedirler²⁵.

Zengin çevrede hipokampusta programlanmış hücre ölümünde % 40 azalma görülmektedir. Egzersiz ile serebellar ve motor kortekste yeni damar yapımı, ayrıca, kolinerjik ve serotonerjik sistem etkinliğinde artış görülmektedir¹⁴. Ayrıca, zengin çevre koşullarında yetişen hayvanlarda beyin ağırlıklarında ve asetilkolinesteraz aktivitesinde de artış saptanmıştır²⁵.

İlk çalışmalarda daha çok zengin çevrenin, beyin korteksi anatomisi ve kimyası üzerinde yaptığı değişiklikler ve ayrıca öğrenme, bellek üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda yalnızca genç hayvanların beyni

üzerinde araştırmalar yapılırken daha sonraki zamanlarda orta yaştaki sıçanların beyinde de zengin çevrenin olumlu etkileri gösterilmiştir. Genç sıçanlarda görüldüğü gibi yaşlı sıçanlarda da beyin korteksi kalınlığında artış görülmüřtür⁸.

Fizik zengin çevrenin beyinde oluşturduğu önemli değişiklikler, çevreye maruz kalmanın süresi ve deneklerin yaşına bağlıdır. Örneğin adolesan dönemde 4 gün süre ile zengin çevreye maruz kalma beyinde yapısal değişikliklere neden olurken yetişkin dönemde bu değişiklikler görülmemektedir. Sıçan ve fare türlerinde doğumdan sonra 28-42. günler arasındaki adolesan dönemde canlı çevresel uyarılara karşı aşırı duyarlı bir dönemdir¹⁷.

Katz ve Davies, sıçanlarda gelişim döneminde fizik çevre değişikliklerinin etkilerini incelemişlerdir. Hayvanların 2 grubunu 2 ay süre ile zengin ya da fakir ortamda yetiştirmişlerdir. Diğer 2 grup sıçanı ise 1'er ay zengin ya da fakir ortamda yetiştirdikten sonra 1'er ay süre ile zengin ortamda yetiştirilen sıçanları fakir ortama, fakir ortamda yetiştirilen sıçanları ise zengin ortama almışlardır. Bu çalışmada, zengin çevrede yetişen sıçanların beyinlerini daha ağır, serebral boylarını daha uzun ve kortikal kalınlıklarını daha fazla bulmuşlardır. Erken yada geç dönemde 1 ay zengin çevreye maruz kalan sıçanların sonuçları ile 2 ay boyunca zengin çevrede yetişen sıçanların sonuçları birbiri ile uyumlu bulunmuştur. Sonuçta zengin fizik çevrenin beyin gelişimi için çok önemli olduğunu ve bir kez zengin çevreyle tecrübe sonucunda tekrar yoksullaştırma ile beyin gelişiminin değiştirilemeyeceğini ileri sürmüşlerdir²⁵.

Özetle, çevrenin beyin gelişimi üzerinde yapısal etkileri üzerinde çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Günümüze kadar özellikle sinir hücrelerinin büyüklüğü, dendritlerin uzunluğu, sayısı, dendritik dikenlerin sayısı ve tipleri, sinaptik yoğunluk, kapiller çapları ve glial hücre ve tipleri gibi yapısal değişiklikler araştırılmıştır. Zengin çevrenin sinir hücresinde artış, sinir hücresi nükleusunda büyüme, dendrit boyutlarında ve dendritik dikenlerde artma, sinaps sayısı ve boyutunda artma, glia sayısında ve kapiller çapında artma,

lezyonlardan sonra dendritik sayıda artma gibi yapısal değişikliklerde olumlu yönde etki yaptığı saptanmıştır^{8,27}.

Zengin Çevrenin Beyinde Nörokimyasal Etkileri :

Zengin çevrenin beyin yapı ve fonksiyonları üzerine olumlu bir çok etkileri gösterilmiştir²⁸. Fakat moleküler düzeydeki değişiklikler henüz tam olarak bilinmemektedir.

a) Zengin Çevrenin Büyüme Faktörleri Üzerine Etkisi:

Yapılan çalışmalarda çevresel etkilerin, sinir hücresi büyüme faktörü (NGF)'nin proteinlerinde değişiklik yaptığı ve zengin çevreyi takiben nörotrofin-3 (NT-3), beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF) ve NGF'nin hipokampal mRNA'larının arttığı gösterilmektedir. Nörotrofin düzeylerindeki bu artışlar uzaysal öğrenme ve araştırmacı davranışların artmasıyla ilişkilidir. Hipokampus'ta fazla miktarda gösterilen NGF ailesinin bu üç büyüme faktörü NGF, BDNF ve NT-3, öğrenme ve bellek ile ilişkili sinir hücresi plastisitesine neden olmaktadır²⁷.

NGF, sinir hücresi yaşamının düzenlenmesinde, gelişim sırasında sinir hücresi farklılaşmasında, sinir hücresi fonksiyonlarında ve yetişkinde uygun plastisitenin sağlanmasında rol oynar²⁷. Bir çok çalışmada, NGF' nin sinirsel bağlantıların yeniden şekillenmesinde ve bazal ön beyin çekirdeklerinin kolinerjik sinir hücrelerinin şekillenmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir^{29,30}. Hipokampustan yapılan kesilerde NGF, glutamaterjik sinapsların presinaptik bileşenlerini kuvvetlendirdiği görülmüştür. BDNF ve NT-3 hipokampal glutamat reseptörlerinin presinaptik ve postsinaptik bileşenlerini etkilemekte ve zengin çevreye maruz kalma ile kortikal ve hipokampal NT-3 mRNA'sının ekspresyonu artmaktadır²⁷.

