

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA PEDÜNKÜLOPONTİN ÇEKİRDEKTEKİ
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE SUBTALAMİK
ÇEKİRDEK STİMÜLASYONUNUN PEDÜNKÜLOPONTİN
ÇEKİRDEK NÖRONAL AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İLKAY SİTTİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. FERİDUN ACAR

DENİZLİ-2011

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA PEDÜNKÜLOPONTİN ÇEKİRDEKTEKİ
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE SUBTALAMİK
ÇEKİRDEK STİMÜLASYONUNUN PEDÜNKÜLOPONTİN
ÇEKİRDEK NÖRONAL AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İLKAY SİTTİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. FERİDUN ACAR

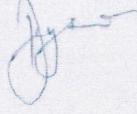
DENİZLİ-2011

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Feridun ACAR danışmanlığında Dr. İLKAY SİTTİ tarafından yapılan “ Sıçanlarda Pedünküloptin Çekirdekteki Elektrofizyolojik Değişiklikler Ve Subtalamik Çekirdek Stimülasyonunun Pedünküloptin Çekirdek Nöronal Aktivitesi Üzerine Etkisinin Araştırılması” başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç. Dr. Bayram ÇIRAK



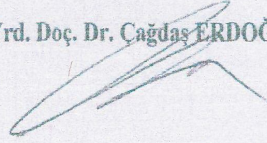
ÜYE

Doç. Dr. Feridun ACAR



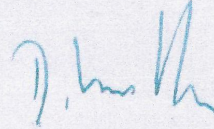
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Çağdaş ERDOĞAN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../.../...



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktararak bana bu mesleği öğreten, benimle birlikte tüm asistan arkadaşlarımla eğitimim için hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan, eğitimimiz için huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Feridun Acar'a ve hocalarım Doç. Dr. Bayram Çırak, Prof. Dr. M. Erdal Coşkun'a, tez çalışmamda bana büyük destek veren ve bilgilerini esirgemeyen Doç. Dr. Yasin Temel'e, aynı kurumdan uzmanlık eğitimlerini almış ve şu an uzman olarak görevlerini sürdüren doktor arkadaşlarıma, beraber çalışmaktan zevk duyduğum ve gerçek dostluğu paylaştığım Uzm. Dr. Elif Bolat'a, çalışma ortamı huzuru açısından hastanemizdeki bölümler arasında örnek gösterilen değerli asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathane hemşire ve personeline, tezimin deney aşamasında yardımcı olan veteriner hekim Barbaros Şahin'e, istatistiksel analizler konusunda yardımcı olan Doç. Dr. Mehmet Zencir'e, yetişmemde bana ışık olan, hem sevgisini hem dostluğunu paylaşan, kalbimde çok büyük bir yeri olan ve şu anda aramızda olmayan babama, gösterdiği şevkatle her zaman desteğini yanımda hissettiğim ve hakkını asla ödeyemeyeceğim anneme, kardeşlik sevgisini ve güvenini bana doyasıya yaşatan canım ablama, abime ve ailelerine sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLOLAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Tanım.....	3
Prevalans.....	3
Etiyoloji	3
Bazal Ganglion	6
PPN	7
Patoloji	12
Klinik	12
Medikal Tedavi	14
Cerrahi Tedavi.....	15
GEREÇ VE YÖNTEM	20
Anestezi.....	21
Cerrahi İşlem.....	21
İstatistiksel Analiz	25
BULGULAR	26
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	35
KAYNAKLAR	36

SİMGE VE KISALTMALAR

6- OHDA: 6 hidroksi dopa

AP: Anterior-posterior

BG: Bazal ganglion

DBS: Derin beyin stimülasyonu

DV: Dorsal- ventral

GABA: Gama amino bütirik asit

GPe: Globus pallidus eksterna

GPi: Globus pallidus interna

ML: Medial-lateral

MPTP: Metil- 4- fenil- 1, 2 ,3 ,6 - tetrahidropiridin

PH: Parkinson hastalığı

PPN: Pedünkülopontin çekirdek

PPNc: Pedünkülopontin çekirdek pars kompakta

PPNd: Pedünkülopontin çekirdek pars dissipatus

SNc: Substansiya nigra pars kompakta

SNr: Substansiya nigra pars retikülata

SNR: Substansia nigra

STN: Subtalamik çekirdek

UPDRS: Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği skoru

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Şematize edilmiş koronal beyin kesitinde bazal ganglia	6
Şekil 2: PPN ve bazal ganglia- talamokortikal devrinde fonksiyonel ilişki: A) Normal. B) Parkinsonizm.....	11
Şekil 3: Sıçanın stereotaksik alet yardımı ile tespiti, sonrasında traşlanmış ve cilt antisepsisi yapılmış cerrahi alan	21
Şekil 4: Sıçan kafatası şeması	22
Şekil 5: Sıçanlarda cerrahi işlem; A) Cildin galea ile birlikte laterallere doğru disseke edilip klemlerle retrakte edilişi. B) Belirlenen AP ve ML koordinatlarına göre bilateral STN ve sağ PPN için giriş yerleri hesaplanıp sıçanın kafatasına işaretlenmesi.....	23
Şekil 6: Burr hole açılması; A) Yüksek hızlı dril ile işaretlenen noktalarda burr hole açılması. B) Burr holedeki ince kemik fragmanların ve duranın uzaklaştırılması.....	23
Şekil 7: Elektrodların yerleştirilmesi: A) Önce bilateral elektrodun, bilateral STN'e yerleştirilmesi. B) Sonra PPN'e elektrod yerleştirilmesi....	24
Şekil 8: Kayıt işlemi tamamlandıktan sonra çıkarılmış sıçan beyninin A) alttan ve B) üstten görünümü.....	24
Şekil 9: Sıçanın koronal beyin tomografisinin <i>Paxinos ve Watson</i> atlasındaki figür 35 (bregma -3,80) ile karşılaştırılması sonucu, bilateral STN elektrodlarının lokalizasyonu.....	29
Şekil 10: Sıçanın koronal beyin tomografisinin <i>Paxinos ve Watson</i> atlasındaki figür 51 (bregma -7,80) ile karşılaştırılması sonucu, PPN elektrodunun lokalizasyonu	30

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Parkinsonizm sınıflaması.....	4
Tablo 2: Parkinson hastalığının genetiği.	5
Tablo 3: PPN' un efferent ilişkisi.....	9
Tablo 4: PPN' un afferent ilişkisi.	10
Tablo 5: Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar için en yaygın kullanılan ya da soruşturma altında olan DBS hedefleri.....	19
Tablo 6: AP, ML ve DV koordinatlarının dağılımı.	26
Tablo 7: İki grubun nöronlarının kayıt tipleri	26
Tablo 8: Bazal kayıt, 0,5 hz , 10 hz, 60 hz ve 130 hz stimölasyon sonrası kayıtlarda, nöronlardaki ateşleme oranlarının karşılaştırılmasının boxplot grafik ile gösterilmesi.....	27
Tablo 9: Tüm kayıtların medyan ve çeyrekler arası fark ilişkisi.....	28

ÖZET

Sıçanlarda Pedüncülopontin Çekirdekdeki Elektrofizyolojik Değişiklikler Ve Subtalamik Çekirdek Stimülasyonunun Pedüncülopontin Çekirdek Nöronal Aktivitesi Üzerine Etkisinin Araştırılması

Dr. İlkay SİTTİ

Parkinson hastalarında medikal tedavinin uzun süre kullanımına bağlı yan etkilerinin ortaya çıkması, destrüktif cerrahide ise komplikasyon ve morbidite riskinin nispeten yüksek olması nedeniyle yeni tedavi arayışlarına girilerek stereotaktik fonksiyonel cerrahiye yönelinmiştir. Pedüncülopontin çekirdek (PPN), duyuşsal ve davranışsal süreçleri bilinen bir lokomotor merkez olmakla birlikte, denek hayvanlarında hareket yeteneğini sürdürme ve başlatmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, henüz fonksiyonları tam bilinmeyen PPN, Parkinson hastalığında alternatif terapötik hedef olarak önerilmiş ve incelemeye alınmıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, önümüzdeki çalışmalar için PPN'nin elektrofizyolojik ortamını belirlemek ve klinikte sık kullanılan subtalamik çekirdek elektriksel uyarımının, PPN üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmada deney hayvanı olarak aynı yaş grubunda ortalama ağırlığı 292 gram (284-317) olan, sağlıklı, 14 adet erkek erişkin *wistar* cinsi sıçan kullanıldı. SHAM grubunda bilateral STN'e birer elektrod ve sağ PPN' e bir elektrod yerleştirilip, PPN elektrofizyolojik mikrokayıtlaması yapıldı. İkinci grupta ise SHAM grubundaki sıçanlara uygulanan işleme ek olarak STN'den bilateral 0,5 hz, 10 hz, 60 hz ve 130 hz frekanslarında stimülasyon vermeden önce ve verdikten sonra PPN elektrofizyolojik mikrokayıtlaması yapıldı.

Mikrokayıtlar değerlendirildiğinde 60 hz stimülasyon sonrası kayıtlarda, nöron ateşleme hızında artışa bağlı olarak STN'nin PPN üzerinde uyarı etkisi yaptığı saptandı. Böylece PPN'nin elektrofizyolojik ortamı bir adım daha aydınlanmış olup, hareket bozukluklarının tedavisinde önemli bir yer tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Mikrokayıtlama, pedüncülopontin çekirdek, subtalamik çekirdek

SUMMARY

Research on Electrophysiological Changes in Pedunculopontine Nucleus and Effect of Subthalamic Nucleus Stimulation on Pedunculopontine Nucleus Neural Activities in Rats

Dr. Ilkay SITTI

Since long-duration medical treatment of Parkinson patients causes many symptoms and complications and morbidity risks in destructive surgery are relatively high, new treatment methods such as stereotactic functional surgery has been proposed recently. While sensory and behavioral processes of pedunculopontine nucleus (PPN) are well known as a locomotor center, its role on initiating and sustaining motion function in primates or rats has been also demonstrated. All functions of PPN are not fully known yet, and it has been proposed as an alternative therapeutic target in treating Parkinson disease recently. This study aims to determine PPN's electrophysiological activities in rats to help future studies and to investigate the effect of subthalamic nucleus stimulation, which is widely used clinically, on PPN.

In this study, 14 male *wistar* type healthy rats with average 292 (284-317) gram weight and with the same age group were used. In the SHAM group, one probe to the bilateral STN and another one to the right PPN were inserted to record PPN's electrophysiological activities. In the second group, in addition to the same procedures used in the SHAM group, PPN's electrophysiological activities were recorded from STN before and after stimulations at bilateral 0.5 Hz, 10 Hz, 60 Hz ve 130 Hz frequencies.

Evaluating the neural activity results after the 60 Hz stimulation, it is observed that STN has a stimulus effect on PPN depending on the increase on neuron firing speed. Thus, our understanding on PPN's electrophysiological activities has been improved, and such understanding could help significantly in targeting PPN to treat motion impairments.

Key words: Microrecording, pedunclopontine nucleus.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı, özellikle son yıllarda hastalığın nedenine ve tedavisine yönelik araştırmaların yoğunlaşmış olması, bilim dünyasındaki gelişmelerle beraber ortalama yaşam süresinin uzamasıyla yaşlı popülasyonda görülme sıklığının artması nedenleriyle, dünya genelinde olduğu gibi toplumumuzda da eskiye oranla daha iyi tanınan bir hastalık olmuştur.

Parkinson hastalarında medikal tedavinin uzun süre kullanımına bağlı yan etkilerinin ortaya çıkması, destrüktif cerrahide ise komplikasyon ve morbidite riskinin nispeten yüksek olması nedeniyle yeni tedavi arayışlarına girilerek stereotaktik fonksiyonel cerrahiye yönelinmiştir.

Stereotaktik fonksiyonel cerrahi, derin beyin yapılarında noktasal hedeflere elektrodla ulaşmayı gerektirir. Bu işlem beş aşamada gerçekleştirilir: Stereotaktik hacmin oluşturulması için stereotaktik çerçevenin kafaya takılması, stereotaktik görüntüleme ve planlama, elektrod ile hedefe ulaşma, hedefin elektrofizyolojik doğrulanması ve derin beyin stimülasyonu. Günümüzde Parkinson hastalığı motor belirtilerinde derin beyin stimülasyonu sıklıkla subtalamik çekirdeğe (STN) yerleştirilmektedir. Fakat bütün bulguları birden ve tamamen iyileştirecek bir tedavi yöntemi henüz bilinmediğinden sadece hastalığın sürecini durdurmamakta ve yavaşlamasına yardımcı olmaktadır. Tam iyileşmenin sağlanabilmesi, bu komplike mekanizmanın çözümlenmesi ve en uygun hedefin belirlenmesiyle mümkün olabilecektir.

