

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA
BİLATERAL SUBTALAMİK ÇEKİRDEK ÜZERİNE
UYGULANAN DERİN BEYİN STİMÜLASYONUNUN
YORDAYICILARI**

Dr. Seyda ERDOĞAN

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMAN
Prof. Dr. Nursel AYDIN**

**ANKARA
2012**

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Parkinson Hastalığında Bilateral Subtalamik Çekirdek Üzerine Uygulanan Derin Beyin Stimülasyonun Yordayıcıları" başlıklı, Dr.Seyda ERDOĞAN'a ait bu çalışma aşağıdaki Jüri tarafından yeterli bulunarak **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24 / 12 / 2012

Prof.Dr.Aytaç YİĞİT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Nursel AYDIN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
Üye / Tez Danışmanı

Prof.Dr.M.Cenk AKBOSTANCI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Uzmanlık eğitimim süresince ilminden faydalandığım, pek çok bakımdan örnek edindiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aytaç Yiğit'e, problemlerim olduğunda beni dinleyen, destekleyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Nursel Aydın'a, bu tez çalışması süresince bilimsel fikir üretilmesi konusundaki önderliği ve tüm desteği için, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Cenk Akbostancı'ya, yanlarında çalışarak bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli öğretim üyelerine, asistanlığım süresince birlikte çalışmayı keyifli bir deneyim olarak yaşadığım asistan doktor arkadaşlarıma, klinik ve poliklinik hemşire ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beni her zaman desteklemiş olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi sevgili aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Seyda ERDOĞAN

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| KABUL VE ONAY | i |
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| KISALTMALAR | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | vi |
| TABLolar DİZİNİ | vii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. PARKİNSON HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 3 |
| 2.2. PARKİNSON HASTALIĞININ ETYOLOJİSİ..... | 4 |
| 2.3. PARKİNSON HASTALIĞININ KLİNİĞİ | 4 |
| 2.3.1. Temel Motor Belirti ve Bulgular..... | 5 |
| 2.3.2. Diğer Motor Belirti ve Bulgular..... | 7 |
| 2.3.3. Motor Olmayan Belirti ve Bulgular | 8 |
| 2.4. PARKİNSON HASTALIĞININ TANISI | 12 |
| 2.5. PARKİNSON HASTALIĞININ MEKANİZMASI..... | 14 |
| 2.5.1. Bazal Gangliyonlar..... | 14 |
| 2.5.2. Direkt ve indirekt yollar | 15 |
| 2.5.3. Subtalamik Nükleus | 16 |
| 2.6. PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİ..... | 20 |
| 2.7. SUBTALAMİK NÜKLEUS DERİN BEYİN STİMULASYONU | 22 |
| 2.9. VİTAMİN B12..... | 27 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 30 |

| | |
|-------------------|----|
| 4. BULGULAR..... | 32 |
| 5. TARTIŞMA | 38 |
| 6. SONUÇ | 42 |
| ÖZET..... | 43 |
| EKLER..... | 69 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------|---|
| BG | : Bazal Gangliyonlar |
| BPHDÖ | : Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği |
| PH | : Parkinson Hastalığı |
| STN | : Subtalamik Nükleus (çekirdek) |
| DBS | : Derin Beyin Stimulasyonu |
| STN DBS | : Subtalamik Nükleus Derin Beyin Stimulasyonu |
| GPe | : Globus Pallidus Pars Eksterna |
| GPi | : Globus Pallidus Pars Interna |
| SNr | : Substansiya Nigra Pars Retikularis |
| SNc | : Substansiya Nigra Pars Kompakta |
| PPN | : Pedinkülopontin Nükleus |
| GABA | : Gama – aminobütirik asit |
| NMDA | : N-metil-D-aspartik asit |
| SAM | : S-Adenozil metiyonin |
| SPSS | : Statistical Package for Social Sciences |
| HT | : Hipertansiyon |
| HL | : Hiperlipidemi |
| DM | : Diyabetes Mellitus |
| MRG | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Bazal gangliyonlarda direkt ve indirekt yollar | 16 |
| Şekil 2. Subtalamik nükleus..... | 17 |
| Şekil 3. Subtalamik nükleusun iç organizasyonu | 18 |
| Şekil 4. Ameliyat öncesi ve sonrası BPHDÖ-III skorlar | 33 |
| Şekil 5. STN DBS ile sağlanan fayda ile dopaminerjik tedaviye yanıt (Bölüm III off-on puan farkı) arasındaki korelasyon..... | 36 |

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri..... | 13 |
| Tablo 2. Ameliyat öncesi ve sonrası off dönemi BPHDÖ-III skorları..... | 32 |
| Tablo 3. STN DBS klinik sonlanım özellikleri | 33 |
| Tablo 4. Cerrahi başarı ile ameliyat öncesi motor belirtiler arasındaki ilişki | 35 |
| Tablo 5. Cerrahi başarı ile Vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişki | 37 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH), progresif tremor, rijidite, bradikinezi ve yürüyüş bozuklukları ile karakterize bir sendromdur. Parkinson Hastalığı'nda motor belirtilerin yanında otonom, kognitif ve davranışsal bozukluklar gibi motor olmayan belirti ve bulgular görülür.

Günümüzde PH'nın medikal tedavisindeki temel yaklaşım dopaminerjik etkinliği arttırmaya yönelik dopamin replasman tedavisidir. Dopamin replasman tedavisi çoğu hastada faydalı olmakla birlikte bir grup hastada tremor yüksek doz tedaviye dahi yanıt vermeyebilir. Uzun süreli tedavi ise motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlarla ilişkilidir. Zaman içinde bir taraftan kapalı dönemlerin (off dönemleri) süresinin artması diğer taraftan diskinezilerin artması şeklinde teröpatik yarar penceresi daralmaktadır. Son zamanlarda bilateral subtalamik nükleus derin beyin stimülasyonu (STN DBS); dopamin replasman tedavisine dirençli tremor ve tedaviye yanıt vermeyen motor dalgalanmaları ve diskinezileri olan hastalarda önemli bir semptomatik tedavi yöntemi olmuştur. STN DBS ile PH'nın klinik belirtilerinde ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme ile ameliyat sonrası (postoperatif) dopaminerjik tedavi gereksiniminde anlamlı bir azalma sağlanır.