Farklı çevresel faktörler, hipokampal NGF ve BDNF'nin protein düzeyleri ve gen ekspresyonunda değişiklikler yapar^{2,31}. Örneğin, kemirgenlerin dönen çarkta koşmaları ile hipokampusta protein ve BDNF mRNA'sının düzeyleri artar. Egzersizin strese karşı cevapta iyileşme ile hayvan depresyon modellerinde ve insanda depresyon tedavisinde yararlı olduğu görülmektedir.

Ayrıca dönen çarkta yapılan egzersizin nörotrofinlerde oluşturduğu değişiklik yanında kemirgenlerde sinir hücreleri ve davranış üzerine de etkileri vardır. Bu etkiler arasında, hipokampusta sinir hücresi sayısında artma, LTP'nin oluşumunda artma, öğrenme ve belleğin geliştirilmesinde, beyin hasarlanmalarını takiben fonksiyonların yeniden toparlanmasında ve ilaç bağımlılığı gibi beyin ödül merkezlerinde kimyasal değişiklikler şeklinde sayılabilir³¹.

b) Zengin Çevrenin Monoaminler Üzerine Etkileri :

Zengin çevrenin yeni sinir hücresi oluşumu, programlanmış hücre ölümü, yeni sinaps oluşumu ve uzaysal öğrenmedeki bilinen etkilerinde moleküler düzeyde monoaminlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmaktadır²⁸.

Noradrenalin ve serotoninin beyin plastistesinin düzenlenmesinde önemli rollerinin olması nedeniyle zengin çevrenin etkilerine aracılık edebileceği düşünülmüştür²⁸. Noradrenalinin, beta adrenerjik reseptörler ile öğrenme ve belleği artırdığı, gözde dominant plastisite ile sinaptik plastisitede rol oynadığı gösterilmiştir^{32,33}. Zengin çevrede, beyin sapında noradrenalinin arttığı gösterilmiştir³⁴. Naka ve ark. monoaminerjik sinir hücreleri üzerine zengin çevrenin etkisini değerlendirmişler ve 40 gün süre ile zengin çevrede yaşayan farelerde, parieto-tempora-okspital kortekste, serebellum, pons ve medulla oblongatada noradrenalin seviyesinde artış göstermişlerdir²⁸.

Zengin çevrenin serotonin üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Serotonerjik sistemin davranışsal fonksiyonlar üzerine etkileri bilinmesine karşın, serotoninin zengin çevredeki davranış değişikliklerindeki rolü henüz açıklanamamıştır. Zengin çevrenin bazı etkilerini serotonin aracılığı ile 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Çalışmalarda daha çok, zengin çevrede hipokampusta 5-HT_{1A} reseptörlerine bağlanma ve 5-HT_{1A} reseptör mRNA düzeyleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Zengin çevre, serotonin reseptörlerinden 5-HT_{1A} reseptörlerine bağlanmayı ve 5-HT_{1A} reseptör mRNA düzeyini artırmaktadır³⁵. 5-HT_{1A}, doğum sonrası kemirgenlerde 14-28. günlerde anneden ayrılma döneminde artan anksiyete düzeyi sırasında hipokampusta baskılanmaktadır³⁶. 5-HT_{1A}'nın beyin plastisitesinde rol

oynadığı düşünölmektedir. 5-HT_{1A} agonistlerinin zengin çevre etkilerini taklit ettiği, 5-HT_{1A} agonistleri ile dentat girusta sinir hücre çoğalması ve dendritik dikenlerde büyümenin olduğu görölmektedir³⁵.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sıçanlara, süttten kesilmeden önce serotonerjik nörotoksin 5,7-DHT enjeksiyonu uygulanması ile yetişkin dönemde uzaysal öğrenme ve nörogenez üzerine etkileri değeriendirilmiştir. Serotonin uzaklaştırılması sonucunda standart çevre ile karşılaştırıldığında zengin çevrede uzaysal öğrenme performansında ve sinir hücresi oluşumunda azalmaya neden olmuştur. Serotonerjik sistem merkezi sinir sisteminin, plastisitesi ve gelişiminde önemlidir ve bilişsel ve bilişsel olmayan fonksiyonlara katılmaktadır. Sonuçta zengin çevrenin etkilerine serotoninin aracılık ettiği düşünölebilir³⁷.

Zengin çevrenin, mezolimbik dopaminerjik işlevlerde değışiklik yaptığı gösterilmiştir³⁸. Zengin çevrede posterior korteks ve hipotalamusta dopamin düzeylerinde artış saptanmıştır³⁴. Hücre dışı dopamin konsantrasyonu, dopamin taşıyıcılar ile düzenlenmektedir. Hücre dışı dopamin, dopamin taşıyıcılar ile presinaptik hücreye taşınırlar. Zengin çevrenin, beynin spesifik bölgelerinde özellikle medial prefrontal kortekste dopamin taşıyıcıları üzerinde etki yaptığı gösterilmiştir. Zengin çevrede, standart çevreye göre medial prefrontal kortekste dopamin geri alım hızının % 30 azaldığı görölmüştür³⁸. Prefrontal kortekse yansıyan dopaminerjik yolaklar bilişsel ve motor davranışlarda önemli rol oynamaktadır. Özellikle prefrontal kortekste dopamin reseptörlerinden D1'in motor davranışlarla ilgili olduğu düşünölmektedir. Zengin çevrede yetişen sıçanlarda D1 reseptörlerinin azaldığı ve buna bağlı olarak lokomotor aktivitenin azaldığı gösterilmiştir³⁹.