STN ve diğer derin beyin yapılarıyla güçlü anatomik bağlantılara sahip pedüncülopontin çekirdek (PPN), duyuşsal ve davranışsal süreçleri bilinen bir lokomotor merkez olmakla birlikte, denek hayvanlarında hareket yeteneğini sürdürme ve başlatmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda pedüncülopontin çekirdek, Parkinson hastalığında alternatif terapötik hedef olarak önerilmiş ve incelemeye alınmıştır.

Bu hastalık kronik ilerleyici bir hastalık olduğundan oluşturduğu sosyal ve ekonomik yükü çok fazladır. Gelişmiş ülkelerde bakım sorunu ve bakım sorununa bağlı gelişen maliyet sorununun çözümü için bilimsel araştırmalara büyük destek verilmektedir. Bu yönde yapılan bilimsel araştırmalar insanlık için elbette büyük önem taşımaktadır. Özellikle son 15 yılda hayvan modelleri üzerinde yapılan yoğun araştırmalar ve klinik uygulamalar bazal ganglionların yapısının, fonksiyonlarının, normal ve hastalıklı durumlarda birbirleri ve hedef bölgeler arasındaki etkileşimin bir dereceye kadar anlaşılabilmesini ve özellikle hareket bozukluklarında ortaya çıkan klinik belirti ve bulgulardan sorumlu patofizyolojik mekanizmaları açıklayan modeller oluşturulabilmesini sağlamıştır. Ancak halen bu mekanizma tam olarak çözümlenememiştir. Bu sebeple çalışmalar hızla devam etmektedir.

Bu tez projesindeki amacımız, sıçanlarda pedüncülopontin çekirdekte elektrofizyolojik ortamı belirlemek ve klinikte sık kullanılan STN stimülasyonunun PPN'in hücrel aktivitesi üzerine nasıl bir etki yaptığını incelemektir.

Böylece Parkinson Hastalığının mekanizmasının çözümüne bir adım daha yaklaşarak en etkin tedavinin saptanmasıyla hastaların yaşam kalitesini yükseltme, bakım sorunu ve yüksek ekonomik kayıpları engelleme için faydalı olabileceğimizi düşünerek bu tez projesini planladık.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Hareket bozuklukları, kuvvet kaybı ya da spastisite olmaksızın, hareketlerdeki fazlalık ya da azlık ve otomatik hareketlerin kaybı ile giden nörolojik sendromlar olarak tanımlanır. Hiperkinetik (distoni, kore, ballismus, atetoz, hemifasiyal spazm vb.) ve hipokinetik (akinezi, bradikinezi, apraksi, rijidite, vb.) bozukluklar olarak ikiye ayrılır. Hareket bozuklukları içinde en sık görülen ve hipokinetik grupta olan parkinsoniyen bulgulardır. Parkinsoniyen bulgular içinde de en sık görülen Parkinson hastalığı (PH)'dir (Tablo 1). PH ilk olarak 1817'de James Parkinson tarafından ' An Essay on the Shaking Palsy ' adlı makalede tanımlanmıştır (1).

PREVALANS

PH, tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarında başlayıp, yaklaşık 10- 20 yıllık süreçte progresif olarak ilerlemektedir. Nadir olarak genç yaşlarda da başlayabilir. Tüm hastaların %5' inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir. Prevalans çalışmaları 65 yaş üstündeki nüfusun yaklaşık %1'inin PH'na tutulduğunu göstermektedir. Hastalık prevalans değerleri değişkenlik göstermektedir. Prevalans 80,6-187/ 100 000, Türkiye için 111/100 000 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla (E/ K: 3/2) biraz daha fazladır (2).

ETİYOLOJİ

Günümüzde bu hastalığın semptomlarının gelişmesinden sorumlu olan nigral dejenerasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çevresel toksinler, kalıtsal yatkınlık ve yaşlanmanın katkılarıyla büyük olasılıkla multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

PH'nin kemirgen toksin modelleri, günümüzde geniş kullanıma sahiptir (3). Tarım ilaçlarında bulunan rotenon, bir böcek ilacı olan parakuata, sentetik eroinin içinde bulunan 1- metil- 4- fenil- 1, 2 ,3 ,6 - tetrahidropiridin (MPTP), laboratuvar

şartlarında kullanılan ve noradrenalin analogu olan 6 hidroksi dopa (6- OHDA) deneysel model oluşturmada en sık kullanılanlardır.

Tablo-1: Parkinsonizm sınıflaması (Nass R. Przedborski S. Parkinson's Disease Molecular And Therapeutic Insights From Model Systems. Academic Press 2008:5' den alınmıştır.)

1	Primer parkinsonizm	PH (sporadik/bilinen genetik etiyoloji)
2	Sekonder parkinsonizm (çevresel etiyoloji)	İlaçlar (dopamin reseptör blokleri-sıklıkla antipsikotik medikasyon/dopamin depolarının boşalması-rezerpin) Postensefalitik Toksinler Vasküler Beyin tümörleri Kafa travması Normal basınçlı hidrosefali
3	Parkinson artı sendromlar	Progresif supranükleer paralizi Kortikobazal- gangliyonik dejenerasyon Multisistem atrofiler Diffüz Lewy cisimciği hastalığı Guam'ın parkinsonizm- demans- Amiyotrofik lateral sklerozis kompleksi Progresif pallidal atrofi
4	Heredodejeneratif Parkinsonizm	Alzheimer hastalığı Wilson hastalığı Huntington hastalığı Frontotemporal demans (kromozom 17) X- geçişli distoni- parkinsonizm

Hareket bozukluklarının büyük bir kısmı etiyolojik olarak genetikdir. Bu hastalıkların çoğunun genomun spesifik bölgelerine haritalanmıştır ve bazıları spesifik bir gene lokalizedir (4). En azından bir akrabasında PH olan hastaların oranı,

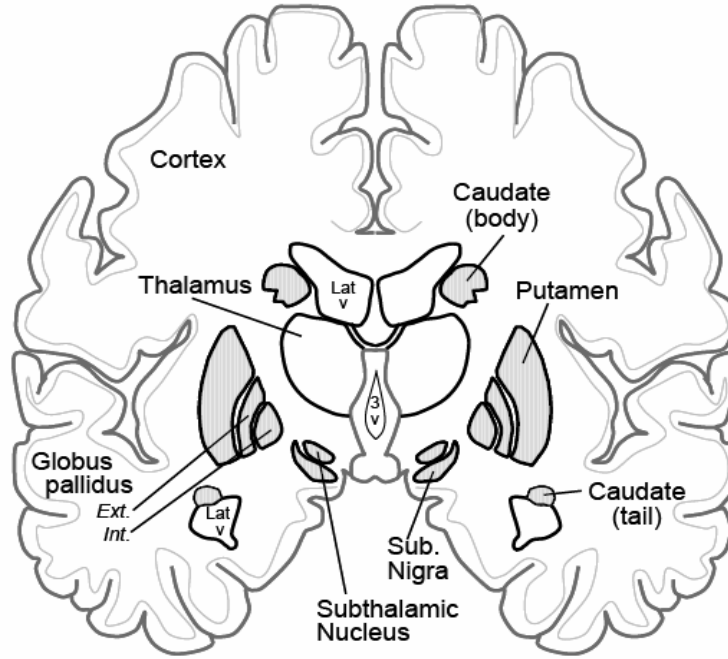
%6,4 ile 10,6 arasındadır ve kliniğe dayalı hasta serileri çalışmaları %33'e ulaşan sıklıklar bildirmektedir (5). PH' nin genetiği tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo-2: Parkinson hastalığının genetiği. (Fahn S. Jankovic J. Hareket Bozuklukları İlkeler Ve Uygulamalar. Akbostancı MC, Çev. Ed, 1. Baskı, İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 14' ten revize ederek alınmıştır.)

Gen	Lokus	Protein	Transmisyon	Ortalama başlangıç yaşı	Progresyon
PARK1	4q21- q22	Alfa-sinüklein	OD	45 (20- 85)	Hızlı
PARK2	6q25- q27	Parkin	OR juvenil OD geç	Genç (3- 64)	Çok yavaş
PARK3	2p13	?	OD	59 (37- 89)	Yavaş
PARK4	4q'da dubli/ triplikasyon	Alfa-sinüklein	OD	33	Hızlı
PARK5	4q14	UCHL- L1	OD	50	?
PARK6	1q35- p36	PINK1	OR	40 (30- 68)	Yavaş
PARK7	1p36	DJ-1	OR	33 (27- 40)	Yavaş
PARK8	12p11.2- q13	LRRK2 (dardarin)	OD	51	Normal
PARK9	1p36	ATP13AL	OR	12-16	Kufor- Rakeb send, Parkinson plus send
PARK10	1p32	?	OR	Tipik geç başlangıç	Standart
PARK11	2q36-q37	?	OD	?	?
SCA2	12q23- 24.1	Ataksin- 2	OD	Genç/geç başlangıç	

BAZAL GANGLİON

Bazal ganglion (BG) terimi anatomik olarak telensefalonda içinde derin gri kütleler anlamına gelir (putamen, kaudat çekirdek, globus pallidus ve amigdala). Fakat fizyolojik ve klinik olarak BG, birbirine sıkı olarak bağlı olan STN, substansiya nigra pars kompakta (SNc) ve pars retikülata (SNr) (mezensefalonda), PPN (ponsta) gibi çekirdeklerden oluşur. Kaudat çekirdek ve putamene birlikte neostriatum adı verilir ve genelde striatum olarak kısaltılır. Globus pallidus paleostriatumdur ve lateral ve mediyal bileşenlere ayrılır ve bu kısımlar sırasıyla GPe ve GPi olarak kısaltılır (Şekil 1). Amigdala arkistriatumdur ve işlevsel olarak motor sistemden çok limbik sistemle bağlantılıdır. Akkumbens çekirdeği anatomik olarak striatumun ventral kısmını oluşturur ve o da limbik sistem ile bağlantılıdır. Talamusun sentromedian parafasiküler kompleksi striatuma ana afferent girdiler gönderiyor olduğu için, bu kompleksinde fizyolojik bazal gangliyonlara dahil edilmesi gerekir (4).



Şekil-1: Şematize edilmiş koronal beyin kesitinde bazal ganglia

Bu sistemler birbirine benzer anatomik organizasyon göstermekle birlikte işlevsel olarak birbirinden farklı motor, okülomotor, asosiyatif ve limbik devrelerden

oluşturmuştur. Bu sistemler kendilerine özgün kortikal alanlardan başlar, BG ve talamusun belirli bölgelerinden geçerek tekrar aynı kortikal bölgede sonlanan kapalı bir devre oluştururken, devrede yer alan yapıların hepsi kendine özgü somatotopik organizasyon gösterirler (6).

Serebral korteks ve BG arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt olanı korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt olanı inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğeri yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani GPi ve SNr' ye yönelir ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller GPe, STN ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani GPi/ SNr' ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Striatuma gelen ve gama amino bütirik asit (GABA) içeren inhibe edici bilgi direkt yol üzerinden SNr/ GPi kompleksini inhibe eder. Böylece talamusun inhibe edici sistemi inhibe edildiği için talamokortikal yol harekete geçer. Bu, motor hareketin oluşması için gerekli olan yoldur. İndirekt yol üzerinden işlev gören striatal nöronlar ise GABA ile önce GPe' yi inhibe eder. GPe normalde GABA içerir, ama striatum tarafından inhibe edildiği için GABA' yı subtalamik nükleusa iletemez. Serbest kalan STN glutamat ile GPi ve SNr' yi uyarır. GABA içeren GPi/ SNr uyarılarak, GABA'yı talamusa iletir ve talamus inhibe olur. Dolayısıyla glutamat içeren talamokortikal yol harekete geçemez ve korteks uyarılamaz. Böylece hareketin oluşması engellenmiş olur. Amaçlı bir hareket direkt ve indirekt yolların denge içinde çalışmasıyla sağlanır. Snc' dan striatuma gelen dopamin, normalde direkt yolun aktivitesini D1 reseptörleri üzerinden arttırırken, indirekt yolun aktivitesini D2 reseptörleri üzerinden azaltır (2).

PPN

Günümüzde STN/ GPi derin beyin stimülasyonu (DBS), bir çok PH'nın kardinal bulguları için başarılıdır, fakat postural instabilite ve yürüme bozuklukları gibi aksiyal semptomlar için yalnızca sınırlı etkiye sahiptir. Bu hedeflerin stimülasyonu çoğunlukla, bazal gangliyondan kortikal motor alanlara talamokortikal çıkışı etkiler. Oysa hareket ve postürde gerekli aksiyal kaslar başlıca beyin sapından kontrollüdür ve bu semptomlar dopaminerjik ilaçlara özellikle dirençlidir. Bu durum,

bu semptomların patofizyolojisinde non- dopaminerjik yolakların katılımını ortaya koymaktadır (7).

Beyin sapındaki PPN, spinal kord ve bazal gangliyondaki nükleuslara bağlanır ve postural instabilite ve yürüyüşü düzeltmede DBS için bir hedef olarak önerilmiştir (7, 8).