STN DBS için uygun adayın seçiminde yayınlanmış literatür ve klinik deneyimden elde edilen verilerle belirlenmiş yordayıcı faktörler dikkate alınarak her hasta için beklenen yarar ve riskler belirlenmelidir. Daha önce yapılmış çalışmalarda STN DBS ile sağlanan motor fayda için motor belirtilerin ameliyat öncesi (preoperatif) levodopaya yanıtının iyi belirlenmiş bir yordayıcı faktör olduğu bulunmuştur. Kognitif bozukluğu olan hastalarda STN DBS'a yanıtın daha az olduğu bildirilmiştir. 70 yaşın üstündeki hastaların ameliyat sonrası kognitif yıkım açısından artmış risk taşıdıkları, yaşlı hasta grubunda ameliyat sonrası özellikle aksiyel semptomların kötüleştiğini bildiren çalışmalar vardır.

Bu tez çalışmasının amacı:

PH'nda STN DBS'nun yordayıcılarını belirlemek ve bu yordayıcılar içinde Vitamin B12 eksikliğinin yerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

İlk olarak 1817’de İngiliz hekim James Parkinson tarafından “An Essay on the Shaking Palsy” adlı makalede tanımlanan Parkinson Hastalığı en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan birisidir. PH tüm ülkelerde, tüm etnik gruplar ve tüm sosyoekonomik sınıflarda görülmektedir (Ropper ve Samuels, 2009). Hastalığın prevalansı farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Ortalama olarak prevalansı yaklaşık 150/100.000 olarak saptanmıştır (Errea ve ark. 1999, Walker ve ark. 2010). Ülkemizde prevalans değeri Eskişehir’de yapılan bir çalışmada 111/100.000 (Torun ve ark. 1995), Mersin bölgesinde yapılan başka bir çalışmada ise 310,4/100.000 olarak bulunmuştur (Doğu ve ark. 2010). Bu değerler gelişmiş ülkelerde bulunan prevalans değerleri ile benzerdir.

Hastalık tipik olarak 40-70 yaşları arasında başlar ve yaş arttıkça görülme sıklığı artar. Hastaların %75 kadarında ilk motor semptom, 60 yaşından sonra ortaya çıkar. Hastalık, 65 yaş üstü popülasyonun %1’ini etkiler (Mouradian, 2002). Tüm hastaların sadece %5’inde hastalık 40 yaşından önce başlar (Rajput ve ark. 1997). Belirtilerin 40 yaşından önce başlaması durumunda hastalığın genetik mutasyonlar nedeni ile olması muhtemeldir (Wickremaratchi ve ark. 2009).

Çalışmalarda hastalığın yıllık insidansı farklı popülasyonlarda 5-20/100.000 arasında bildirilmiştir (Ebadi ve Pfeiffer 2004). İnsidansın en önemli belirleyicisi yaştır.

Birçok prevalans ve insidans çalışmasında hastalığın erkeklerde biraz daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda yaş ve cinsiyet dışında saptanan diğer risk faktörleri arasında beyaz ırk, aile öyküsünde PH olması, kafa travması, karbon monoksit, ağır metaller ve tarım ilaçları gibi çeşitli toksik maddelere maruziyet, kuyu suyu içimi ve kırsal kesimde yaşama yer almaktadır.

Birçok çalışmada sigara içmenin PH için koruyucu olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli sigara içme ve içilen miktar ile PH riskinin azalması arasında ilişki bulunmuştur (Ritz ve ark. 2007). Kahve tüketimi PH riskini azaltmaktadır. Bu risk azalması günlük içilen kahve miktarı arttıkça artmaktadır (Hu ve ark. 2007). Bu ilişkinin kafeine bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.2. PARKİNSON HASTALIĞININ ETYOLOJİSİ

Günümüzde bu hastalığın belirtilerinin gelişmesinden sorumlu olan substansiya nigradaki dopaminerjik hücrelerin kaybının asıl sebebi bilinmemektedir. Hastalığın genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşlanmanın katkılarını içerecek şekilde multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Sonuçta hücre kaybı sürecinde esas mekanizmanın yıpranmış proteinlerin yıkımından sorumlu olan ubiquitin-proteozom yolunun genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğraması olduğu kabul edilmektedir (Samuel ve ark. 1998). Ayrıca son yıllarda Parkinson hastalığıyla doğrudan ilişkili genler tanımlanmıştır.

2.3. PARKİNSON HASTALIĞININ KLİNİĞİ

Parkinson hastalığının temel klinik motor belirtileri bradikinezi, rijidite, tremor ve postüral instabilitedir. İlk belirti tipik olarak bir ekstremitede unilaterale olarak başlar. Hastalık ilerledikçe belirtiler önce aynı taraftaki diğer ekstremiteye, sonra da diğer taraf ekstremitelere yayılır. Hastalığın başladığı tarafta belirtiler daha belirgin olmak üzere asimetric tutulum hastalık seyri boyunca korunur.

PH, klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Her hastada belirti ve bulguların farklı kombinasyonları görülebilir. Hastalığın başlangıç belirtileri de hastadan hastaya farklı olabilir. PH tanısı postmortem doğrulanmış hastalarda en sık karşılaşılan başlangıç belirtisinin tremor olduğu bildirilmiştir (Hughes ve ark. 1993). Yakın zamanda 358 hastada yapılmış bir çalışmada tremorun, hastaların yaklaşık yarısında başlangıç belirtisi olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların

%44'ünün akinetik-jijid fenomen, %7'sinin ise yürüyüş bozukluğu ile prezente olduğu saptanmış, hastalığın başlangıç yaşı ile klinik prezentasyon arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Akinetik-rijid fenomen ile başlangıç daha genç hastalarda belirgin iken, tremor ve yürüyüş bozukluğu ile başlangıcın artan yaşla daha sık görüldüğü dikkat çekmiştir (Wickremaratchi ve ark. 2011).

PH'da motor belirtiler en dikkat çekici klinik özelliklerdir. Ancak bu belirtilerin başlamasından önce hastada motor olmayan belirti ve bulgular ortaya çıkmış olabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda koku duyusunda azalma, uyku bozuklukları gibi motor olmayan belirtilerin önemi vurgulanmaktadır. Motor belirtilerin başlamasından önce bir premotor dönemin olduğu ve bu dönemin 5-20 yıl kadar sürebildiği bildirilmiştir (Savica ve ark. 2010).