Segovia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, bilişsel ve emosyonel davranışlarda önemli rolü olan prefrontal kortekste asetil kolin düzeyini, yaşlanma ve zengin çevre ilişkisini incelemişlerdir. Sıçanlarda, yaşlanma ile prefrontal kortekste, bazal asetilkolin düzeyinin azaldığı, fakat zengin çevre koşullarında bazal asetil kolin düzeyinin değışmediği, akut streste ise 6, 15 ve 24 aylık sıçanlarda asetilkolin düzeyinde artış olduğu zengin çevrede ise akut

stres ile asetilkolin düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür. Yaşlanma ile prefrontal kortekste bazal asetilkolin düzeyinde azalma olmasını, stres ile baş edebilme yeteneğinin azalması ile ilişkili olabileceğini, zengin çevrede ise akut stres ile asetil kolin düzeylerinde azalma olmasını da genç sıçanların stres uyarılarına tepkilerinin daha düşük olmasından kaynaklandığını, ayrıca hipokampusta dentat girusta yeni sinir hücresi yapımının genç ve yetişkin sıçanda artmasından dolayı olabileceğini düşünmektedirler⁴⁰.

Zengin çevre, doğum öncesi ve sonrası stres gibi çevresel faktörler, beyin çeşitli bölgelerinde monoaminerjik sinir hücrelerini etkilemektedir. Gebelikte sıçanların strese maruz kalmaları ile yavrularda hipokampus ve beyin çeşitli bölgelerinde serotonin düzeylerinde azalma, yenidoğan döneminde kronik olarak yavruların manipülasyonu, hipokampusta 5-HT₂ reseptörlerinde ve beta-adrenoseptörlere bağlanmada azalmaya neden olmaktadır⁴¹. Ayrıca yetişkin sıçanlarda sosyal stres ile mezokortikal dopamin sisteminde dopamin düzeyinde yükselme, 5-HT taşıyıcılarında azalma gösterilmiştir²⁸.

c) Zengin çevre ve HPA aksı üzerine etkileri:

Stres yanıtın derecesi, sempatik adreno-medüller sistem (SAM) aktivasyonu ve hipotalamik adrenokortikal sistemin (HPA) aktivasyonu ile belirlenir. Tipik olarak HPA aksının aktivitesi serum kortizol ya da kortikosteron düzeyi ile ölçülür. Anksiyete bozukluklarında anormal HPA aks aktivitesinin görülmesi ile bu bozukluklara kortikosteron aracılık ettiği düşünülmektedir⁴². Posttravmatik stres modeli olan kediye maruz kalan sıçanlarda, steroid sentez inhibitörleri ile stres önlenmektedir⁴³. Ayrıca kedi dışısına maruz kalan Balb/c farelerde standart kafeslerde barınanlarda plazma kortikosteron düzeylerinde artış saptanırken, zengin çevre kafeslerinde barınan Balb/c farelerde bu artış görülmemektedir⁴⁴.

Çevresel zenginliğin, glukokortikoid reseptör genlerinin mRNA'larında artışa neden olduğu gösterilmiştir². Fakat stres ile karşılaştığında kortikosteroidlerin aktivasyonunda azalma görülmüştür⁴². Çalışmalarda, çevresel zenginliğin, stres altındaki bağışıklık fonksiyonlarını ve normal duygusal davranışları iyileştirildiği belirtilmiştir²⁵.

d) Zengin çevre ve NMDA reseptörleri:

Zenginleştirilmiş çevrede, artmış yaşamsal tecrübe ile öğrenme ve bellek kapasitesinde artış görülmektedir. Buna paralel olarak zengin çevrede, hipokampusta, uzun süreli belleğin sinaptik modeli olan LTP'de artış olmaktadır⁴⁵. Ayrıca, zengin çevrede, yüksek oranda glutamaterjik sisteme bağlı olarak gerçekleşen, beyinde alternatif ağların kurulması ve kurulan ağların etkili kullanılması ile sonuçlanan sinaptik plastisitede artış gösterilmiştir^{15,46}. Beyinde, duygusal ve bilişsel davranışların (öğrenme ve belleğin) temelinde yer alan sinaptik plastisitede, glutamatin iyonotropik reseptörlerinden NMDA reseptörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir^{15,46,47}. Çalışmalarda zengin çevreye maruz kalma ile beyinde NMDA reseptörlerinde artış saptanmıştır⁴⁶. Ayrıca, NMDA aracılı glutamat iletimi genetik olarak değiştirilmiş (CA1-spesifik NMDA knockout) farelerde, zengin çevreye maruz kalma ile bellekte düzelme olduğu gösterilmiştir¹⁵.