PPN, kaudal pontomezensefalik tegmentumda lokalize kolinerjik ve nonkolinerjik nöronların topluluğundan oluşur. PPN'nin rostral sonu kırmızı nükleusun hemen altından başlar, substansiya nigra dorsal, lokus seruleusun seviyesinden kaudalde devam eder. PPN, brakium konjunktivum fiberleri tarafından mediyalden, nükleus kuneiformis ve subkuneiformis tarafından dorsalden ve medial lemniskus tarafından ventralden sınırlanmıştır (9).

PPN nöronları morfolojik ve nörokimyasal olarak heterojen popülasyondadır. Bu nükleusun iki alt bölümü, hücre dansitesinin bazında kabul edilmiştir. PPN'nin pars kompaktası (PPNc) PPN'nin dorsal yüzündeki nükleusun kaudal yarımında lokalizedir. PPN'nin pars dissipatusu (PPNd) hücreleri, nükleusun rostral yarısında seyrek dağılımlıdır. PPNc'nin kolinerjik nöronları %90'dan fazla içerdiği, PPNd'nin kolinerjik nöronları daha az içerdiği, fakat glutamaterjik nöronları önemli sayıda içerdiği bilinmektedir. PPN'nin bilinen ek nöron tipleri ise dopaminerjik nöronun bir tipi, noradrenerjik nöronun bir tipi ve GABAerjik internöronların küçük bir grubunu içerir (10, 11).

PPN nöronları, çeşitli hedefleri innerve eden yükselen uzun aksonları verir. Kolinerjik nöronlardan ileri gelen ve beş yada altı kadar kolleterali olan en uzun aksonlar, BG, talamus, tectum, aşağı beyin sapı ve aralarında diğer bölgeleri innerve eder. Nonkolinerjik nöronların aksonları, kolleteral sayısı ve uzunluğu açısından daha kısıtlıdır. Tek hücre etiketleme deneyleri, BG'nin çeşitli bölgelerini innerve eden ve öncelikli olarak BG'ye hem kolinerjik hem nonkolinerjik nöronların projeksiyonunu göstermiştir. İzleyen çalışmalar PPN'de nöronların bağlantılarından geniş data üretmiştir (Tablo- 3).

Tablo-3: PPN'un efferent ilişkisi. (Martinez- Gonzalez C. Bolam JP. Mena-Segovia J. Topographical organization of the pedunculo-pontine nucleus. Fort Neuroanat 2011 April; 5: 22' den alınmıştır).

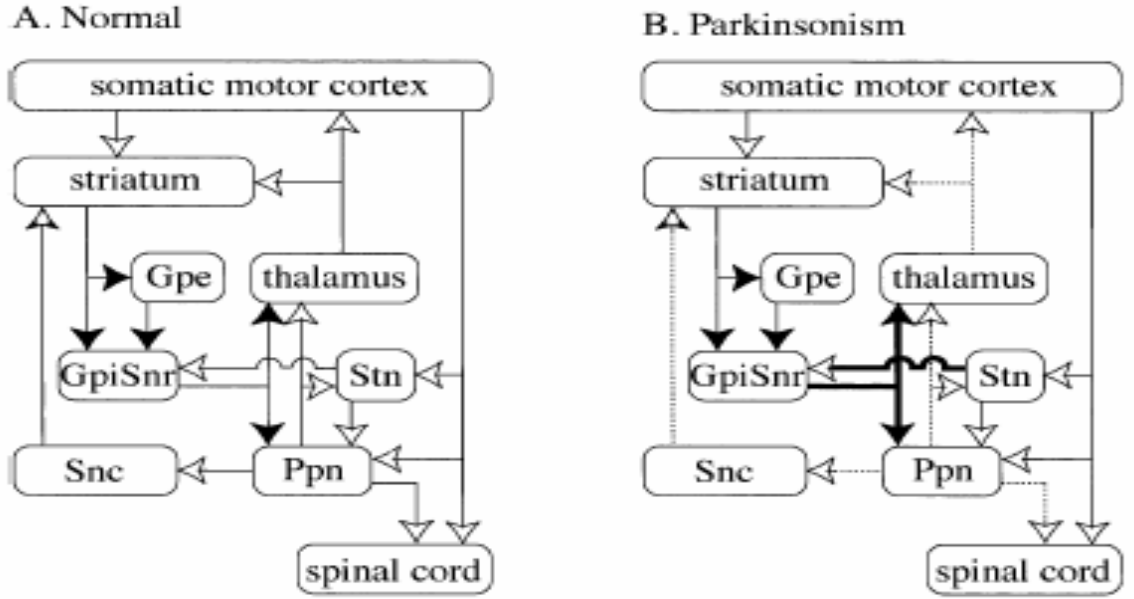
Hedef Beyin Bölgesi	PPN Bölgesi
Bazal Ganglion * STN * Endopedüncüler nükleus/GPi * Substansiya nigra * Ventral tegmental bölge * Striatum	*Kaudal *Rostral *Rostral *Kaudal
Talamus *Mediyodorsal *Ventral anterior * Ventro- lateral *Ventro-medial *Parafasiküler *Dorsal genokulat *Retokular talamik *Lateralis mediyalis- supragenokulat * Sentromediyal/ sentrolateral/ paraventriküler	*Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal
Tektum *İnferior kollikulus *Süperior kollikulus	*Kaudal *Kaudal
Ön Beyin *Magnoselüler preoptik bölge *Nükleus bazalis magnoselüleris *Hipotalamus * Lateralis mediyalis- supragenokulat *Mezopontin rostromedial tegmental nükleus	*Rostral *Rostral
Beyin Sapı *Pontin retiküler formasyon *Gigantoselüler nükleus *Medioventral medulla * Medial retiküler formasyon * Nükleus pontis oralis *Spinal kord	*Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal *Kaudal

PPN'ye afferent innervasyonda mevcut bilgi efferentlere göre ayrıntılı ve bol olmamasına rağmen, PPN'nin beynin işlevsel olarak farklı bölgelerinden kaynaklanan heterojen modülasyon aldığı açıktır. Böylece PPN nöronları korteks, talamus, hipotalamus, pons, serebellum, medulla, spinal kord ve BG'yi içeren yapılardan afferentler alır (Tablo- 4) (12).

Tablo- 4: PPN'nin afferent ilişkisi. (Martinez- Gonzalez C. Bolam JP. Mena- Segovia J. Topographical organization of the pedunculopontine nucleus. Fort Neuroanat 2011 April; 5: 22' den alınmıştır).

Hedef Beyin Bölgesi	PPN Bölgesi
Serebral Korteks * Frontal lob *Primer oditori korteks *Medial prefrontal korteks	*Kaudal
Serebellum *Derin serebellar nükleus	
Bazal Ganglion * STN * Endopedünküler nükleus/GPi * Substansiya nigra * Ventral tegmental bölge * Striatum	* Rostral * Rostral
Tektum *Süperior kollikulus	
Beyin Sapı * Laterodorsal tegmental nükleus * Kontralateral PPN	
Ön Beyin * Lokus seruleus *Habenula * Mezopontin rostromedial tegmental nükleus * Zona inserta * Dorsal rafe	* Kaudal

Çıkan projeksiyonlar inenlere ağır basmaktadır. İnen fiberler medüller ve pontin retiküler formasyon ve spinal korda yönlendirilmiştir. PPN'nin kontralateral PPN ile bağlantıları da vardır (9). İlâveten talamik ve striatal projeksiyonların bilateral bulunduğu rapor edilmiştir (13). Bu bilateral projeksiyonların lokomotor ve ekstremiteler arası koordinasyonda önemli bir rol oynadığı sunulmuştur (14). PPN ve BG- talamokortikal devrinde normal ve parkinsonizm durumlarındaki fonksiyonel ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. PPN ve bazal ganglion- talamokortikal devrinde fonksiyonel ilişki: A) Normal. PPN bazal gangliondan inhibitör inputlar ve multipl motor alakalı serebral korteksten eksitator inputlar alır. Örn: SNr ve GPi. Sırasıyla bu SNC2 ye eksitator output ve beyin sapına inen output gönderir. B) Parkinsonizm. Bazal ganglionda aşırı inhibisyon alan PPN hipoaktiftir. Böylece PPN'den Snc'ye output azalır. Bu, hareketin azalmasıyla sonuçlanır. Örn: akinezi. (açık ok: eksitator projeksiyon, dolu ok: inhibitör projeksiyon, solid çizgi: normal, kesikli çizgi: hipoaktif, koyu çizgi: hiperaktif). (J Neurol (2005) 252(suppl 4): IV/)'dan alınmıştır.)

Beyin ve spinal kordun bir çok alanında çeşitli bağlantıları olan PPN'nin birçok işlevle ilişkili olması şaşırtıcı değildir. Bunlar uyku uyanıklık döngüsü, lokomotor aktivite, kas tonusu, özendirici motivasyon, ısırma ve kemirme, antinosisepsiyon, korkutma refleksi, kognitif ve işitsel işlem kontrolüdür (15, 16)

PPN nöronları, intraselüler kayıtlamadan sağlanan intrinsek elektrikal membran özellikleri üzerine dayalı üç tipe (I, II, III) karakterize edilmiştir (7, 17, 18, 19). Tip I nöronlar bir hiperpolarize akımın karşılanmasından sonra, seri aksiyon potansiyellerinin patlamaya yol açtığı düşük eşikli Ca diken dalgası ile karakterizedir. Tip II nöronlar patlamaz, fakat onun yerine bir depolarizan enjekte akım sonucunda büyük bir hiperpolarizasyon sonrası yalnız aksiyon potansiyelleri ateşler. Tip III, Tip I ve Tip II' nin her ikisinin karakteristiklerine sahip değildir (7).

PATOLOJİ

Bugüne kadar yapılan çalışmaların ortak bulguları, temel patolojinin bazal ganglionda olduğunu göstermektedir (20, 21, 22)

Özgül biyolojik belirteç veya tanı testinin yoksunluğunda kesin PH tanısı sadece otopsiyle konulabilir. Bir nörodejeneratif hastalık olarak PH'nin başlıca özgün patolojik özellikleri (1) SN'de depigmentasyonla birlikte özellikle SNC'deki melanin- ve dopamin- içeren nöronlarda ve lokus seruleustaki norepinefrin içeren nöronlarda dejenerasyon, (2) SNC , lokus seruleus ve bazı kortikal alanlar gibi beynin diğer bölümlerinde Lewy cisimciklerinin varlığıdır (eozinofilik sitoplazmik birikimler) (23).

PH olanlarda PPN'de nöronal azalma rapor edilmiştir (24). Bu raporlar kuvvetle motor davranışların kontrolünde bazal ganglia devre sistemindeki PPN'nin önemli bir geçiş olarak davrandığı görüşünü desteklemektedir. Ancak PPN'nin nöronal mekanizması halen tam olarak çözümlenememiştir.

KLİNİK

PH'nin görülümü zorlukla fark edilebilen tremordan hastalığın son evresindeki ciddi malüliyeteye kadar değişebilir. PH'nin klinik özelliklerinin geriye dönük irdelenmesi sonucu bildirilen erken özgül olmayan belirtiler yaygın kas katılığı, uzuvlarda ağrı veya paresteziler, konstipasyon, uykusuzluk ve ses şiddetinde azalmadır (25, 26). Hastalık ilerledikçe ortaya çıkan daha özgül şikayetler içinde ise ince motor beceride sorunlar, koku duyusunda azalma, iştah kaybı ve anksiyete ile beliren tremor yer alır. Aile bireyleri, hastanın etkilenen tarafta yürüyüşe eşlik eden kol hareketlerinin azaldığı, emosyonları dışavurumu fakirleştiği, içe dönme ve sabit fikirli oluş gibi kişilik değişiklikleri geliştiğini ifade etmektedir (25). PH'nin kardinal bulguları ise tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir.

İstirahat tremoru, PH'nin en iyi tanımlanan ve en spesifik kardinal bulgusudur. Tremor en sık ellerde, bazen de ayaklar, dil, çene yada dudakta olabilir. Başlangıçta aralıklıyken zamanla sürekli hal alır ve karşı beden tarafına da geçer

(27). Hastaların %15'inde, hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez. Tremor stres ile, mental aktivite sırasında (örneğin aritmetik işlemi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (2).

Bradikinezi yavaşlığı, akinezi hareketin olmayışını tanımlar ve tüm Parkinson hastalarında görülür. Hastalarda motor bir plana başlamak ve onu yürütmek güçtür. Hastalarda sadece istemli motor hareketlerde değil, aynı zamanda mimik hareketler, yürürken kolları sallama veya yutkunma gibi otomatik hareketlerde de bir azalma söz konusudur. Hastalığın en fazla özürüllüğe neden olan semptomları arasında yer alır. Bradikinezi de diğer parkinsoniyen bulgular gibi hastanın emosyonel durumu ile bağlantılıdır. Bunun en önemli görüntüsü paradoksal hiperkinezi adı verilen fenomendir (28). Bradikinezinin nedeni, globus pallidustaki inhibitör dopaminerjik uyarıların azalması sonucu talamusun ventrolateral nükleusundaki nöronların inhibisyonunda artış ve motor korteksteki nöronları stimulusundaki kayıptır (29).