Ayrıca uyku bozukluğu, ağrı, psikiyatrik belirtiler ve otonomik fonksiyon bozukluğu gibi motor olmayan belirtilerin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde daha olumsuz etki ettikleri gösterilmiştir (Gallagher ve ark. 2010).

Burada, ilk olarak hastalığın temel motor belirtilerinden, ardından görülebilen diğer motor belirtilerden, son olarak da motor olmayan belirtilerden bahsedilecektir.

2.3.1. Temel Motor Belirti ve Bulgular

Bradikinezi: Hareketlerin yavaşlamasını ifade eder. Ekstremitelerdeki hareketleri, yürüyüş ve yüzde mimik hareketleri gibi istemli hareketlere başlamada gecikme, mevcut hareketi sürdürmede ve bir hareketten diğerine geçmede zorlanma, aynı anda iki hareketi yapamama ve hareketin amplitüdünde azalma şeklinde karşımıza çıkar. Göz kırpması ve yürümeye eşlik eden asosiyet kol hareketleri gibi otomatik hareketlerde azalma olur. Hipomimiye bağlı donuk bir yüz ifadesi gelişir. Konuşma sırasında dil ve dudak hareketleri yavaştır. Hipofonik ve zor anlaşılabilir bir konuşma vardır. Yutmada rol alan kasların bradikinezi ile ilişkilendirilen siyalore görülebilir. Yazı bozulur, satırın sonuna doğru harflerin küçüldüğü dikkati çeker. Muayenede tekrarlayan işaret ve başparmağın birbirine vurulması, avuç açıp kapama, önkol

pronasyon ve supinasyonu, ayak tabanını zeminden kaldırıp indirme hareketlerinde hareketin yavaşladığı, amplitüdünün hareket tekrarlandıkça azaldığı gözlenir. Ekstremitelerde hareketlerinde gözlenen bu özellik konuşma, yazı ve yürüme için de söz konusu olabilir. Hastalık ilerledikçe bradikineziden dolayı hastalar günlük işlerini yapamaz hale gelirler. Gerçekten de bradikinezi, PH'nda en önemli özrürlük nedenlerindendir.

Rijidite: Rijidite agonist ve antogonist kaslarda eş zamanlı olarak ortaya çıkan tonus artışıdır. Muayenede bir ekstremitenin her yöne pasif hareketi sırasında tonus artışı saptanır. Bu tonus artışı hareketin başlangıcından sonuna kadar aynı düzeyde kalır ve hareketin hızından etkilenmez. Bu tipte rijidite “kurşun boru” bulgusu olarak isimlendirilmiştir (Campbell 2005). Dişli çark rijiditesinde ise pasif eklem hareketi sırasında birbirini döndüren iki dişli çarkın her dişlisinin atlayışında görülene benzer kesik kesik bir direnç hissi alınır. Bunun, kurşun boru rijiditesi ile tremorun birlikte bulunması sonucu olabileceği düşünülmektedir. Rijiditenin şüpheli olduğu durumlarda karşı ekstremiteye istemli tekrarlayıcı hareketlerin yaptırılması rijiditenin fark edilir hale gelmesini sağlar (Broussolle ve ark. 2007). Bu muayene yöntemine “Froment manevrası” denir.

Rijidite en sık el bileklerinde bulunsa da boyun, sırt ve alt ekstremitelerde kaslarında da görülebilir. Rijiditenin sebep olduğu tek taraflı omuz ağrısı hastanın önce ortopedi doktoruna başvurması ile sonuçlanabilir (Madden ve Hall 2010).

Tremor: Tipik olarak istirahat tremoru görülür. 4-7 Hz frekanslıdır. En sık ellerde görülmekle birlikte dil, dudak, çene, kol, bacak ve ayaklarda da görülebilir. Hareketle azalır. Ellerde, baş ve işaret parmağında fleksiyon-ekstansiyon şeklinde ya da önkolda pronasyon-supinasyon şeklinde görülebilir. Yürürken ellerdeki tremor artabilir. İstirahat tremoru için hastanın elleri kucağında iken muayene yapılır. Muayene sırasında dikkatin odaklanmasını gerektiren eylemler tremorun ortaya çıkmasını ya da artmasını sağlayabilir. Tremor ayakta olduğu zaman pedala basma hareketini andırır tarzda ayak bileğinin ritmik fleksiyon-ekstansiyon hareketinden oluşur. İstirahat tremoru dışında hastalık seyri boyunca aksiyon tremoru ya da postural tremor da ortaya çıkabilir (Jankovic ve ark. 1999). Parkinson hastalarının

yaklaşık dörtte birinde ise tüm hastalık seyri boyunca tipik istirahat tremorunun görülmediği bildirilmiştir (Hughes ve ark. 1993).

Postural instabilite: Postüral refleksler dik durmamızı ve postürümüzü sürdürürken dengemizi korumamızı, dönüşlerde veya yürüyüş sırasında yön değiştirirken dengemizi kaybetmememizi sağlar. Postural reflekslerin bozulması, PH'da en fazla özürülük yaratan ve tedavisi güç belirtilerden biridir. Sıklıkla hastalığın daha ileri evrelerinde ortaya çıkar (Coelho ve ark. 2010). Erken dönemde ortaya çıkan postural instabilite, atipik parkinsonizm sendromlarını düşündürür. Muayenesi "çekme testi" ile yapılır. Hekim sırtı duvara yakın olacak şekilde hastanın arkasında durur, hastayı omuzlarından arkaya doğru çeker. Hasta 2 adımdan fazla geriye giderse ya da hastanın düşmemesi için tutulması gerekirse, çekme testi anormal kabul edilir. Postüral instabilitesi olan hastalarda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında, "festinasyon" şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Bu durumda hasta düşmemek için adeta ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker.