NMDA reseptör alt tiplerinden NR2B'nin, hipokampusta CA1 bölgesinde, büyük LTP'lerin oluşmasına neden olduğu ve öğrenme ve bellekte rolü olduğu bilinmektedir⁴⁸. Yapılan bir çalışmada, genetiği değiştirilmiş, hipokampusta NR2B alt biriminin arttığı NR2B Tg farelerin, zengin çevrede yetiştirilmeleri ile zengin çevrede yetişen fakat genetik olarak değiştirilmeyen fareler arasında öğrenme ve bellek işlevinde önemli fark bulunmuştur. NR2B Tg farelerde öğrenme bellek işlevinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda öğrenme ve bellekte NMDA reseptörleri ile birlikte görev alan AMPA reseptörlerinin alt birimlerinden GluR1'in protein düzeylerinde de artış gösterilmiştir¹⁵.

Anterior singulat girus (ACC), belleğin çeşitli şekilleri ve aşırı duygusal cevapları içeren bilişsel işlevlere katılmaktadır. Travmalara karşı merkezi sinir sistemi cevaplarının düzenlenmesinde görev almaktadır⁴⁹. Bu düzenlemelerin, ACC ve hipokampus gibi bir çok beyin bölgesinde, LTP'nin oluşumunda ve sinaptik plastisitede önemli rol oynayan NMDA reseptörleri ile olduğu düşünülmektedir⁵⁰. Zengin çevrede yaşayan hayvanlarda hipokampusta LTP'de artış ve ön beyinde NMDA reseptörlerinin alt birimlerinden NR2A ve NR2B' de artış saptanmıştır²⁶.

Akut ve kronik egzersizin, hipokampal genlerin ekspresyonunda etkili olduğu ve bir çok genin özellikle glutamaterjik sistemle ilgili olanlarda, artırıcı düzenleme (up-regulasyon) görülürken, GABA sistemi ile ilgili genlerde bastırıcı düzenleme (down-regulasyon) saptanmıştır¹⁴. Zengin çevrede beyinde nörokimyasal olarak; toplam protein miktarında, RNA/DNA oranında, kolinesteraz/asetilkolin oranında, NGF mRNA'sında, siklik AMP'de, kolin asetil transferaz, kortikal poliaminlerde, NMDA reseptörlerinde ve heksokinazda artış gösterilmektedir⁸.

Zengin Çevre ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Sosyal ve entellektüel yaşam tarzının, yaşlılıkta ortaya çıkabilecek mental hastalıklarla ilişkili olduğunu ve ileri yaşlarda görülen demans ve yaşam tarzı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁵¹. İnsanda görülen beyin hasarı, yaşlanma ve nörodejenerasyon gibi durumları taklit eden deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalar bu kanıyı desteklemektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar çevresel zenginliğin, insanda, fiziksel, sosyal ve entellektüel aktiviteye paralel olduğunu kabul etmektedir³.

Klinik çalışmalar, eğitim seviyesi yüksek kişilerde Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların görülme riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Zengin çevre, hayvanları sinir hücresi ölümüne karşı korumakta ve beyin lezyonlarına, kainat ile oluşturulan eksitotoksositeye, infarktüse, epilepsiye karşı dirençli hale getirmektedir. Sinir hücresini koruyucu etkiler, beyin lezyonlarından sonra zengin çevredeki farelerde belleğin bütünlüğünün korunması ile desteklenmektedir¹⁵.

Huntington hastalığı otozomal dominant kalıtım gösteren ve poliglutamin yolunda artış ile karakterize, huntingtin proteinin görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır⁵². Genetik olarak değiştirilmiş Huntington hastalığının fare modellerinde yapılan çalışmalarda tekrarlayan, ilerleyici bilişsel ve motor semptomlar görülmektedir. Huntington hastalığının fare modellerinde, dört hafta süre ile zengin çevrede barınma sonucunda anlamlı şekilde hastalığın tipik striatal nöronal inklüzyonlarının oluşumu azalmadan, beyin hacminin

dejeneratif kaybının ve hastalığın başlangıç semptomlarının geciktiği görülmüştür.⁵³ İnsanlarda Huntington hastalığı'nda beyinde nörotransmitter reseptörlerinde kayıp olmaktadır.⁵⁴ Özellikle, hastalığın başlangıç semptomlarında, bazal gangliyon çekirdeklerindeki çıktıların seçici olarak kaybına neden olan kannabinoid CB1 reseptörlerinde azalma meydana geldiğini ve bu azalmanın farelerde, zengin çevreye maruz kalma sonucunda geciktirildiği gösterilmiştir.³

Nörotrofik faktör olan BDNF'nin Huntington hastalığı ile ilişkisi bulunmaktadır. Hungtintin proteininin, BDNF'nin aksonal taşınmasında etkisi olduğu düşünölmektedir.⁵⁵ Huntington hastalığının fare modellerinde, BDNF'in striatumda çok fazla azaldığı gösterilmiştir. Zengin çevrede ise, striatumda BDNF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar zengin çevrenin, BDNF'nin striatuma taşınmasındaki engeli azalttığını düşöndürmektedir.³

Yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmada Alzheimer hastalığı ile eğitim düzeyi, entelektüel kapasite ve sosyal çevre ile ilişki gösterilmiştir. Patofizyolojik olarak karmaşık olan idiyopatik Alzheimer hastalığı, amiloid-beta (A β)'nin aşırı artması ile sinir hücresi stresi ve ölümine neden olur. Genetiği değiştirilmiş farelerde yapılan hipokampal preparatlarda A β yapımının sinir hücresi aktivitesi ile ayarlandığı görölmektedir.⁵⁶ Uzun süreli zengin çevreye maruz kalma sonucunda, A β birikiminde azalma olmaksızın genel olarak tüm bilişsel işlevlerde düzelme izlenmektedir.³ Ancak Lazarov ve ark. yaptıkları çalışmada genetik olarak değiştirilmiş farelerde zengin çevrenin beyinde A β düzeyini azalttığını göstermişlerdir.⁵⁷