Rijiditede, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonus artmıştır (28). Rijidite bir semptom, değil bulgudur. Distal eklemlerde saptanabilir. Eğer proksimal eklemlerde, boyunda ve/veya gövdede rijidite varsa prognoz endişe vericidir. Çünkü aksiyel rijidite dopaminerjik tedaviye o kadar iyi yanıt vermez. Doğası gereği, Parkinson rijiditesi plastiktir, sıklıkla bir dizi küçük silkinme şeklinde (dişli çark rijiditesi) gerçekleşir. (30).

Postüral instabilite, normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması yada kaybıdır. Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde görülür. Oturdukları yerden desteksiz kalkmada zorluğa veya düşme eğilimine yol açabilir (28). Bu sebeple PH'nin en fazla özürüllük yaratan kardinal bulgusudur. Postural dengesizliğin özellikle gövdede fleksiyon postürü (kamptokormi) ile beraber olduğu hastalarda, festinasyon denilen ve düşmemek için öne doğru yer değiştirmiş olan normal ağırlık merkezini kovalamak için gittikçe artan hızda yürüme ortaya çıkar (25).

Parkinsonizm tanı kriterleri; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postural refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donmayı (motor bloklar) içerir. İstirahat tremoru veya bradikineziden biri dahil bu bulgulardan en az ikisinin olması kesin, sadece istirahat tremoru veya bradikinezi olması muhtemel, istirahat tremoru ve bradikinezi dışındaki özelliklerden en az ikisinin görülmesi olası parkinsonizmi düşündürür (25).

MEDİKAL TEDAVİ

PH'de tedavi yaklaşımları semptomatik tedavi (farmakolojik/cerrahi), nöroprotektif tedavi, kullanılan ilaçlara bağlı ortaya çıkan komplikasyonların önlenmesi ve restoratif yaklaşımı içerir (31). PH'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlardan ilk grup levodopa içeren ve ilişkili ilaçlar, ikinci grup ise dopamin agonistleri (non- ergo agonistler, ergo türevi agonistler, MAO-B inhibitörleri, amantadin, antikolinergikler, periferik dopamin blokeri) dir (32).

Bugün hala PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopa'dır. Bu ilaç bradikineziyi, rijiditeyi ve ilişkili ağrıyı hızlı ve etkili şekilde rahatlatır, bir çok hastada tremoru da düzeltir (30). Bununla birlikte levodopanın hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskineziler) zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve PH'nin aksiyel motor semptomları (postural instabilite, dizartri, disfaji, fleksör postür, donma gibi) ve tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Parkinson semptomlarını tedavi ederken kullanılan levodopadan sonraki en güçlü ilaçlar dopamin agonistleridir. Bugün için PH tedavisinde ideal bir ilacın varlığından söz etmek mümkün gözükmemektedir.

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide prekürsörü olan levodopa (L- 3, 4- dihidroksi- fenialanin) kullanılır. Levodopa beyinde dopamine çevrilerek etki ettiği için, periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte kullanılır. Ayrıca periferik dopamin oluşumu azaldığından periferik dopaminerjik yan etkiler (iştahsızlık, kusma, bulantı, ortostatik hipotansiyon gibi) de kısmen engellenmiş olur (32).

CERRAHİ TEDAVİ

Yirminci yüzyılın ilk beş dekadında, PH'de motor ve premotor kortekse ablatif veya deafferentatif yöntemler, servikal kordotomi, mezensefalik pedinkülotomi gibi çok çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Bazal ganglionlar seviyesinde PH'nin cerrahi tedavisine 1939 yılında Meyers öncülük etmiştir (25). 1947'de, Spiegel ve Wycis' in sterotaksik cerrahi prosedürlerinin prensiplerini ortaya koymasından sonra, PH ve diğer hareket bozukluklarının semptomlarının tedavisinde pallidum ve ansa lentikularise lezyon uygulamaya başlanmıştır (33, 34). 1951 yılında ilk steotaksik talamotomi, Hassler ve Riechert tarafından yapılmıştır (33) .

Hareket bozuklukları olan hastaların çoğu etkili ilaçlar ile tedavi edilir. Küçük bir bölümü ise, refrakter semptomları nedeniyle cerrahi müdahalelerle tedavi edilebilir. Yıllar geçtikçe, bu işlemlerin güvenliği ve etkinliği stereotaksin kullanımı, radyofrekans lezyon, non-invaziv görüntüleme, ve şimdi derin beyin stimülasyonu (DBS) ile iyileştirilmiştir (35). PH'de STN, GPi ve talamus (nükleus ventralis intermedius) olmak üzere üç ayrı anatomik bölgeye cerrahi girişim planlanır. Bu girişim, anatomik bölgelerden birine ya yüksek frekans elektrik uyarısı ile depolarizasyon bloğu yapmak yada ablasyon uygulayarak aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla uygulanır.

Talamotomide ablasyon, talamusun ventralis intermediusuna uygulanır. Klasik olarak kontralateral tremoru iyileştirdiği bilinmektedir (36). Prosedürün uygulanışı, tremorun haricinde özellikle distoni, hemiballismus ve ciddi levadopaya bağlı diskinezi durumları için de genişletilmiştir (25, 37, 38). Geçici komplikasyon olarak kontralateral hemiparazi, konfüzyon, dizartri, kontralateral ataksi, afazi, kontralateral distoni ve hemisensoriyal defisit saptanabilir. Kalıcı komplikasyonlar ise hastaların %2- 23'ünde görülen disfazi, dizartri, apraksi ve ölümdür (36). Cerrahi bilateral talamus için planlanıyorsa ciddi komplikasyonlar nedeniyle talamotomi yerinde DBS tercih edilmelidir.

Pallidotomide ablasyon, 1950'li ve 1960'lı yıllarda anteriora uygulanmış olsa da, özellikle tremorda tatmin edici olmayan değişken sonuçlar nedeniyle ve posterior

pallidotomide daha iyi sonuçların elde edilmesi ve DBS uygulanmaya başlaması nedeniyle son yıllarda daha az olarak yapılmıştır (25). Pallidotominin en kuvvetli etkisi levodopaya bağlı diskinezinin iyileşmesidir (39). Ancak sadece levodopaya bağlı diskineziyi değil aynı zamanda PH'ye bağlı bradikineziyi de iyileştirmektedir. Bu durum en iyi pallidotomiye takiben 'off' döneminde hareket ve reaksiyon zamanındaki iyileşmenin gösterilmesiyle kanıtlanır. Ayrıca tek taraflı pallidotomi, 'on' döneminde ölçülen basit ve seçilmiş reaksiyon zamanlarındaki iyileşme ile de ilişkilidir (25). Hastaların %35'inde geçici, %15'inde kalıcı komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar görme alanı defektleri, kognitif bozukluklar ve perioral hipoestezidir (36). GPi'nin en ventral kısmının lezyonu, en çok antidiskinetik etkiyi sağlamaktadır (40).

STN'de ablasyon, DBS dönemine denk geldiğinden klinik olarak çoğunlukla stimülasyon, lezyon yerine tercih edilmiştir.

Yapılan araştırmalarla birlikte motor kontrolün temelini oluşturan fonksiyonel anatominin kısmen anlaşılması, teknolojinin giderek gelişmesi, diğer cerrahi yöntemlerin ciddi komplikasyonları ve mevcut medikal tedavilerin yan etkileri nedeniyle, DBS uygulamasına başlanmıştır. 1997'de talamusta DBS için, 2001'de subtalamik nükleusta DBS için FDA onayı alınmıştır.

Çok uzun zamandır bilinmektedir ki, talamotomi sırasında lezyon tarafının yüksek frekanslı stimülasyonu (>100 Hz) geçici olarak tremoru baskılamaktadır (25, 33). Bu gözlem 1960'lı yıllarda hareket bozukluklarının tedavisinde ve daha sonra kronik ağrı tedavisinde kronik talamik stimülasyonun kullanımına öncülük etmiştir. Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar için en yaygın kullanılan ya da soruşturma altında olan DBS hedefleri tablo-5'te gösterilmiştir.

Optimal sonuçları elde etmek için, hangi işlem olursa olsun, DBS cerrahisi adayları için uygun hasta seçimi kritiktir. DBS uygulanması için hasta seçiminde değerlendirilen kriterler: 5 yıldan fazla PH olması (atipik özelliklerin ortaya çıkması ve dopaminerjik tedaviye cevabı belirlemek için), dopamine yanıt (%3'ten fazla

düzelme), optimal medikal tedaviye rağmen ciddi diskinezi, medikal tedaviye dirençli tremor, normal MRI, atipik veya sekonder parkinsonizm olmaması, demans ve depresyon olmaması, genel tıbbi durumun iyiliği ve gerçekçi beklentilerin olmasıdır (25).

Stereotaktik fonksiyonel cerrahi derin beyin yapılarında noktasal hedeflere elektrodlarla ulaşmayı gerektirir. Bu işlem beş aşamada gerçekleşir: Stereotaktik hacmin oluşturulması, görüntüleme ve planlama, hedefe ulaşma, hedefin nörofizyolojik yöntemlerle doğrulanması ve nihai işlem.

Stereotaktik hacmin oluşturulması için lokal anestezi eşliğinde stereotaktik çerçeve kafaya takılır. Çerçevenin üzerine oturtulan kübik lokalizasyon kutusu, çerçeve içindeki her noktanın koordinatlarının belirlenebileceği bir hacim oluşturur. Sonra stereotaksik görüntüleme ve planlama aşaması için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (BT) çekilir. İnce kesitlerde üçüncü ventrikül bölgesi, özellikle ön ve arka komissuralar görüntülenerek stereotaksik veri tabanı elde edilir. Ayrıca bazı yardımcı bilgisayar programları sadece stereotaksik şartlarda çekilen BT' yi öncesinde çekilen MRI incelemesiyle birleştirmek suretiyle MRI'da görünen hedeflerin koordinatlarını tespit etmeye olanak vermektedir. X, Y, Z koordinatları belirlendikten sonra cerrahi aşamaya geçilir. Stereotaktik çerçeveye ameliyat masasına yerleştirilen hastaya sadece lokal anestezi altında ortadan kalkmasını istediğimiz semptomların karşı tarafında, koroner sütün önünde ve pupilla çizgisinde c şeklinde insizyon açılır. 14mm çapında bir 'burr hole' açıldıktan sonra durada küçük bir insizyon yapılarak, korteksin damarsız bir noktası elektrod girişi için seçilir. Stereotaksi cihazının yayı hedefin koordinatlarına göre çerçeveye takılır. Elektrodlar hedefe hesaplanan açılarda gönderilmiş olur. Bundan sonraki aşama hedefin elektrofizyolojik doğrulanmasıdır. Bunun için ilk ipucu elektrod hedefe tam isabet ettiğinde, semptomların kısa bir süre için kaybolmasıdır. Elektrofizyolojik doğrulama makrostimülasyon ve mikroelektrod kayıt yöntemleriyle haritalama yapılarak olur. Makrostimülasyonda kalıcı olan elektrod hedefe ulaştığında, yüksek frekanslı akım verilerek semptomun ortadan kalkması beklenir. Semptom devam ediyorsa elektrod doğru yerde değildir. Bu yöntem ameliyat

sonucunu önceden gösteren, özel araç gereç gerektirmeyen, zaman kaybettirmeyen ve güvenilir bir haritalama tekniğidir. Mikroelektrod kayıt ise hücrel elektriksel faaliyetin tek tek nöronlardan ya da en fazla birkaç nörondan kaydını sağlayan ve hücrelerin karakteristik faaliyet paternleri gözlenerek hedefe ulaşılan bir haritalama yöntemidir (41).

PPN DBS en çok yürüme ve postürel öğelerde etkili olmuştur. Medikal tedavi altındaki dönemde, STN DBS ve PPN DBS'nin beraber kullanımı, ayrı ayrı kullanıma göre belirgin daha fazla iyileşme göstermiştir. Ayrıca her iki hedefin beraber stimülasyonu günlük yaşam etkinliğinde belirgin düzelme sağlamıştır. Yazarlar bu bulguların ilerlemiş PH vakalarında PPN DBS uygulamalarının standart STN DBS uygulamaları ile kombinasyonlarının, özellikle STN DBS uygulamasına cevabın zamanla kötüleştiği vakalarda, yürümeyi düzelttiği, dopamin aracılı 'on' durumunu optimize ettiğini ve ayrıca progresif supranükleer felç gibi durumlarda da fayda sağlayabileceğini gözlemlemiştir (25).