2.3.2. Diğer Motor Belirti ve Bulgular

Yürüme bozukluğu: Hastalığın farklı evrelerinde farklı tipte yürüyüş bozukluğu görülebilir. Erken dönemde sadece yürürken bir kolda asosiy hareketlerin azalması olabilir. Sonra yürüme yavaşlar, adım uzunluğu kısalır. Hastalık ilerledikçe hasta öne eğik postürde ayaklarını sürüyerek yürür. Dönüşler yavaşlamış ve çok adımlıdır. Bu dönemde yürüyüş bozukluğu işlevsel kısıtlılık yaratmaya başlamıştır. Daha ileri evrede bu sürekli olan yürüyüş bozukluğuna epizodik yürüyüş bozuklukları eklenir. İşlevselliği önemli ölçüde etkileyen, bu epizodik yürüyüş bozuklukları yürüyüşün donması ve yürüyüşün öne doğru istemsiz hızlanmasıdır. Hasta küçük adımlarla kontrolsüz bir şekilde hızlanır, sonuçta öne doğru düşerek yaralanabilir. Donma durumunda hasta yürürken aniden ayakları yere yapışmış gibi kalır. En sık karşılaşılan şekli, yürüyüşe başlamada tereddüt ve dönme sırasında tutukluktur (Schaafsma ve ark. 2003). Başlangıçta birkaç saniye sürerken, hastalık ilerledikçe 30 saniye ya da daha uzun sürebilir. Mental, motor ve duyuşal

hileler donmada etkili olabilir (Rahman ve ark. 2008). Örneğin sayı sayma, el çırpma, elleri bele koyma, eşlik eden kişinin ayağının üzerinden atlama, zemindeki desenlerin üzerinden atlama işe yarayabilir.

Distoni: Sıklıkla levodopa tedavisinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. PH ile ilişkili distoni için risk faktörleri genç yaş, kadın cinsiyet ve uzun hastalık süresi olarak bildirilmiştir (Jankovic ve ark. 2001). Distoni, genç başlangıçlı, özellikle Parkin gen mutasyonu olan hastalarda ilk belirti olabilir (Lohmann ve ark. 2003).

Konuşma bozukluğu: Ses volümü düşük, monoton ve yavaş bir konuşma söz konusudur. Yürüyüş bozukluğunda olduğu gibi, konuşma giderek hızlanan tarzda olabilir, buna takifemi denir. Burada kelimeler arasında alışılmış aralar yoktur, kelimeler iç içe geçmiş gibidir. Nadiren palilali görülebilir. Yürümede olduğu gibi konuşmanın donması PH'nda görülebilen konuşma bozuklukları arasındadır (Louis ve ark 2001).

Disfaji: Sıklıkla yutmanın başlatılamaması ya da yutma sırasındaki larengeal veya özefageal hareketlerin uzaması sonucu görülür (Jankovic 2008). Salya artışı yutmanın azalmasına bağlı olabilir (Bagherive ark. 1999). İleri evrelerde aspirasyon pnömonisine neden olarak ölüme sebep olabilir (Fernandez ve ark. 2002).

Okülomotor işlev bozukluğu: Parkinson hastalarında göz kırpma frekansında azalma görülür. Yukarı bakış kısıtlılığı olabilir ancak bu bulgu normal yaşlılarda da görülebilir. Sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama olabilir. Blefarospazm, konverjansta bozulma ve göz açma apraksisi PH'nda görülebilen diğer nadir nörooftalmolojik bulgulardır.

2.3.3. Motor Olmayan Belirti ve Bulgular

Braak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar, Lewy cisimciklerinin varlığı gibi patolojik değişikliklerin önce medulla oblongata, pons ve olfaktör bulbusta ortaya çıktığını, zamanla mezensefalon ve neokortekse yayıldığını göstermiştir (Braak

ve ark. 2003). Dolayısıyla PH'nın bir nigrostriatal hastalıktan fazlası olduğu düşünülmüştür. Etkilenen bölgelere göre hastalarda motor belirtiler yanında çeşitli motor olmayan belirtiler görülebilmektedir.

Hatta motor olmayan belirtiler PH'nın motor belirti ve bulgularından önce ortaya çıkabilir (Hou, 2007). Koku duyusunda azalma, ağrı, REM uykusu davranış bozukluğu, psikiyatrik bozukluklar motor belirtilerden önce ortaya çıkabilmektedir. Konstipasyon gibi bazı otonomik belirtiler erken evrede görülebilir iken diğer otonomik belirtiler genellikle hastalığın ileri evrelerinde karşımıza çıkarlar.

Duyusal belirtiler: Parkinson hastalarında koku duyusunda azalma hastalığın ilk belirtilerinden biri olabilir. Bir çalışmada hiposminin PH için erken bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Asemptomatik akrabaları ile karşılaştırıldığında hiposmisi olan kişilerin 2 yıl içinde %10 artmış hastalık riski taşıdığı bulunmuştur (Ponsen ve ark, 2004).

Ağrı, Parkinson hastalarında sık olarak görülür. En sık bacaklarda daha seyrek olarak da kollar, boyun, bel, epigastrium ve karında duyumsandığı bildirilmiştir (Ford 2005). Ayrıca brakinezi ya da rijidite ile ilişkili olmayan talamus ve bazal gangliyonlardaki duysal yolların bozukluğu sonucu geliştiği düşünülen merkezi ağrı görülebilir. Bu durumda ağrı, baş, yüz, epigastrium, karın, pelvis, rektum ve genital bölgelerde görülebilir (Ford, 2005). Bunların dışında distoni ile ilişkili ağrı görülebilir. Bunun en sık şekli sabah saatlerinde görülen ağırlı ayak distonisidir.

Parkinson hastalarında uyuşma, yanma, karıncalanma gibi subjektif pareteziler de sık olarak görülür. Bu hastalarda objektif duyu kusuru bulunmaz. Bu belirtiler PH'nda kullanılan dopaminerjik ilaçlardan fayda görürler.

Otonomik belirtiler: Bir çalışmada Parkinson hastalarının %47'sinde otonomik belirti olduğu bildirilmiştir (Allcock ve ark. 2004). Başka bir yayında konstipasyonun PH'da görülme sıklığının %50'nin üzerinde olduğu belirtilmiştir (Magerkurth ve ark. 2005). Mide boşalmasının aksaması, submukozal Meissner pleksusundaki sinüklein inklüzyonları ile ilişkilendirilmiştir (Braak ve ark. 2006).

PH'da özellikle ileri evrelerde ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Hastalar ayağa kalktıklarında göz kararması, baş dönmesinden yakınırırlar. Bu durum yorgunluk ya da düşme nedeni olabilir. Bazı hastalar ise asemptomatiktir. Tedavide kullanılan dopaminerjik ilaçlar da ortostatik hipotansiyona yol açabilir.