İnsanda Parkinson hastalığının risklerinin azalması ile fiziksel aktivite arasında ilişki bulunmaktadır. Parkinson hastalığının kemirgenlerde oluşturulan modellerinde, koşu bandında fiziksel egzersiz ile nörokimyasal ve davranışsal olarak düzelme gösterilmiştir.⁵⁸ Bezdard ve arkadaşlarının farede oluşturdukları deneysel modelde zengin çevrede dopaminerjik nöronlarda % 40 kayıp görölrken, kontrol grubunda % 75 kayıp göstermişlerdir. Her iki grupta zengin çevreye maruz kalan farelerde striatumda BDNF düzeyinde

artışa zıt olarak, dopamin d¼zeyi ve taşınmasında azalma g¼r¼lm¼řt¼r⁵⁹. Zengin çevrede yaşayan sıçanlarda medial prefrontal korteksteki h¼crelerde dopaminin taşınmasında anlamlı azalma saptanmıřtır³⁸. Bu sonuçlara g¼re, Parkinson hastalığı'nın kemirgenlerdeki modellerinde zengin çevreye maruz kalma ile hastalığın başlangıç ve ilerlemesi ¼zerine olumlu etkileri olduğu g¼sterilmektedir³.

Çevresel zenginlik, risk altındaki kişilerin ruh sağlıklarını iyileştirmede kullanılmaktadır. ¼rneđin, çocuklarda 3 yaşından 5 yaşına kadar beslenme, eğitim ve fiziksel egzersiz olan çevresel zenginliğin etkilerinin, şizofrenin risk fakt¼rlerini azalttığı ileri s¼r¼lmektedir²⁵.

Zengin Fizik evre Modelinin Oluşturulması :

Laboratuvar ortamında, ilk olarak 1960'da farelerde, pratik olarak hayvanlarda ortaya çıkan davranış problemlerini ortaya çıkarmak ve doğal davranışlarının gelişmesine yardımcı olmak için kafeslerde bir takım değişiklikler yapılmış ve bu kafeslere zengin evre kafesleri denilmiřtir¹⁶.



*, (b) zengin evre kafesleri.

Standart çevre kafesleri genellikle küçük, ince bir talaş tabakasından başka yapısal elemanı olmayan kafeslerdir. Çok basit yapısı olan bu kafeslerde sadece birkaç yararlı uyaran bulunmakta ve sınırlı olarak tırmanma ve kemirme gibi doğal davranış imkanı verilmektedir. Bu durum altında farelerde stereotipik davranış benzeri anormal davranışlar görülmektedir. Zengin çevre kafeslerinde ise hayvanların rahatça tırmanabilecekleri merdiven, koşabilecekleri dönen çark, rahatça gezebilecekleri tüneller ve küçük barınma evleri gibi bir takım nesnelere bulunmaktadır¹⁶ (Şekil 1).

Çevrenin değiştirilmesi, çeşitli çalışmalarda farklı şekilde kullanılmıştır. Yuva materyaline (yün, pamuk vs.) objelerin eklenmesi yada bir takım yapısal değişikliklerle çevrenin karmaşıklığı artırılarak uyarıların sayısı çoğaltılmaktadır. Kafeslerin karmaşıklığının artırılmasında farklı yöntemler kullanılır. Daha büyük kafesler kullanma, kafeslerin bölümlere ayrılması, kafeslere ev, tünel, merdiven, oyuncak top, dönen çark, vs. eklenmesi ile farklı şekillerde zengin çevre oluşturulabilir. Fare kafeslerinin karmaşıklığı davranışları etkilemektedir¹⁶.

Genelde zengin çevre laboratuvar hayvanlarının vücut sağlıklarını daha iyi hale getirmek için çok sık kullanılan bir yöntemdir. Bir çalışmada, fareler doğumdan sonra 3. haftadan itibaren zengin çevre koşullarına alınarak 15. haftaya kadar barındırılmışlardır. Bu sırada deneklerin somatik büyümelerinin takibi yapılmış ayrıca 14 haftalık farelerde hemoglobin, lökosit, eritrosit ve hematokrit değerleri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, somatik büyümeleri ve kan değerleri üzerine çevre etkisi saptanmamıştır⁶⁰.

Zengin Çevrenin Davranışsal Testler Üzerine Etkisi: Zengin çevrenin, deney hayvanlarının davranışsal ve bilişsel işlevleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi için deneysel modeller kullanılmaktadır. Araştırmalarda özellikle zengin çevrenin bilişsel işlevler (öğrenme, bellek, algılama vs..) üzerine etkisi geniş bir biçimde incelenmektedir. Fakat zengin çevrenin bilişsel işlevler yanında duygusal davranışlar üzerine de etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmektedir^{16,61,62}.

Bir çok araştırmada, sıçanlarda, özellikle bilişsel işlevlerin değerlendirildiği Morris su havuzu ve Hebb-Williams testinde zengin çevrede, standart çevreye göre, bilişsel yeteneklerde artma gsterilmiştir^{2,19,63}.