DBS'nin uygulanmasıyla olumsuz bir sonuç alındığında stimülatörün çıkarılması ile hastanın eski durumuna dönmesi, bilateral uygulanabilmesi ve bilateral uygulandığında komplikasyon riskinin bilateral destrüktif cerrahi kadar sık olmaması, değiştirilebilen parametreleri sayesinde klinik etkinliğin olduğu ancak yan etkilerin çıkmadığı ayarlamalar yapılabilmesi DBS'nin avantajlarından. Dezavantajları ise pahalı olması, ayarlamaların yapılabilmesi için hastanın kontrollere gelmesinin gerekmesi ve jeneratörün gövdede yabancı cisim etkisiyle oluşturabileceği komplikasyonlardır (36).

Tablo- 5: Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar için en yaygın kullanılan ya da soruşturma altında olan DBS hedefleri. (Clinical Pharmacology & Therapeutics (2010) / Volume 88 Number 4: 560' dan alınmıştır.)

Parkinson hastalığı	Subtalamik nükleus Globus pallidus internus Thalamus (ventralis intermedial nükleus)
Distoni	Globus pallidus internus Subtalamik nükleus Talamus (ventralis oralis anterior ve posterior)
Tremor	Thalamus (ventralis intermedial nükleus) Posterior subtalamik bölge Zona inserta
Ağrı	Talamus (ventralis kaudal nükleus) Periakvaduktal / periventriküler gri madde
Baş ağrısı	Posterior hipotalamus
Epilepsi	Talamus (anterior talamik nükleus) Talamus (sentromedian nükleus) Subtalamik nükleus Hipokampus Lokus seruleus Kaudat nükleus Mamiller badiler / mamillotalamik trakt.
Tourette sendromu	Talamus (intralaminar nükleus) Globus pallidus internus Globus pallidus eksternus
Obsesif – kompulsif bozukluklar	İnternal kapsül (anterior bacak) Subtalamik nükleus Nükleus akkumbens İnferior talamik pedünkül Kaudat nükleus
Depresyon	Subkallozal singulat giyrus İnternal kapsül (anterior bacak) Nükleus akkumbens İnferior talamik pedünkül Lateral habenula
Saldırganlık	Hipotalamus
Uyuşturucu bağımlılığı	Nucleus akkumbens
Hafıza problemleri / Alzheimer hastalığı	Hipotalamus / fornix
Minimal bilinçli evreler	Talamus (intralaminar nükleus)
Hipertansiyon	Periakvaduktal / periventriküler gri madde
Obezite	Hipotalamus

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce, Pamukkale Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu kararıyla 03. 03. 2010 tarihinde 2010/015 numarasıyla onay alındı. Çalışmanın deneysel bölümü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda, görüntüleme bölümü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tomografi ünitesinde yapıldı.

Çalışmada deney hayvanı olarak aynı yaş grubunda ortalama ağırlığı 292 gram (284-317) olan, sağlıklı, 14 adet erkek erişkin *wistar* cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar altları plastik, üst kısımları tel ve içinde talaş serpiştirilmiş olan kafesler içerisine konuldu. Kafesler haftada iki kez temizlendi. Hayvanlar süt-pelet denilen yemlerle beslendi. Yem ve su kapları sürekli kontrol edilerek yeterli miktarda su ve yem almaları sağlandı. Hayvanların tamamı çalışma süresi boyunca oda ısısında (ortalama 22 derece), %50 nem ortamında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık siklusu bulunan odalarda bakıma alındı. Hayvanlara yapılan tüm işlemler, çalışma süresi boyunca hayvan çalışma etiğine uygun olarak ve veteriner kontrolünde gerçekleştirildi. Cerrahi işlem sırasında tüm sıçanların vücut sıcaklıkları kontrol edilerek 37±/± 0,5 C derecede kalmaları sağlandı. Sıçanların anestezi altında kaldığı sürenin uzaması halinde, ek dozlarla anestezi sağlandı ve dehidratasyonu önlemek için subkutan olarak serum fizyolojik enjekte edildi.

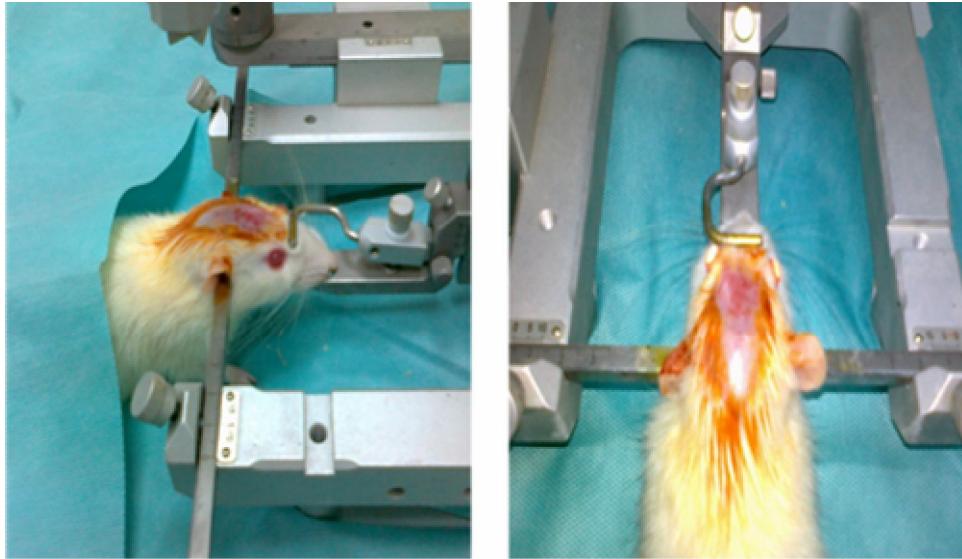
Deney hayvanları iki gruba ayrıldı. İlk grup olan kontrol (sham) grubunda 7 adet sıçana bilateral STN'ye birer elektrod ve sağ PPN'ye bir elektrod yerleştirildi. Ardından PPN elektrofizyolojik mikrokayıtlaması yapıldı. İkinci grup olan 7 adet sıçana, sham grubundaki sıçanlara uygulanan işlem aynen tekrarlandı. Ek olarak STN'den 0,5 hz, 10 hz, 60 hz ve 130 hz frekanslarında stimülasyon vermeden önce ve verdikten sonra PPN elektrofizyolojik mikrokayıtlaması yapıldı.

ANESTEZİ

Sıçanların anestezisinde 90 mg/ kg ketamin hidroklorür (Ketalar flekon, 50 mg/ml, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş, İstanbul) ve 10mg/ kg xylazine hidroklorür (Rompun %2 enjektabl flakon, Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Ş, İstanbul), tek enjektörde steril olarak karıştırılarak intraperitoneal yolla uygulandı. Deney esnasında gereksinin duyulması durumunda, başlangıçta uygulanan dozların % 20' sini aşmayan ek dozlar tekrarlandı.

CERRAHİ İŞLEM

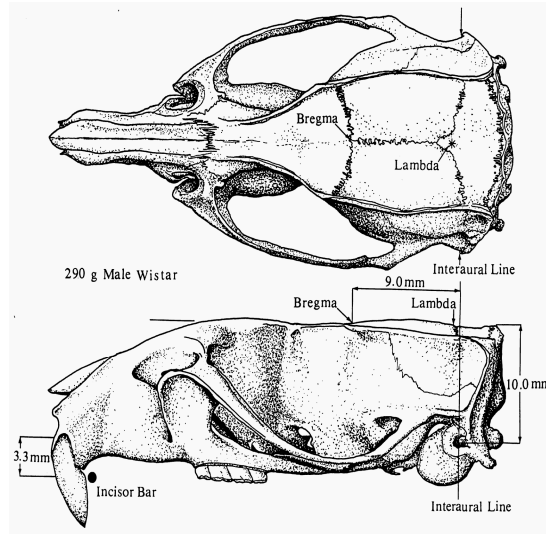
Anestezi sağlandıktan sonra sıçanlar operasyon masasına alındı. Sıçan, stereotaksik alet (STOELTING CO. ILLINOIS 60191 USA) yardımı ile tespit edildikten sonra, gözlerin hizasından başlayıp boyun kısmına dek uzanacak şekilde jiletle traş edilip bu bölgedeki kıllardan temizlendi. Ardından traş yapılan alana *polyvinyl pyrolidone iod* kompleksi (Batticon %10, Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler San ve Tic. A.Ş. Samsun) sürülerek cilt antisepsisi sağlandı (Şekil 3).



Şekil 3: Sıçanın stereotaksik alet yardımı ile tespiti, sonrasında traşlanmış ve cilt antisepsisi yapılmış cerrahi alan.

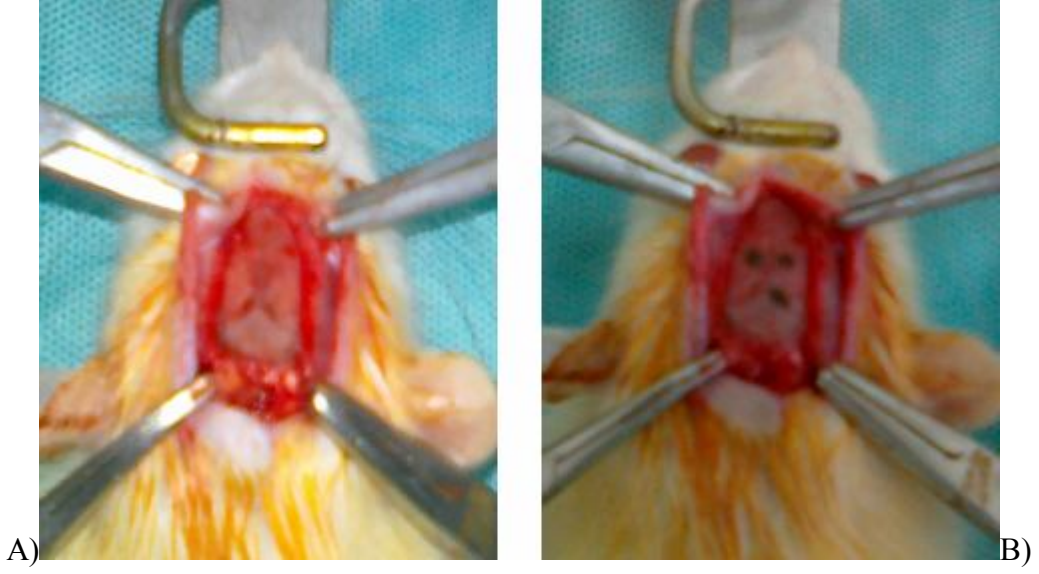
Sonra 15 numara bistüri yardımı ile sagittal sütür boyunca, yaklaşık 3cm'lik rostra-kaudal insizyonla cilt ve cilt altı geçildi. Kanama kontrolü altında cilt galea ile birlikte laterallere doğru disseke edilip klemplerle retrakte edildi. Böylece bregma ve

lambda ortaya kondu (Bregma ve lambdanın Şekil 4’te şematize görünümü gösterilmiştir). *Paxinos ve Watson* atlasında bregma noktası referans alınarak cerrahi öncesi koordinatlar belirlendi. Bu koordinatlar STN için anterior-posterior (AP): -3,8 mm; medial-lateral (ML): -2,5 mm(sağ STN için)/ +2,5 mm (sol STN için); dorsal-ventral (DV): dura seviyesinden 8mm’ dir. PPN için ise AP: -7,8 mm; ML: +1,85 mm; DV: dura seviyesinden -6,5 ile -8,5 mm aralığıdır. Belirlenen AP ve ML koordinatlarına göre bilateral STN ve sağ PPN için giriş yerleri hesaplanarak, sıçanın kafatasına işaretlendi (Şekil 5: A, B). Ardından yüksek hızlı dril (Dremel 4000, model 225) ile işaretlenen noktalarda üç adet *burr hole* açıldı ve *burr hole* sınırındaki ince kemik parçalar eğri uçlu penset yardımı ile temizlendi (Şekil 6: A, B). Ardından bölgelerdeki dura ince bir iğne ucuyla insize edildikten sonra yine eğri uçlu penset yardımı ile temizlendi. PPN giriş bölgesinin sagittal sinüse çok yakın olması nedeniyle, sagittal sinüs kanamasından korumak için bu bölgede özellikle dikkatli çalışıldı.