Hastalığın özellikle ileri evrelerinde noktüri, pollaküri ve acele idrar yapma isteği, yetişememe biçiminde idrar inkontinansı görülebilir. Bu belirtilerden, santral kontrol mekanizmalarındaki bozukluk sonucu ortaya çıktığı düşünülen mesane detrussor hiperaktivitesi ve detrussor-sfinkter uyumsuzluğu sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca idrar boşaltılmasındaki istemli kontrol altında olan üretral sfinkter kası ve pelvisi döşeyen kasların bradikinezi sonucu idrar yapmada tutukluk ve idrar akımında azalma görülebilir.

Parkinson hastalarında görülebilen cinsel işlev bozuklukları hastalar tarafından genellikle ifade edilmez. Ancak hastalarda merkezi ve/veya postgangliyonik sempatik işlev bozukluğu ile ilişkili libido azalması ve erektil işlev bozukluğu ya da dopaminerjik ilaçların yan etkisi ile ilişkili libido artışı görülebilir (Wolters 2009). Hastalığın en rahatsız edici belirtilerini araştıran bir çalışmada cinsel işlev bozukluğunun 24 madde içinde on ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır (Politis ve ark. 2010).

Hiperhidroz ve termoregülasyon bozukluklarının sıklığı Parkinson hastalarında %30-50 oranında bildirilmiştir (Hirayama, 2006). Terleme artışının, ter bezlerinin kontrolünün zayıflaması sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bu durum dopaminerjik tedavinin yetersiz olduğu hastalarda daha sıktır.

Nöropsikiyatrik belirtiler: Bir çalışmada Parkinson hastalarının %40'ında depresyon ve/veya anksiyete olduğu saptanmıştır (Brown ve ark. 2011). 537 hastada yapılan başka bir çalışmada hastaların %58'inde depresyon, %49'unda ise anksiyete görüldüğü bildirilmiştir (Aarsland ve ark.2007). Parkinson hastalığındaki depresyon, daha hafif şiddette olup kendine güven kaybı, anksiyete ve irritabilite belirgin olabilir. Ek olarak ilgi ve inisiyatif kaybı eşlik edebilir (Poewe, 2007). Depresyonun tedavisinde antidepressanlar kullanılmakla birlikte dopamin agonistlerinden

pramipeksolün antidepresan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Tolosa ve Katzenschlager, 2007).

PH'nda depresyon ve anksiyete dışında canlı rüya görme, varsanılar, sanrılar, mani, hiperseksüalite, dürtü kontrol bozukluğu ve dopamin disregölasyon sendromu gibi bir kısmı tedavi ile ilişkili komplikasyonlar şeklinde farklı psikiyatrik belirtiler de görülebilir.

Bir derleme yazısında, yapılan çalışmalarda PH'nda demans prevalansının % 16-48 arasında değiştii bildirilmiştir (Emre ve ark. 2007). Mevcut tanı kriterlerine göre parkinsonizm semptomları olan hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozukluk, ilk motor semptomların başlamasından 12 ay sonra ortaya çıkıyorsa bu durum Parkinson hastalığı demansı olarak değerlendirilmektedir. Eğer kognitif yıkım belirtileri motorbelirtilerden önce ya da motor belirtilerin başlamasından sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkıyorsa PH değil, Lewy cisimcikli demans düşünmek gerekmektedir. Parkinson hastalarının demansları olmasa bile dikkat, epizodik bellek, görsel uzaysal yetiler gibi kognitif işlevlerde kontrollere oranla daha kötü performans sergiledikleri gösterilmiştir. Uzaysal yönelim, bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma hastalığın özellikle orta ve ileri evrelerinde dikkat çeker.

Uyku bozuklukları: Parkinson hastalarında; uykusuzluk, uykuya dalmada zorluk veya uyku bölünmesi şeklinde uyku bozuklukları görülebilir. Özellikle orta, ileri evrelerde görülen levodopa etkisinin tükendiği gece saatlerinde ortaya çıkan tremor, rijidite ve bradikinezi uykuya dalmayı; yüzeysel uykuda tremorun belirmesi, levodopaya bağlı diskineziler, distoni ve ağrı, ağrılı bacak krampları ise uykunun sürdürölmesini bozan nedenlerdir. Hastaların yaklaşık yarısında gündüz aşırı uyuklama hali görülür. Bu konuda farklı görüşler olmakla birlikte bu durumun PH tedavisinin bir yan etkisi olduğu düşünölmektedir. Depresyon da uyku düzenini bozabilir.

Bunun dışında REM uykusu davranış bozukluğu erkek hastalarda daha fazla olmak üzere Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında görülür. PH'nın temel motor belirtilerinden önce ortaya çıkabilir (Gagnon ve ark. 2006). Hatta hastalığın ilk belirtisi olabilir.

Huzursuz bacak sendromu da genel popülasyona göre Parkinson hastalarında daha sık görülür. İlk kez 1982’de levodopanin huzursuz bacak sendromu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Akpınar, 1982). Bu gözlem, hastalığın fizyopatolojisinde dopaminerjik sistemin rolüne dikkat çekmiştir.

Diğer belirtiler: Bacaklarda ödem, bradikinezinin ön planda olduğu hareketsiz hastalarda venöz staza ya da dopaminerjik ilaçların yan etkilerine bağlı olabilir. Yüz ve saçlı deride yağlanma artışı ve seboreik dermatit sık görülen ancak hastalar tarafında nadiren ifade edilen belirtilerdir. Özellikle ileri evrelerde dikkat çeken kilo kaybının ise, artmış enerji tüketimine karşılık enerji alımının azalması sonucu olduğu düşünülmektedir.

2.4. PARKİNSON HASTALIĞININ TANISI

Rutin uygulamada PH tanısı klinik özelliklere dayanarak konur. Bu nedenle ayrıntılı anamnez ve muayene önem taşımaktadır. Esas sorun Parkinsonizmi olan hastalarda PH ile Parkinsonizmin diğer nedenlerini ayırabilmektir. Öncelikle hastanın klinik tablosu iyi belirlenmelidir. Akut başlangıç, hızlı seyir, erken dönemde demans, düşmeler ya da supranükleer bakış felcini olması, zayıf levodopa yanıtı, eşlik eden piramidal ya da serebellar bulguların olması, belirgin simetrik tutulum PH ile uyumsuz olan ve Parkinsonizmin diğer nedenlerini düşündüren bulgulardır. Şüpheli durumlarda tanı koymadan önce hasta belli aralıklarla tekrar tekrar değerlendirilmelidir. Parkinsonizmin ayırıcı tanısında PH dışında multisistem atrofisi, progresif supranükleer felç, kortikobazal dejenerasyon gibi Parkinson artı sendromları ile normal basınçlı hidrosefali, intoksikasyonlar, nöroleptikler gibi ilaçlar, bazı metabolik ya da dejeneratif hastalıklar, vasküler Parkinsonizm gibi durumlar yer alır. Klinik olarak PH’ni taklit eden durumları dışlamak amacı ile yardımcı tetkik yöntemlerine başvurulabilir.