İçi su ile dolu ve içinde deneklerin kaçabileceği platformun bulunduğu Morris su havuzunda, denekler birkaç gün st üste eğitim denemelerine tabi tutulmaktadır ve havuzdaki platformun yerini en kısa sürede bulmayı öğrenmektedirler. Test günlerinde ise platform kaldırılmakta ve deneklerin platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri süre belirlenmektedir. Bu testte deneklerin platformu uzaysal ip uçlarını değerlendirerek bulmaları beklenmektedir⁶⁴. Yapılan çalışmalarda zengin vre koşullarında yetişen deneklerin platformun bulunduğu kadranda daha uzun süre kaldıkları ve uzaysal öğrenmelerinin standart vre koşullarında yetişen deneklere göre daha iyi olduğu gsterilmiştir^{2,19,63}. Bir alışmada Morris su havuzu testi ile birlikte hipokampusta glutamik asit dekarboksilaz aktivitesi değerlendirilmiş ve glutamik asit dekarboksilaz düzeyinde artış görülmüş bu artışın bilişsel yetenekler üzerine etkisi olabileceği ileri srlmřtr⁶³.

Açık alan (open field) ve yükseltilmiş artı düzenek (elevated plus maze, EPM) testleri deney hayvanlarında yeni uyaran ve anksiyete/korku yanıtlarının değerlendirilmesinde nemlidir^{16,62,65}. Açık alan testinde kullanılan açık alan düzeneği, tabanı hayali olarak karelere bölünmüş etrafı duvarla vrili kare bir kutudur. Bu düzenekte duvara komşu kareler perifer alan, orta kısımdaki kareler ise merkez alan olarak adlandırılmaktadır. Kemirgenler doğal davranış yapısı olarak, açık alan düzeneğinde merkez alandan sakınma ve perifer alanı tercih etme davranışı sergilerler. Bu testte, deneklerin yenilik korkuları, açık alan korkuları ve lokomotor aktiviteleri değerlendirilmektedir^{62,65}.

Yerden yüksekte korunmasız açık iki kolu ve korunmalı kapalı iki kolu olan artı şeklindeki yükseltilmiş artı düzenekte, kemirgenlerin doğal davranış yapısı olarak, korunmalı alanda geçirilen sürede artma ve korunmasız olan açık kolda geçirilen sürede azalma grlr^{62,65}. Bu testte, yenilik korkusu ve kalıtsal korku olan yükselik korkusunun deđerlendirilmektedir⁴².

Açık alan testinde yapılan çalışmalarda, zengin vredeki sıçanlarda,

lokomotor aktivitede azalma, çevreyi araştırma davranışı olan ayağa kalkmada artma ve hızlı bir habituasyon görölmektedir^{25,66,67}. Açık alan testinde, araştırmacı davranışın artması, habituasyonun hızlı bir şekilde olması ve öğrenmenin artması zengin çevrenin olumlu etkileri olarak değerlendirilmektedir^{62,67}. Pietropaolo ve ark. yaptıkları çalışmada, adolesan dönemde sosyal ve fiziksel zenginliğe maruz kalmanın, sadece sosyal yada sadece fiziksel zengin çevreye maruz kalmaya göre açık alan testinde düzenekten kurtulma isteği olan duvara dayalı ayağa kalkmada ve lokomotor aktivitede azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir¹⁷. Açık alan testinde dışkı sayısının az olması anksiyetenin azaldığını gösteren başka bir bulgudur. Zengin çevrede, yapılan çalışmalarda, dışkı sayısının azaldığı gösterilmiştir⁴².

EPM testinde, zengin çevrede, açık kolda geçirilen sürede artma olması korkunun azaldığını düşündürmektedir⁴². EPM'de risk değerlendirme davranışı olan düzenekten baş uzatma sıklığının, zengin çevrede, arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Zengin çevreye maruz kalan deneklerde, yeni objeleri ve çevreyi araştırıcı davranışların artması nedeniyle, baş uzatma sıklığının arttığı düşünölmektedir⁶⁶. EPM'de yapılan çalışmalarda bir takım çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin bir çalışmada, zengin çevre EPM' nin açık kolunda kalma yüzdesini artırmıştır ve zengin çevrenin anksiyolitik etkili olduğu ileri sürölmüştür⁴². Yapılan başka bir çalışmada ise, 6 hafta zengin çevreye maruz kalan farklı yaşlardaki farelerde EPM testinde, açık kolda geçirilen sürenin artması ile anksiyete düzeyinin azaldığı görüşüne ters olarak açık kolda geçirilen sürede azalma göstermişler ve zengin çevreye maruz kalan deneklerin yeniliği araştırmasının azalması şeklinde yorumlamışlardır⁶¹.

EPM'de görölen bu çelişkili zengin çevre etkilerinin, genetik temele bağlı olduğunu ileri süren görüşler vardır. Anksiyetesi yüksek olan Balb/c fare soyunda çevresel değişikliklerin etkisinin anksiyetesi daha az olan C57BL/6 fare soyuna göre daha fazla olduğu ileri sürölmektedir⁶⁶.

Sonuç olarak, çevresel zenginlik, beyin gelişimi ve olgunlaşmasında genetik faktörlerle birlikte önemli bir yere sahiptir⁶⁸. Çevresel zenginliğin fizyolojik ve davranışsal etkileri günümüzde beyin araştırmalarında ilgi odağı

olmayı sürdürmektedir.