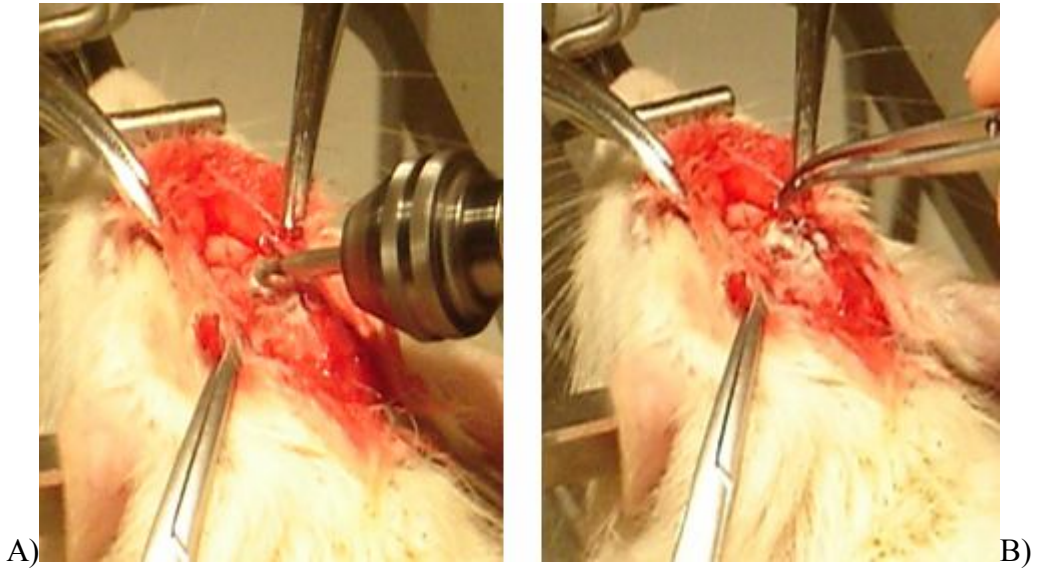


Şekil 4: Sıçan kafatası şeması. (Paxinos C. ve Watson C. *The Rat Brain*. California: Academic Press 1998: pp 126’den alınmıştır.)

STN için kullanılan bilateral konsantirik elektrodun uzunluğu 10mm ve interelektrod mesafesi 5mm’dir. Paslanmaz metalden üretilmiştir (Commat Ltd. Ankara, Türkiye). PPN için kullanılan elektrod ise *microTargeting™ Electrode 1x* (Medtronic, Minneapolis, USA)’dir. Bu elektrodun iç bölümü platin-iridyum kombinasyonundan, dış bölümü ise paslanmaz çelikten imal edilmiştir.

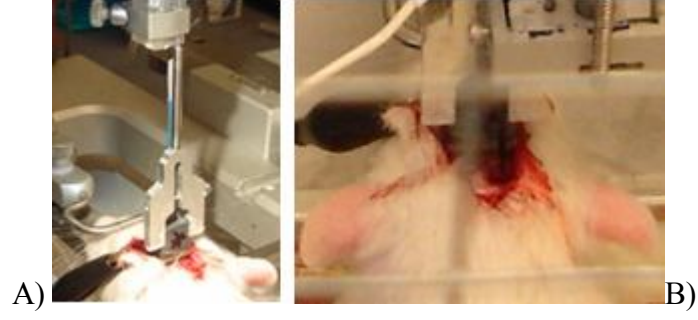


Şekil 5: Sıçanlarda cerrahi işlem; A) Cildin galea ile birlikte laterallere doğru disseke edilip klemplerle retrakte edilişi. B) Belirlenen AP ve ML koordinatlarına göre bilateral STN ve sağ PPN için giriş yerleri hesaplanıp sıçanın kafatasına işaretlenmesi.



Şekil 6: Burr hole açılması; A) Yüksek hızlı dril ile işaretlenen noktalarda burr hole açılması. B) Burr holedeki ince kemik fragmanların ve duranın uzaklaştırılması.

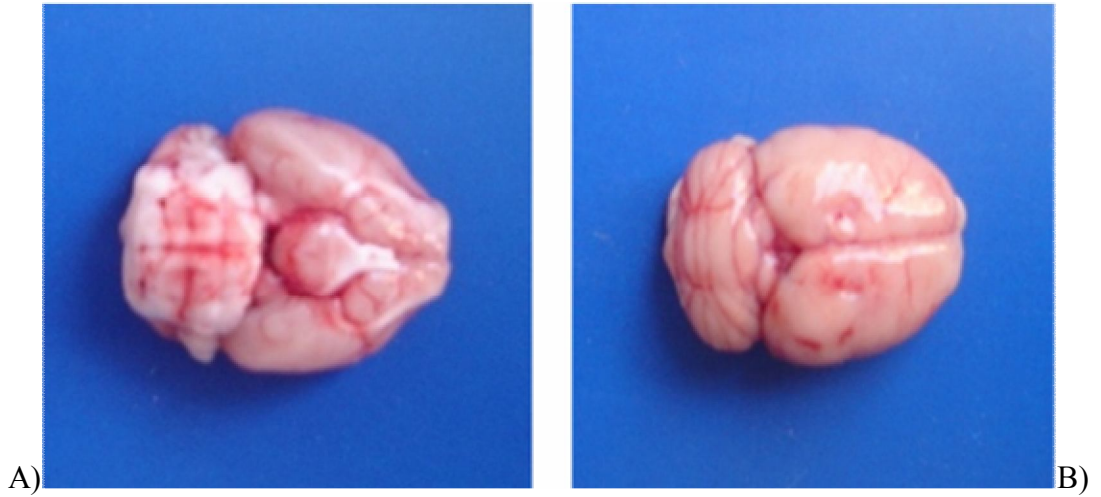
Tek kolla stereotaksik alete bağlanan bilateral konsantirik lektrodlar, daha önce belirlenen koordinatlarda STN'ye yerleştirildi. Ardından stereotaksik aletin diğer koluna bağlanan mikroeletrod, yine daha önce belirlenen koordinatlarda PPN'ye yerleştirildi (Şekil 7).



Şekil 7: Elektrodların yerleştirilmesi: A) Önce bilateral elektrodun, bilateral STN'ye yerleştirilmesi. B) Sonra PPN'ye elektrod yerleştirilmesi.

Stimülasyon için dijital stimülatör (ML408 Dijital Stimülatör, ADInstruments Pty Ltd, Avusturalya Hz) kullanıldı. Stimülasyon parametrelerini; 300 saniye stimülasyon süresi, 100 mikroamper amplitüd, 60 mikrosaniye puls ve 0.5, 10, 60 ve 130 Hz frekanslar olarak belirlendi. Stimülasyon ve mikrokayıtlama için PowerLab/8SP (ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, Avusturalya) ünitesi kullanıldı.

Kayıt işlemi tamamlandıktan sonra servikal dislokasyon sonrası, sıçanların beyinleri çıkarılarak, daha sonra yapılacak patolojik inceleme için ayrıldı (Şekil 8).



Şekil 8: Kayıt işlemi tamamlandıktan sonra çıkarılmış sıçan beyininin A)alttan ve B)üstten görünümü.

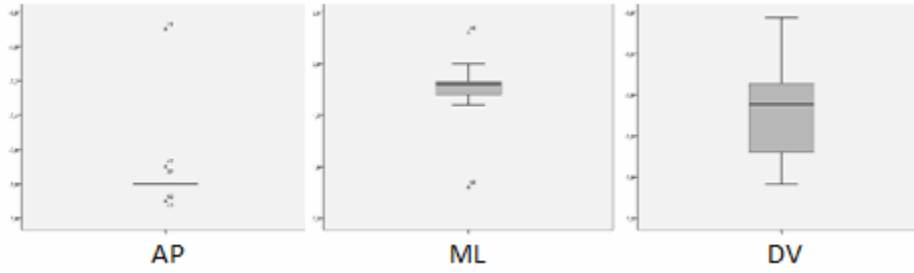
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 17 programı kullanılarak, bilgisayar ortamında, elde edilen verilerle yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığından non-parametrik bir test olan *Wilcoxon* testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak medyan ve çeyrekler arası fark tercih edildi.

BULGULAR

Kayıt yapılan PPN nöronlarının koordinat ortalama değerleri; AP: -7,768, ML: 1,77, DV: -7,2 olarak saptandı. Bu koordinatların dağılımı *boxplot* grafileri ile Tablo-6' da gösterilmiştir.

Tablo-6: AP, ML ve DV koordinatlarının dağılımı.



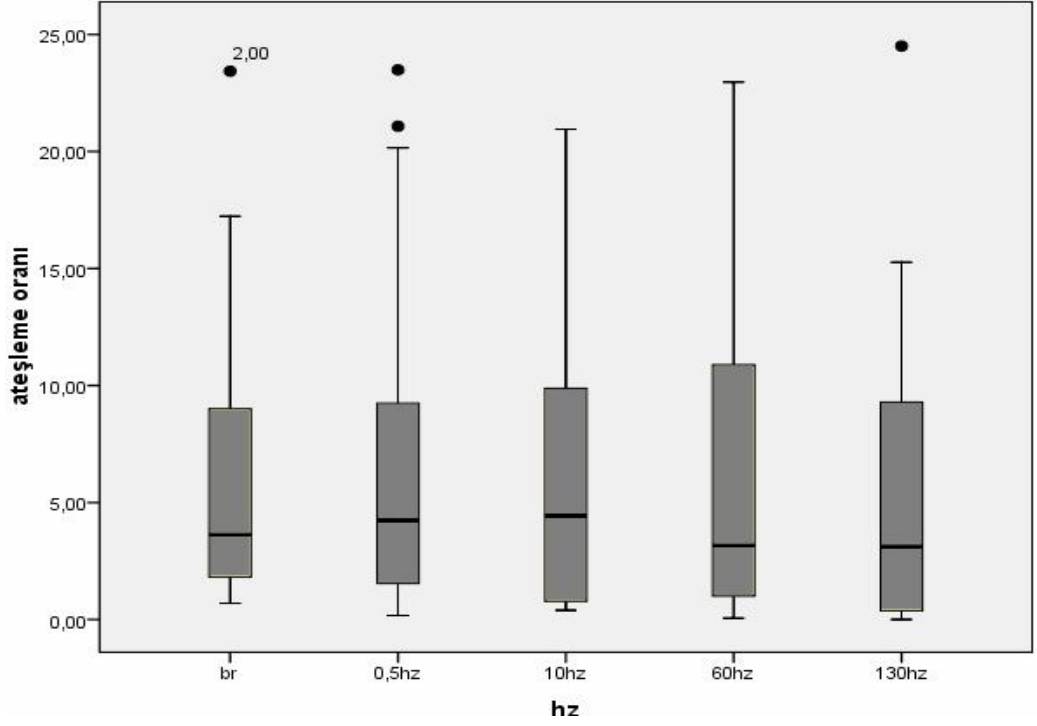
Hesaplanan koordinatlarda bulunan PPN nöronları burst, random ve regüler olmak üzere üç tip karakter sergiledi. Bunların dağılımı Tablo-7' de gösterilmiştir.

Tablo-7: İki grubun nöronlarının kayıt tipleri

		<u>Burst</u>	<u>Random</u>	<u>Regüler</u>	Total
Grup 1	Sayı	4	4	17	25
	Gruptaki %	16,0%	16,0%	68,0%	100,0%
2	Sayı	2	3	23	28
	Gruptaki %	7,1%	10,7%	82,1%	100,0%
Total	Sayı	6	7	40	53
	Gruptaki %	11,3%	13,2%	75,5%	100,0%

Bazal kayıt ve stimülasyon sonrası kayıtlar değerlendirildiğinde, 60 Hz stimülasyon sonrası kayıtlarda PPN nöronlarının ateşleme oranında artış görülmüştür (Tablo-8).

Tablo-8: Bazal kayıt, 0,5 hz , 10 hz, 60 hz ve 130 hz stimölasyon sonrası kayıtlarda, nöronlardaki ateşleme oranlarının karşılaştırılmasının boxplot grafik ile gösterilmesi.