Klinik tanı kriterlerinin tanımlaması için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bunlardan biri, klinikopatolojik araştırmalara dayanarak oluşturulan İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleridir (Tablo 1). Burada

tanıda üç aşama vardır. İlkinde klinik belirtiler tanımlanır, ikincisinde dışlama kriterlerinin yokluğu gereklidir, son aşamada ise tanıyı destekleyen diğer kriterlere bakılır. Bu standart kriterlere göre bradikineziye ek olarak, rijidite, istirahat tremoru veya postüral instabiliteden en az birinin bulunması gereklidir. Bununla birlikte nörologlar tarafından bu kriterler kullanıldığında, otopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında tanısallık %75-90 olarak bulunmuştur (Hughes ve ark. 2001, Dickson ve ark. 2009).

Tablo 1. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri

| Dahil Etme Kriterleri | Dışlama Kriterleri | Destekleyici Kriterler |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Bradikinezi (istemli harekete başlamada yavaşlama, hareketin tekrarlanmasında hız ve amplitüde progressif azalma) • Aşağıdakilerden en az biri: <ul style="list-style-type: none"> • Rijidite • 4-6 Hz istirahat tremoru • Postüral instabilite (vizüel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı) | <ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonyen bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı inme anamnezi • Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü • Kesin ensefalit öyküsü • Okülojirik krizler • Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü • Hastalığın birden fazla akrabada bulunması • Sürekli remisyon • 3 yıldan sonra bulguların hala ünilateral olması • Supranükleer bakış felci • Serebellar bulgular • Erken evrede ağır otonomik tutulma • Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans • Babinski bulgusu • BT’de beyin tümörü veya komünikan hidrocefalus olması • Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt (eğer malabsorpsiyon dışlandıysa) | <p>(Kesin PH tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilateral başlangıç • İstirahat tremoru varlığı • Progressif seyir • Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri • Levodopaya çok iyi yanıt (%70-100) • Levodopaya bağlı ağır kore • Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi • Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi |

2.5. PARKİNSON HASTALIĞININ MEKANİZMASI

2.5.1. Bazal Gangliyonlar

PH, bir ekstrapiramidal sistem hastalığıdır. Ekstrapiramidal sistem motor işlevlerin yürütülmesinde piramidal sistem dışında ikinci bir sistemin var olduğu düşüncesi ile tanımlanmıştır. Ekstrapiramidal sistemin ana oluşumu ise bazal gangliyonlardır (BG).

Bazal gangliyonlar şu yapılardan oluşur:

- 1) Striatum: Kaudat nukleus, putamen, nukleus akkumbens
- 2) Globus pallidus (GPi ve GPe)
- 3) Subtalamik nukleus (STN)
- 4) Substansiya nigra (SNr ve SNc)

Kaudat nukleus, putamen ve nukleus akkumbens neostriatumu, globus pallidus ve substansiya nigra ise paleostriatumu oluşturur.

İstemli bir hareketin başarıyla gerçekleştirilebilmesi için sensorimotor bilginin doğru işlenmesi gerekir. Bu; korteks, BG ve talamusu içeren karmaşık bir iletişim sistemi ile sağlanır. Hemen hemen tüm neokorteksten girdiler alan BG bu bilgileri işler ve işlenen bilgi talamusun özgün çekirdekleri aracılığı ile tekrar kortekse iletilir. BG'nin esas motor işlevi de öğrenilmiş hareket paternlerinin korteks tarafından başlatılmasını ve sürdürülmesini düzenlemektir.

BG'ı oluşturan yapıların içinde fonksiyonel olarak birbirinden farklı ve birbirinden bağımsız olarak organize olmuş beş ana devre tanımlanmıştır. Bunlar motor, okülomotor, asosiyatif ve limbik devrelerdir (Alexander ve ark. 1986). Kortikosubkortikal devreler olarak da adlandırılan bu devrelerin her biri serebral korteksin farklı bölgelerinden bilgi alırlar, BG içinde farklı bağlantı yolları izledikten sonra talamus üzerinden bilgi aldıkları korteks bölgesine tekrar bilgi gönderirler. Motor devre motor, premotor, ek motor alan ve parietal somatosensoriel korteksten gelen bilgilerin putamene ulaşmasıyla; okülomotor devre frontal göz alanı ve

posterior parietal korteksten gelen bilgilerin kaudat nukleusun gövde kısmına ulaşmasıyla; asosiyatif devre frontal dorsolateral ve frontal orbital korteksten gelen bilgilerin kaudat nukleusun baş kısmına ulaşmasıyla ve son olarak limbik devre, singulat korteksten gelen bilgilerin ventral striatuma (ventromedial kaudat, ventral putamen, nukleus akkumbens ve olfaktör tüberkülden oluşur) ulaşmasıyla başlar (Mega ve Cummings. 1994, Tekin ve Cummings. 2002). Sonuçta BG; motor işlevleri yanında dikkat, öğrenme, ödül ile ilişkili davranışlar ve duygular gibi birçok farklı fonksiyonlarda rol alır. Bu sebepten dopaminerjik bozukluğun yürütücü işlevlerde bozulma, motivasyonda azalma, depresyon gibi motor olmayan etkilerinin de olması beklenen bir durumdur. Bununla birlikte motor devre en çok araştırılmış ve en iyi bilinen devredir (Rosin ve ark. 2007).