Kaynaklar :

1. Iwata E, Kikusui T, Takeuchi Y ve ark., Fostering and environmental enrichment ameliorate anxious behavior induced by early weaning in Balb/c mice. *Physiol Behav* 2007;91: 318–324.
2. Andin J, Hallbeck M, Mohammed AH ve ark., Influence of environmental enrichment on steady-state mRNA levels for EAAC1, AMPA1 and NMDA2A receptor subunits in rat hippocampus. *Brain Res* 2007;1174: 18 – 27.
3. Li L, Tang BL, Environmental enrichment and neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334: 293–297.
4. Ethem İ., Eğitime giriş. 10, Ankara, Bimş Matbaacılık, 1978; 65-67.
5. Pryce C, Mohammed A, Feldon J, Environmental manipulations in rodents and primates: Insights into pharmacology, biochemistry and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;73:1 –5.
6. Egemen A, Yılmaz Ö, Akil İ, Oyun, Oyuncak ve Çocuk ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004;5(2) :39 – 42
7. Ergün M, Oyun ve Oyuncak Üzerine. *Milli Eğitim I/1*,1980:102-119.
8. Diamond MC, Response of the brain to enrichment. *An Acad Bras Cienc* 2001;73(2): 211-220.
9. Spurzheim JC, The physiognomical system of Drs Gall and Spurzheim. 2th ed. London, Baldwin Cradock and Joy 1815; 554-555.
10. Darwin C, The descent of man. 2th ed. Chicago, Rand McNally 1874;49-50
Erişim:<http://books.google.com.tr/books?id=iArG1dDytFAC&printsec=frontcover&dq=The+descent+of+man#PPR1,M1>
11. Bennett EL, Diamond MC, Krech D ve ark., Chemical and anatomical plasticity of the brain. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1964;164:610-619.
12. Hubel DH, Wiesel TN, Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol.* 1965;28:1041-1059.
13. Hebb DO, The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. NewYork: Wiley,1949;91-94

Erişim:<http://books.google.com.tr/books?id=VNetYrB8EBoC&printsec=frontcover&dq=The+Organization+of+Behavior:+A+Neuropsychological+Theory>

14. Will B, Galani R, Kelche C ve ark., Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990–2002) *Progress in Neurobiology* 2004;72:167–182.
15. Tang YP, Wang H, Feng R ve ark. Differential effects of enrichment on learning and memory function in NR2B transgenic mice. *Neuropharmacology* 2001; 41:779–790.
16. Olsson IA, Dahlborn K, Improving housing conditions for laboratory mice: a review of 'environmental enrichment'. *Lab Anim* 2002;36; 243–270.
17. Pietropaolo S, Branchi I, Cirulli F ve ark., Long-term effects of the periadolescent environment on exploratory activity and aggressive behaviour in mice: social versus physical enrichment. *Physiol Behav* 2004;81: 443– 453.
18. Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ ve ark., Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:5568–5572.
19. Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U ve ark., Enriched Environment Increases Neurogenesis in the Adult Rat Dentate Gyrus and Improves Spatial Memory. *J Neurobiol* 1999;39(4): 569-578.
20. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH, Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat neurosci* 1999;2:266-270.
21. Komitova M, Mattsson B, Johansson BB ve ark., Enriched Environment Increases Neural Stem/Progenitor Cell Proliferation and Neurogenesis in the Subventricular Zone of Stroke-Lesioned Adult Rats. *Stroke* 2005;36:1278-1282.
22. Carro E, Nunez A, Busiguina S ve ark., Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci*. 2000;28:2926–2933.
23. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I, Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of the new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001;21:1628–634.
24. Turner CA, Lewis MH, King MA, Environmental Enrichment: Effects on Stereotyped Behavior and Dendritic Morphology. *Dev Psychobiol* 2003;43(1): 20-27.
25. Iso H, Simoda S, Matsuyama T ve ark., Environmental change during postnatal development alters behaviour, cognitions and neurogenesis of mice. *Behav Brain Res* 2007;179; 90–98.

26. Shum FW, Wu LJ, Zhao MG ve ark., Alteration of cingulate long-term plasticity and behavioral sensitization to inflammation by environmental enrichment. *Learn Mem* 2007 ;14(4): 304-312.
27. Ickes BR, Pham TM, Sanders LA ve ark., Long-Term Environmental Enrichment Leads to Regional Increases in Neurotrophin Levels in Rat Brain. *Exp Neurol* 2000; 164: 45–52.
28. Naka F, Shiga T, Yaguchi M ve ark., An enriched environment increases noradrenaline concentration in the mouse brain. *Brain Res* 2002;924:124–126
29. Olson L, NGF and the treatment of Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1993;124: 5–15.
30. Carswell S, The potential for treating neurodegenerative disorders with NGF-inducing compounds. *Exp Neurol* 1993;124:36–42.
31. Bröcher S, Artola A, Singer W, Agonists of cholinergic and noradrenergic receptors facilitate synergistically the induction of long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Brain Res* 1992;573:27-36
32. Devagues V, Sara SJ, Memory retrieval enhancement by locus coeruleus stimulation: evidence for mediation by beta-receptors. *Behav Brain Res* 1991;43(1):93-97
33. Pettigrew JD, Kasamatsu T, Local perfusion of noradrenaline maintains visual cortical plasticity. *Nature* 1978;271:761–763.
34. Zhu SW, Phamb TM, Aberg E ve ark., Neurotrophin levels and behaviour in BALB/c mice: Impact of intermittent exposure to individual housing and wheel running. *Behav Brain Res* 2006;167: 1–8.
35. Moncek F, Duncko R, Johansson BB ve ark., Effect of Environmental Enrichment on Stress Related Systems in Rats. *J Neuroendocrinol* 2004;16: 423–431.
36. Gross C, Zhuang X, Stark K ve ark., Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature* 2002;416:396–400
37. Galani R, Berthel MC, Lazarus C ve ark., The behavioral effects of enriched housing are not altered by serotonin depletion but enrichment alters hippocampal neurochemistry. *Neurobiol Learn Mem* 2007;88: 1–10.
38. Zhu J, Apparsundaram S, Bardo MT ve ark., Environmental enrichment decreases cell surface expression of the dopamine transporter in rat medial prefrontal cortex. *J Neurochem* 2005; 93: 1434–1443.
39. Arco AD, Segovia G, Canales JJ ve ark., Environmental enrichment reduces the function of D1 dopamine receptors in the prefrontal cortex of the rat. *J Neural Transm* 2007;114: 43–48.