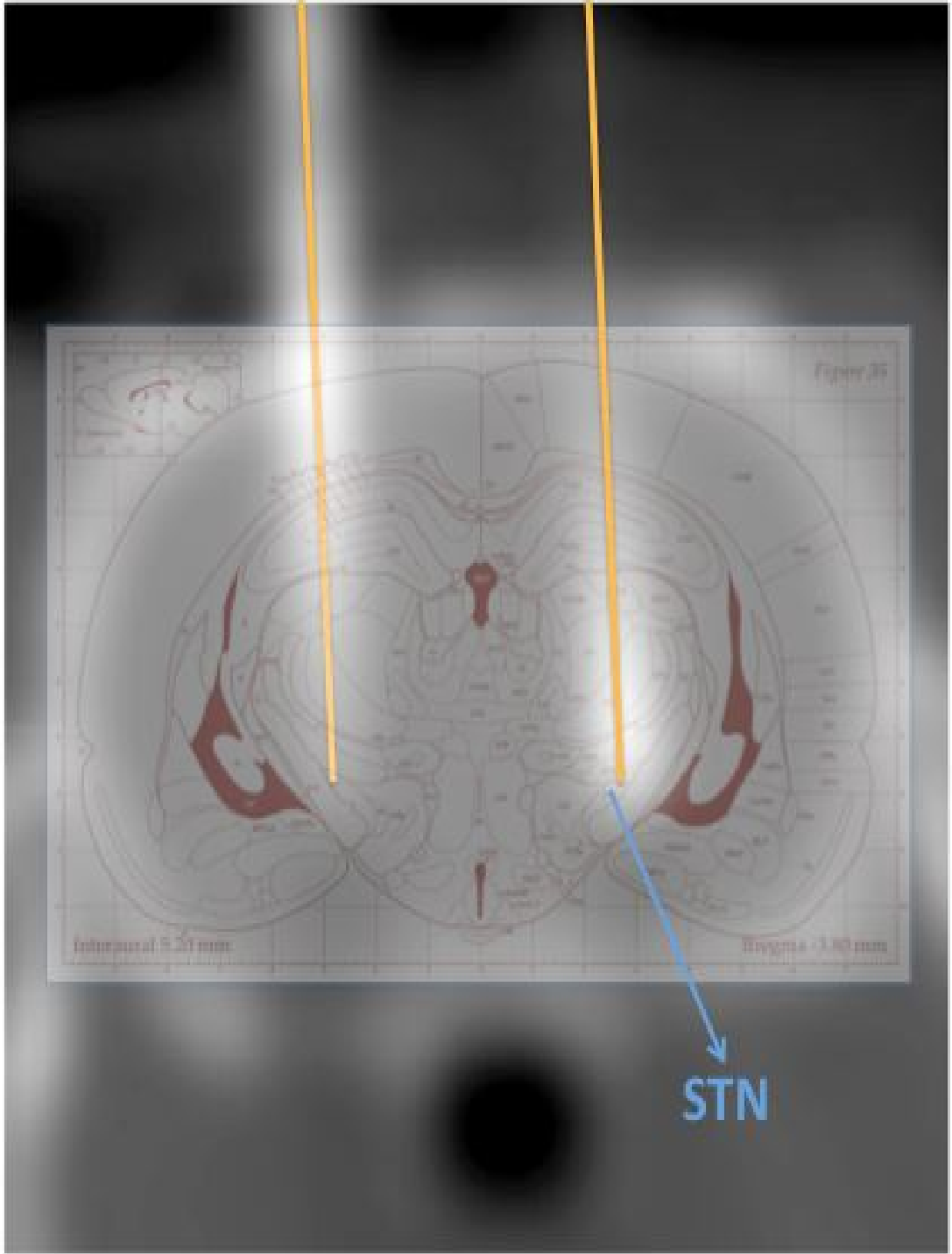


Tüm kayıtlarda, tanımlayıcı istatistik olarak tercih ettiğimiz medyan ve çeyrekler arası farka baktığımızda, 10 hz ve 60 hz stimölasyon sonrası kayıtlarda medyan değerlerinin aynı olup ve çeyrekler arası farkın belirgin şekilde düşük olduğu görüldü. Bununla beraber 10 hz stimölasyon sonrası medyanın, öncesine göre düşük olduğu ve 60 hz stimölasyon sonrası medyanın ise öncesine göre yüksek olduğu saptandı. Ayrıca 10 ve 60 hz stimölasyon sonrası medyan değerlerinin bazal kayıt medyan değerine göre yüksek olduğu saptandı. 130 hz stimölasyon sonrası çeyrekler arası farkın çok yüksek olduğu da görüldü. (Tablo-9)

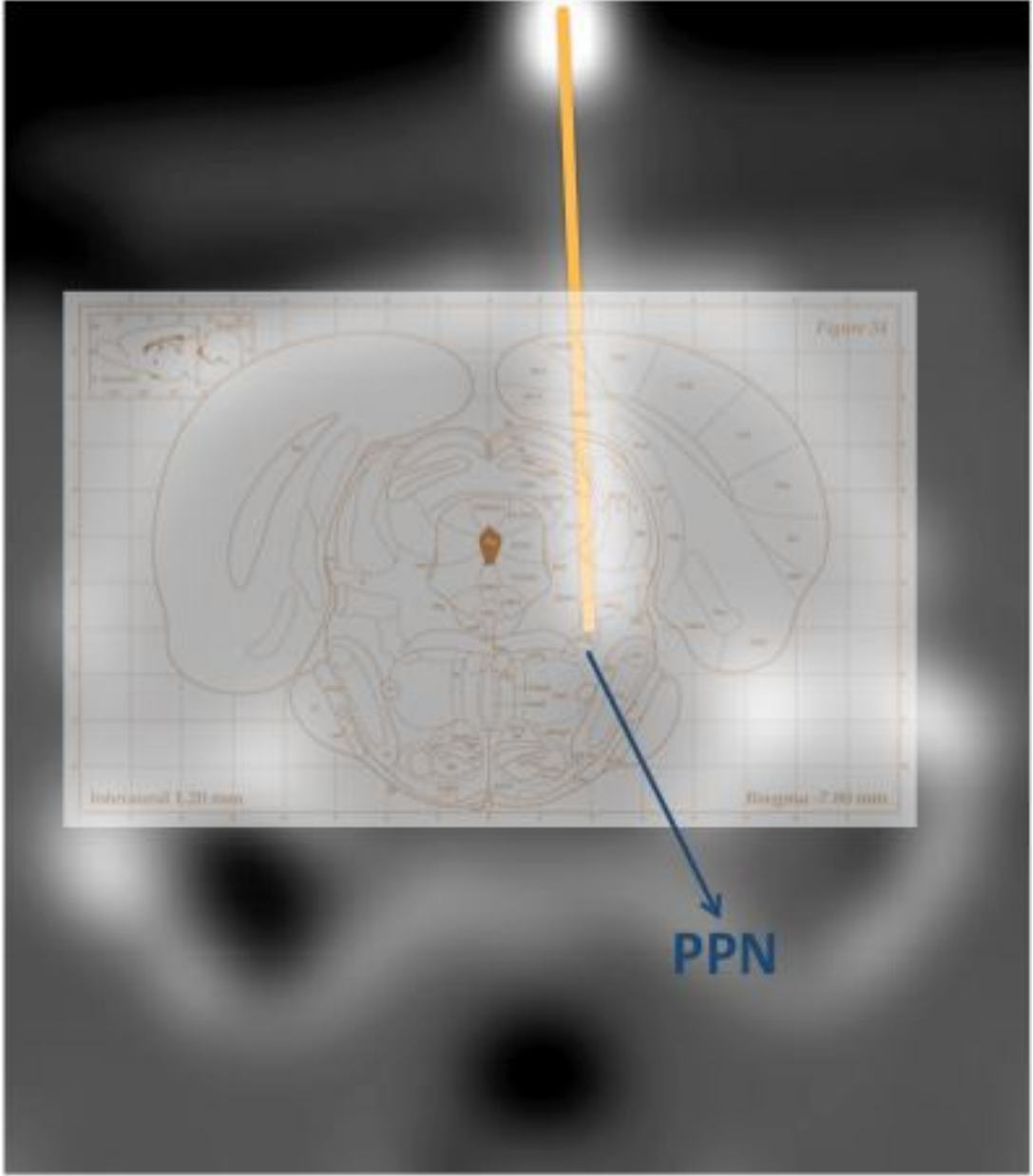
Tablo-9: Tüm kayıtların medyan ve çeyrekler arası fark ilişkisi.

Kayıt adı	Medyan	Çeyrekler arası fark
Bazal	3,6	7,3
0,5 hz sti öncesi	4,4	8,1
0,5 hz sti sonrası	4,4	9,3
10 hz sti öncesi	4,4	9,5
10 hz sti sonrası	4,0	1,2
60 hz sti öncesi	3,2	9,9
60 hz sti sonrası	4,0	1,3
130 hz sti öncesi	3,1	9,4
130 hz sti sonrası	4,2	13,7

Sıçanlara yerleştirilen elektrodların lokalizasyonunun tespiti için, hastanemizin bilgisayarlı tomografi ünitesinde beyin tomografisi çekildi. Çekilen bu tomografilerin koronal kesitleri, *Paxinos ve Watson* atlasında (42) referans olarak aldığımız koordinatlardaki koronal kesitler ile karşılaştırılarak, STN (Şekil 9) ve PPN (Şekil 10) için elektrodların lokalizasyonu değerlendirildi.



Şekil 9: Sıçanın koronal beyin tomografisinin *Paxinos ve Watson* atlasındaki figür 35 (bregma -3,80) ile karşılaştırılması sonucu, bilateral STN elektrodlarının lokalizasyonu.



Şekil 10: Sıçanın koronal beyin tomografisinin *Paxinos ve Watson* atlasındaki figür 51 (bregma -7,80) ile karşılaştırılması sonucu, PPN elektrodunun lokalizasyonu.

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı, mortalite ve yüksek morbidite ile sonuçlanan, yeryüzünde yaklaşık altı milyon kişide olduğu bilinen en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Mevcut tedaviler, yürüyüş ve postürde bozukluk gibi PH'nin aksiyal bulguları için sadece çeşitli derecede kontrol sağlar. Bu sebeple sosyal ve ekonomik yükü çok fazla olan bu hastalığın tedavisi için, öncelikle mekanizması tam olarak çözümlenmelidir.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların ortak bulguları, temel patolojinin bazal ganglionda olduğunu göstermektedir (20, 21, 22). PH olanlarda PPN'de nöronal azalma rapor edilmiştir (24). Bu raporlar kuvvetle motor davranışların kontrolünde bazal ganglion devre sistemindeki PPN'nin önemli bir geçiş olarak davrandığı görüşünü desteklemektedir. Son zamanlarda, çeşitli medikal tedavilere dirençli yürüme ve postüral bozulmayla birlikte olan PH'de PPN-DBS'nin bir alternatif terapötik hedef olduğu ortaya çıkmıştır.

PH'de sıklıkla kullanılan STN_DBs'de, kronik DBS'nin STN eksitatör deşarjı ile etkileşme ihtimali bu tedavinin potansiyel bir nöral koruyucu etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu görüş STN ablasyonunun, mitokondriyal toksin olan 3-nitropropiyonik asit ve katekolamin toksin olan 6-OHDA uygulanan sıçanlarda dopamin nöronlarının kaybını azalttığı ile desteklenmiştir (43). Ayrıca prodesürün hastalığın erken dönemlerinde uygulanmasının motor semptomları ve levodopa yan etkilerini önleyebileceği bazı yazarlar tarafından tartışılmıştır (44).

Elektrik stimülasyonu ile yapılan DBS'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat belirtilen açıklamalar yapılmaktadır. Bunlar; periferden gelen geri besleme iletim hattının kesilmesi, iletim bloğu, tremor tetikleyici sistemin desenkronize edilerek fonksiyonel ablasyonu, GPi'yi inhibe eden geniş aksonların spesifik aktivasyonu ve stimülasyona bağlı GABA salınımıdır (4).

Rauch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6-OHDA ile oluşturulmuş Parkinson modeli sıçanlarda, 24 saat 25 Hz ve 130 Hz stimülasyonun ardından lökomotor aktivite (açık alan testi) ve postüral instabilite (pole test) için lezyonun kontralateralindeki ekstremitenin kullanımını açısından test edilmiştir. Parkinson modeli sıçanlarda, 130 Hz ve 25 Hz yüksek (%20 eşik değerinin altında 25 Hz stimülasyon) stimülasyon, postüral instabilitede düzelmeye neden olduğu, ancak 'adhesive' uzaklaştırma testinde ekstremitenin kullanımında kötüleşme görüldüğü saptanmıştır. Ek olarak 25 Hz stimülasyon aktiviteyi düzeltirken, 25 Hz yüksek stimülasyon silindir ve açık alan testinde motor aktivitede bozulmaya neden olmuştur (45).

Nandi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı makak maymunlarında sol PPN'ye elektrod yerleştirilerek düşük frekans stimülasyon (5, 10, and 30 Hz) ve yüksek frekans stimülasyon (45, 60 ve 100 Hz) uygulanmıştır. Yüksek frekansta, özellikle 100 Hz stimülasyonda, bilinç değişikliği olmadan akinezi ve yüz ifadesinde bozulma saptanmıştır. Ayrıca distal motor fonksiyonu göreceli olarak korurken postüral kontrolü bozduğu gözlemlenmiştir. Düşük frekansta ise, postüral disfonksiyona neden olmamış, ancak proksimal kontralateral kolda 5Hz'lik tremora neden olmuştur. Bu çalışma PPN'nin düşük frekanslı stimülasyonunun fonksiyonunu engellemediği yada durdurmadığı ve hatta fizyolojik fonksiyonunu yönlendirebileceğini desteklemiştir. 3 ay boyunca PPN'de bulunan elektrodun çıkarılmasıyla bütün DBS'nin etkileri tamamen ve hızlı şekilde geri döndüğü gözlemlenmiştir (47).

Nöronal yapıların kronik yüksek frekans (>100 Hz) DBS'si, onların fonksiyonlarının inhibisyonu ile sonuçlanmıştır (47, 48).