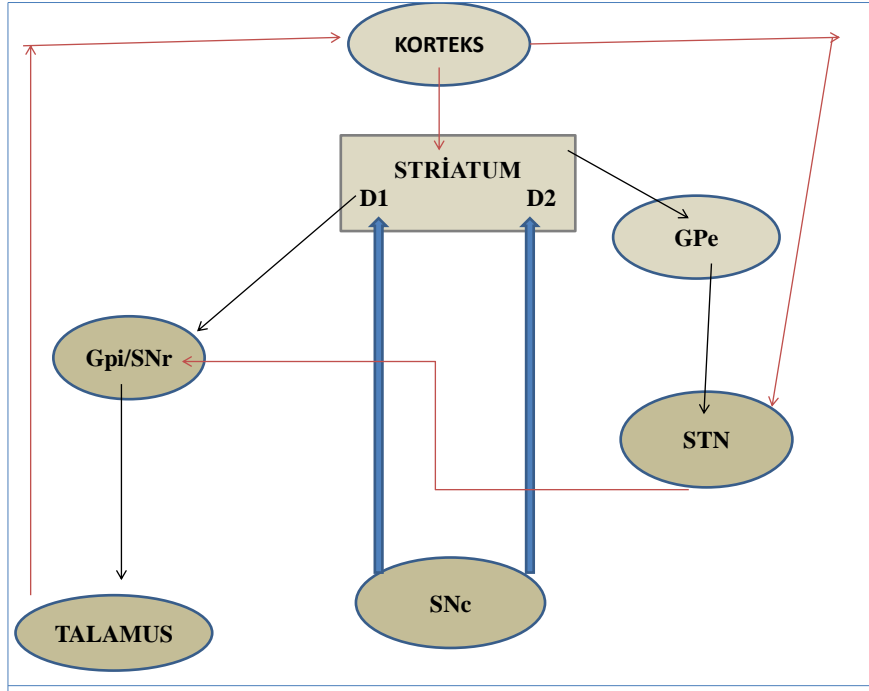
2.5.2. Direkt ve indirekt yollar

Serebral korteksten BG'a gelen afferent sinyallerin BG'a giriş yaptığı ana yapı striatumdur. BG'da işlem gören bilgilerin BG'dan çıkış kapısı ise GPi ve SNr'dır. BG'dan kortekse doğrudan giden bir yol bulunmamaktadır. Bunun için bilgiler ya direkt yol ile Gpi/SNr üzerinden talamusa ve oradan kortekse ya da daha karmaşık olan ve polisinaptik bir seyir izleyen indirekt yol ile Gpe üzerinden STN'a ve buradan GPi/SNr'ya, sonrasında da talamusa ve kortekse ulaşırlar (Şekil 1).

Substansiya nigradan gelen dopaminerjik aksonlar (nigrostriatal dopaminerjik nöronlar) striatumda yaygın dallanmalar oluşturur ve striatumu bir kafes şeklinde sarar (Moss ve Bolam 2008). Glutamaterjik kortikostriatal afferentler ile dopaminerjik nigrostriatal afferentler arasındaki etkileşim bazal gangliyonların görev yapmasında önemlidir.

Direkt ve indirekt yollar, striatumdaki farklı nöronlardan kaynaklanır. Bu yollarda görev yapan nörotransmitterler ve reseptörler de farklıdır. Direkt yol, D1 reseptörleri bulunan nöronlardan köken alır. Bu nöronlar esas olarak GABAerjik (gama-amino bütürik asit) olmakla birlikte dinorfin ve Substans P de içerir. İndirekt yol, D2 reseptörleri bulunan nöronlardan köken alır. Bu nöronlar ise nörotransmitter

olarak GABA ve enkefalin içerir. Dopamin, D1 reseptörlerini uyararak direkt yolu kolaylaştırırken, D2 reseptörlerini inhibe ederek indirekt yolu baskılar. Bu iki yola ek olarak korteksten STN'a doğrudan gelen, hiperdirekt yol olarak adlandırılan glutamaterjik bir yol da bulunmaktadır (Nambu ve ark. 2002). Bu yol, korteksten gelen uyarıcı sinyalleri GPi/SNr'ya direkt ve indirekt yoldan daha hızlı iletirler.



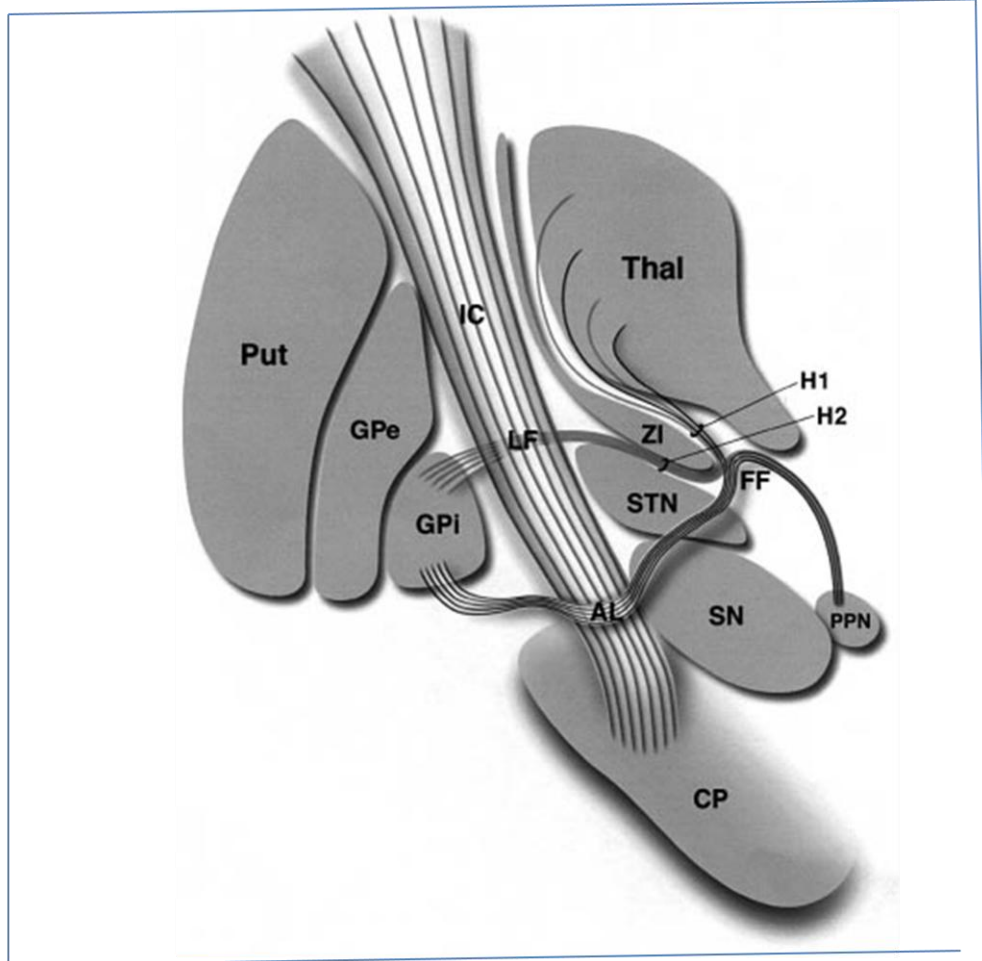
Şekil 1. Bazal ganglionlarda direkt ve indirekt yollar