40. Segovia G, Arco AD, Garrido P ve ark., Environmental enrichment reduces the response to stress of the cholinergic system in the prefrontal cortex during aging. *Neurochem Int* 2008;52:1198–1203.
41. Baamonde C, Lumbreras MA, Martinez-Cue C ve ark., Short-term effects of postnatal manipulation on central beta-adrenoceptor transmission. *Stress* 1999;3: 147–162.
42. Benaroya-Milshtein N, Hollander N, Apter A ve ark., Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1341–1347.
43. Cohen H, Benjamin J, Kaplan Z, Administration of high-dose ketoconazole, an inhibitor of steroid synthesis, prevents posttraumatic anxiety in an animal model. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10: 429–435
44. Roy V, Belzung C, Delarue C ve ark., Environmental enrichment in BALB/c mice effects in classical tests of anxiety and exposure to a predatory odor. *Physiol Behav* 2001;74: 313–320.
45. Falkenberg T, Mohammed AK, Henriksson B ve ark., Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neurosci Lett* 1992;138:153–156.
46. Bredy TW, Zhang, TY, Grant, RJ ve ark., Peripubertal environmental enrichment reverses the effects of maternal care on hippocampal development and glutamate receptor subunit expression. *Eur. J. Neurosci.* 2004;20:1355–1362.
47. Lujan R, Shigemoto R, Bendito GL, Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain . *Neurosci* 2005;130: 567-580.
48. Tang YP, Shimizu E, Dube GR ve ark., Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 1999;401: 63–69.
49. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP ve ark., Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997;77:3370–3380.
50. Bliss TV, Collingridge G.L., A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;361:31–39.
51. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B, An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343–353.
52. Landles C, Bates CP, Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. *EMBO Rep* 2004;5: 958–963.

53. Dellen AV, Blakemore C, Deacon R ve ark., Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature* 2000;404:721–722.
54. Glass M, Dragunow M, Faull RL, The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABAA receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neurosci* 2000;97: 505–519.
55. Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D ve ark., Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 2001;293:493–498.
56. Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H ve ark., APP processing and synaptic function. *Neuron* 2003;37:925–937.
57. Lazarov O, Robinson J, Tang YP ve ark., Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005;120:701–713.
58. Tillerson JL, Caudle WM, Reveren ME ve ark., Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neurosci* 2003;119:899–911.
59. Bezard E, Dovero S, Belin D ve ark. Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and cocaine: involvement of dopamine transporter and trophic factors, *J. Neurosci.* 2003;23: 10999–11007.
60. Tsai PP, Pachowsky U, Stelzer HD ve ark., Impact of environmental enrichment in mice. 1: Effect of housing conditions on body weight, organ weights and haematology in different strains *Lab Anim* 2002; 36: 411–419.
61. Zambrana C, Marco EM, Arranz L ve ark., Influence of Aging and Enriched Environment on Motor Activity and Emotional Responses in Mice. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1100: 543-552.
62. Kocahan S, Sıçanda sinir sistemi gelişiminin son olgunlaşma döneminde N-metil D-aspartat reseptör blokajı ve yetiştirme çevresi etkileşiminin yetişkin dönemde anksiyete ile ilişkili davranışlar üzerine etkisi. Doktora tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2009.
63. Frick KM, Stearns NA, Pan JY, Effects of environmental enrichment on spatial memory and neurochemistry in middle-aged mice. *Learn Mem* 2003;10:187–198.
64. D'Hooge R, De Deyn PP, Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;36: 60–90.
65. Melik E, Babar E, Akıllıoğlu K ve ark., A new method for studying developmental factors in cognitive and emotional behaviours in adult mice. *Ann Gen Psychiatr* 2008;7:258

66. Zhu SW, Yee BK, Nyffeler M ve ark., Influence of differential housing on emotional behaviour and neurotrophin levels in mice. Behav Brain Res 2006;169: 10–20.
67. Zhu SW, Codita A, Bogdanovic N ve ark., Influence of environmental manipulation on exploratory behaviour in male BDNF knockout mice. Behav Brain Res 2009;197: 339-346.
68. Kocahan S, Babar E, Melik E, Effects of NMDA receptor blockade in early developmental period on emotional behaviors in adult social isolated rats reared in physical barren and enriched conditions. Ann Gen Psychiatr 2008;7:293

Yazışma Adresi:

Arş.Gör.Dr. Kübra AKILLIOĞLU
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı, ADANA

Email: kakillioglu@cu.edu.tr