GPI, STN, zona inserta ve PPN gibi hedefler PH'nin DBS uygulaması ile tedavi için araştırılmaktadır. Stefani ve arkadaşları, yürüme ve postüral stabilite gibi aksiyel semptomlarında medikal tedavi ile tatmin edici sonuç alınamayan, yürümede belirgin donma olan hastaları çalışmasından çıkardığı, 6 hastada yaptığı çalışmada STN ve PPN'ye bilateral DBS elektrodu yerleştirmiştir. Medikal tedavi verilmeyen

dönemde 25 Hz ile bilateral PPN-DBS stimülasyonu, Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği skorunda (UPDRS) ani % 45 düzelme ve 3-6 ay sonra ise bir düşüşle % 32 düzelme olarak sonuçlanmıştır. Ve en çok yürüme ve postüral öğelerde etkili olmuştur. Buna karşın, 130-185 Hz ile bilateral STN-DBS stimülasyonu ile % 54' lük düzelme saptanmıştır. Medikal tedavi altındaki dönemde, STN ve PPN DBS' in beraber stimülasyonunun, her hedefin tek başına stimüle edilmesine göre daha fazla iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile PH'de, PPN DBS'nin standart STN-DBS ile kombinasyonu ile, özellikle STN DBS uygulamasına cevabın zamanla kötüleştiği vakalarda, yürüme düzelttiğini, dopamin aracılı 'on' durumunu optimize ettiğini ve ayrıca progresif supranükleer felç gibi durumlarda da fayda sağlayabileceğini gözlemlemişlerdir (46).

2008 yılında Moreau ve arkadaşlarının Parkinson hastalarının donma epizodu üzerine yaptıkları çalışmada, donma epizodu sayıları, 'off' stimülasyon için olanlara göre, 60 Hz 'yüksek voltaj/ekivalan enerji' de belirgin olarak daha düşükken 130 Hz/yüksek voltajda daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda ciddi yürüme bozukluğu olan Parkinson hastalarında 60 Hz ve yüksek voltaj stimülasyonla iki evreli STN-DBS frekans optimizasyonu için yeni bir strateji ortaya koymuşlardır (51).

Hamani ve arkadaşları, PH'de postüral instabilite ve yürüme bozukluğu tedavisi için PPN DBS kullanımının güvenilirliği ve yararlarını daha ileri düzeyde karakterize etmek için daha fazla sayıda hastayı kapsayan, çift-kör ve daha uzun süre takipli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamıştır (52).

Yeni klinik çalışmalar 25 Hz'nin genellikle alışık olunan 130 Hz'den daha etkili olduğu Parkinson hastalarında, motor fonksiyon üzerine PPN DBS'nin pozitif etkilerini göstermiştir (8, 49). Ayrıca deneysel Parkinson modeli bir maymunda PPN'nin düşük frekanslı (<25 Hz) stimülasyonu motor aktiviteyi arttırmıştır (50). Nandi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PPN'nin düşük frekanslı stimülasyonunun fonksiyonunu engellemediği ya da durdurmadağı ve hatta fizyolojik fonksiyonunu yönlendirebileceğini desteklemiştir (47). Bizim çalışmamızda ise 60 Hz

STN stimölasyonunun PPN nöronunda ateşleme oranını arttırarak belirgin uyarıcı etkisi olduğunu, 10 hz stimölasyonun ise uyarıcı etkisinin çok daha az olmakla birlikte var olduğunu gösterdik. 0,5 hz ve 130 hz stimölasyonun ise anlamlı bir etkisinin olmadığını gördük.

Florio ve arkadaşlarının 2007’de yaptığı bir çalışmada, STN-DBS’nin farklı yollarla PPN nöronunun aktivitesini modüle ettiğini ortaya çıkarmıştır. Sağlıklı sıçanlarda STN-DBS’nin çıkarılmasını takiben, onların aktivitesinde bir süpresyon gösteren PPN nöronları bulmuşlardır (53). Bizim çalışmamızda da sağlıklı sıçanlarda özellikle 60 hz STN stimölasyonunun, PPN’de uyarıcı etkisi olduğunu kanıtladık.

Şu anda Parkinson hastalarında, PPN ilişkili inen ve çıkan yolların eş zamanlı veya tamamlayıcı rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır. PPN’den STN’ye yoğun bir projeksiyon varlığı maymunlarda gösterilmiştir. Önceki intraoperatif çalışmalar, PPN stimölasyonunun STN ateşleme aktivitesini düzenlediğini göstermektedir. Bu çalışmamızda STN stimölasyonunun PPN üzerine uyarıcı etkisini göstererek STN ve PPN yolağının bilateral çalıştığını ispatlamış olduk.

SONUÇLAR

Bazal mikrokayıtlarda nöronların kayıt tipleri; %11,3 burst, %13,2 random ve %75,5 regüler olmak üzere, en çok regüler tip görülmüştür.

10 hz ile bilateral STN stimülasyonu sonucu, PPN'de uyarıcı etkinin çok az da olsa var olduğu gösterilmiştir.

60 hz ile bilateral STN stimülasyonu sonucu, PPN'de belirgin olarak uyarıcı etkisi nedeniyle ateşleme oranını arttırdığı gösterilmiştir.

0,5 hz ve 130 hz ile bilateral STN stimülasyonu sonucu, PPN'de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Adams RD. Victor M. Ropper AH. Principles of Neurology. 6 th ed. New York, NY: McGraw- Hill; 1997: 1067-1078
2. Yavlal F. Kamptokormili İdyopatik Parkinson Hastalarında Paraspinal Kas EMG Ve Kantitatif MÜP Analizi Sonuçları. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006
3. Nass R. Przedborski S. Parkinson's Disease Molecular And Therapeutic Insights From Model Systems. Academic Press 2008: 135- 139
4. Fahn S. Jankovic J. Genel Bakış. Editörler: Akbostancı MC. Hareket Bozuklukları İlkeler Ve Uygulamalar. İstanbul: Veri Medikal Yayımcılık, 2008: 1-65
5. Jimenez- Galvez N. Parkinson Hastalığının Tedavisi İçin Bilimsel Temeller. Dursun AN, Çev.Ed, 2. Baskı, AND Yayımcılık, 2005: 121-126
6. Vitek JL. Surgery for dystonia. Neurosurg Clin North Am 1998; 9 (2): 345-366
7. Lourens MAJ. Meijer HGE. Heida T. Marani E. van Gils SA. The pedunclopontine nucleus as an additional target for deep brain stimulatın. Neural Networks 2011 Aug; 24 (6):617-30. Epub 2011 Mar 11
8. Plaha P. Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunclopontine nucleus for parkinson's disease. Neuroreport 2005. Nov 28; 16 (17):1883-7
9. Jenkinson N. Nandi D. Muthusamy K. Ray NJ. Gregory R. Stein JF. Aziz TZ. Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Pedunclopontine Nucleus. Movement Disorders 2009; Vol.24, No. 3, pp: 319-328

10. Phapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 200; 123: 1747- 1783

11. Matsumara M. The pedunculopontine tegmental nucleus and experimental parkinsonism A review. *J Neurol.* 2005; 252 (Suppl 4): IV5-IV12)

12. Martinez- Gonzalez C. Bolam JP. Mena- Segovia J. Topographical organization of the pedunculopontine nucleus. *Fort Neuroanat* 2011 April; 5: 22

13. Nakano K. Hasegawa Y. Tokushige A. Nakagawa S. Kayahara T. Mizuno N. Topographical projections from the thalamus, subthalamic nucleus and pedunculopontine tegmental nucleus to the striatum in the Japanese monkey, *Macaca Fuscata.* *Brain* 1990. 537:54-68

14. Matsumara M. Watanabe K. Ohye C. Neural activity of monkey pedunculopontine tegmental nucleus area. I. Activity related to voluntary arm movements. In: Ohye C. Kimura M. McKenzie J (eds) *The Basal Ganglia V*, New york, Plenum Press, pp 209-215

15. Inglis WL. Winn P. The pedunculopontine tegmental nucleus : where the striatum meets the retikuler formation. *Prog Neurobiol* 1995. 47:1-29

16. Takakusaki K. Saitoh K. Harada H. Kashiwayanagi M. Role of basal ganglia- brain stem pathways in the control of motor behavioris. *Neurosci Res* 2004; 50: 137- 151.

17. Takakusaki K. & Kitai S. T. Ionic mechanisms involved in the spontaneous firing of tegmental pedunculopontine nucleus neurons of the rat. *Neuroscience* 1997; 78: 771- 794

18. Takakusaki K. Shiroyama T. Yamahato T. & Kitai S. T. Cholinejic and noncholinergic tegmental pedunculopontine projection neurons in rats revealed by intracellular labeling. *The Journal of Comparative Neurology* 1996; 371: 345-361
19. Kang Y. & Kitai S. Electrophysiological properties of pedunculopontine neurons and their postsynaptic responses following stimulation of substantia nigra raticulata. *Brain Research* 1990; 535: 79- 95.
20. Herrero MT. Barcia C. Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv. Syst.* 2002 Aug; 18(8): 386-404.
21. Galyan A. Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonizm. *Clin. Neurophysiol.* 2008 Jul; 119(7): 1459- 74. Epub 2008 May 7.
22. Wichmann T. DeLong MR. Basal ganglia discharge abnormalities in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006; (70): 21- 5.
23. Zarow C. Lyness SA. Mortimer JA. Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003; 60(3): 337-341.
24. Zweig RM. Jankel WR. Hedreen JC, Mayeux R. Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 26: 41-46
25. Fahn S. Jankovic J. Hipokinetik Hastalıklar. Editörler: Akbostancı MC. Hareket Bozuklukları İlkeler Ve Uygulamalar. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 79- 167
26. Pruzintek H. Early diagnosis in Parkinson' s disease. *J Neural Transm Suppl* 1992; 38: 105-114

27. Dewey RB. Jr. Clinical features of Parkinson's disease and movement disorders. Çev. Ed. Adler CH. Ahlskog JE. Humana Press, New Jersey 2000; 71-84.
28. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2003: 15-17
29. Gilroy J. Movement Disorders. Basic Neurology. USA: The McGraw- Hill Companies 2000: 177-179.
30. Schapira AHV. Hartmann A. Agid Y. Klinik Pratikte Parkinsonizm Bozuklukları. Akbostancı C, Çev.Ed, 1. Baskı, İstanbul: 121 Medikal Yayıncılık, 2010: 27- 52
31. Erer S. Zarifoğlu M. Parkinson hastalığında güncel medikal tedavi yaklaşımları. Parkinson Hast. Hareket Boz. Der. 2008; 11(1): 45-56
32. Çakmur R. Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. Klinik Gelişim Der. 2011; 10: 28
33. Hassler R. Mundinger F. Riechert T. Stereotaxis in Parkinson syndrome: New York, Springer, 1979
34. Grossman RG. Hamilton WJ. Movement Disorders. In: Grossman RG, Hamilton WJ (eds): Principles of Neurosurgery. New York, Raven Press 1991, pp 315- 31
35. Berk Ç. A Review Of Current Surgical Options For The Treatment Of Parkinson's Disease, With Special Emphasisi On Deep Brain Stimulation. Turkish Neurosurgery 2001; 11:1-8

36. Akbostancı C. Usar S. Savaş A. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi- literatüre bir bakış. Türk Nöroşirürji Dergisi 2001; 11: 151- 162
37. Starr PA. Vitek JL. Bakay RAE. Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease. Neurosurgery 1998; 43: 989- 1015
38. Jankovic J. Re- emergence of surgery for distonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 434
39. Counihan Tj. Shinobu LA. Eskandar EN, et al: Outcomes following staged bilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. Neurology 2001; 56: 799- 802
40. Kishore A. Pankinar D. Balakrishnan S. Evidence of functional somatotopy in GPi from results of pallidotomy. Brain 2000 Dec;123 Pt 12:2491-500
41. Korfalı E, Zileli M. Temel Nöroşirürji. Ankara: Buluş Yayıncılık 2010: 2070- 2075.
42. Paxinos C. ve Watson C. The Rat Brain. California: Akademik Press 1998: pp 51,83, 126.
43. Nakao N. Nakai E. Nakai K. Itakura T. Ablation of the subthalamic nucleus supports the survival of nigral dopaminergic neurons after nigrostriatal lesions induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. Ann. Neurol 1999 May; 45(5): 640-651.
44. Mesnage V, Houeto JL, Welter ML, Agid Y, Pidoux B, Dormont D et al. Parkinson's disease: neurosurgery at an earlier stage? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Dec; 73(6): 778-9.

45. Rauf F, Schwabe K, Krauss JK. Effect of deep brain stimulation in the pedunculopontine nucleus on motor function in the rat 6-hydroxydopamine Parkinson model. *Behav. Brain Res.* 20(2010)46-53
46. Stefani A, Lozano AM, Peppe A et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1596-607
47. Nandi D. Liu X. Winter JL. Aziz TZ. Deep brain stimulation of the pedunculopontine region in the normal non-human primate. *J of Clinical Neuroscience* 2002; 9(2), 170-174
48. Kumar R. Lozano AM. Sime E. Halket E. Lang AE. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 1999; 53: 561-566
49. Rodriguez-Oroz MC. Obeso JA. Lang AE. Houeto JL. Pollak P. Rejholec S. et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-9
50. Jenkinson N. Nandi D. Miall RC. Stein JF. Aziz TZ. Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport* 2004; 15: 2621-4
51. Moreau C., Defebvre L. Destee A. Bleuse S. Clement F. Blatt JL et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008;71: 82-83
52. Hamani K, Stone S. Laxton A. Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and movement disorders: Anatomy and the role for deep brain stimulation. *Parkinsonism and Related Disorders* 13(2007),S276-S280