PH'da temel patoloji, SNc'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonudur. Dopamin eksikliği nedeni ile direkt yolun uyarılabilirliği azalır, indirekt yol üzerindeki inhibisyon ise kalkar. Sonuçta GPi/SNr'nın nöronal aktivitesi artar ve talamokortikal yolun inhibisyonuna bağlı hareket sınırlanır (Obeso ve ark. 2008). Bu model, bradikineziyi açıklamakta yeterli olmakla birlikte tremoru açıklamakta yetersiz kalmaktadır (Nambu 2009).

2.5.3. Subtalamik Nükleus

STN, BG aktivitesinin düzenlenmesinde ve PH patofizyolojisinde yeri olan önemli bir yapıdır. Talamusun altında yerleşmiştir ve bikonveks yapıdadır. İnternel

kapsül aracılığı ile globus pallidustan ayrılır (Şekil 2). Anterior koroidal arter, posterior komünikan arter ve posteromedial koroidal arter tarafından beslenir. Daha önce PH tedavisi için önerilen anterior koroidal arter ligasyonunun antiparkinson etkileri STN ve ilişkili yapıların infarktı ile ilişkili olabilir (Cooper 1953).

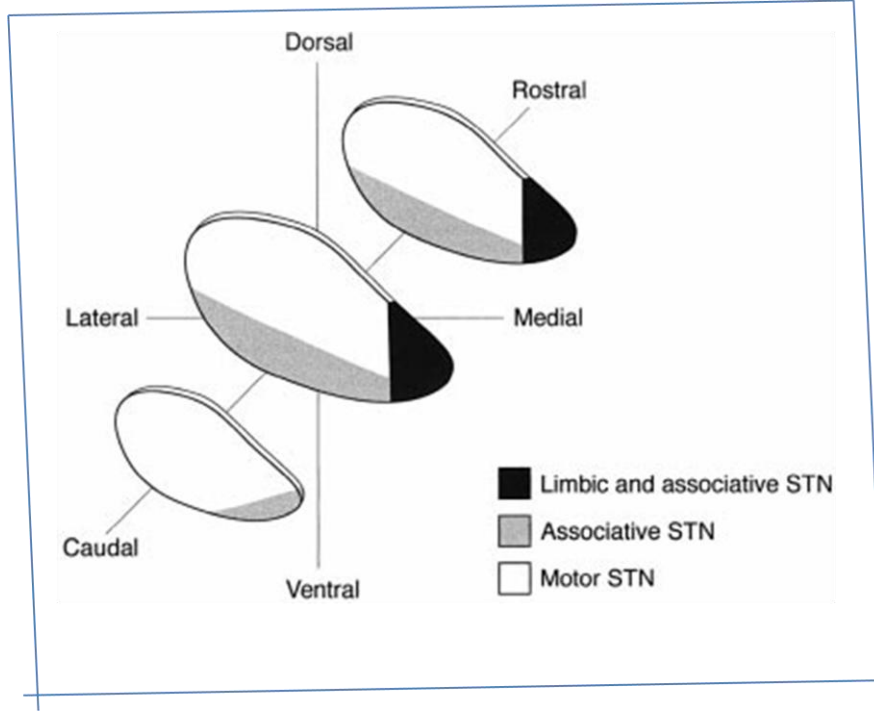


Şekil 2. Subtalamik nükleus

Hamani ve ark. (2003)'ndan alınmıştır. IC= internal kapsül; CP= serebral pedinkül, Thal= talamus.

STN içinde; motor, limbik ve asosiyatif alanlar olmak üzere fonksiyonel olarak birbirinden farklı üç alt birim vardır (Joel ve Weiner. 1997). STN, üçte ikilik rostral ve üçte birlik kaudal kısımdan oluşur. Rostral kısım ise medial ve lateral kısımlarda incelenir. Motor devreler ile ilgili kısımlar lateral rostral kısım ve üçte birlik kaudal kısımda yerleşmiştir (Parenti ve Hazrati 1995, Joel ve Weiner 1997). Bu bölümde üst ekstremita ile ilişkili hücreler daha lateral ve kaudal yerleşimli iken,

bacak ile ilişkili hücreler daha santral ve medialdedir. Yüzün temsil edildiği yer ise en lateraldedir (DeLong ve ark. 1985, Theodosopoulos ve ark. 2003). Bu fonksiyonel topografi nedeniyle çekirdeğin dorsolateralinin uyarılmasının en iyi motor etkiyi sağlaması beklenir (Herzog ve ark. 2004). Şekil 3'te STN'un bu iç organizasyonu şematik olarak gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanmış bir derlemede ise STN'ta daha fazla alt birim olabileceği bildirilmiştir (Keuken ve ark. 2012).



Şekil 3. Subtalamik nükleusun iç organizasyonu

Hamani ve ark. (2003)'ndan alınmıştır.

STN'un afferentleri; çoğu kortexten olmak üzere; korteks, GPe, talamus ve beyin sapından kaynaklanır. Kortikal afferentleri esas olarak primer motor, ek motor ve premotor alanlardan kaynaklanmakla birlikte, singulat korteks, somatosensoriyel ve insular korteksten de afferentler aldığı bildirilmiştir (Rinvik ve Ottersen 1993, Takada ve ark. 2001). Bu yollar esas olarak glutamaterjiktir. Pallido-subtalamik yollar ise GABAerjiktir. STN'un deşarj paterni GPe'tan gelen GABAerjik nöronlar ile korteksten gelen glutamaterjik nöronlar arasındaki ilişkiye bağlıdır. (Monakow ve ark. 1978, Bevan ve ark. 2007). Talamo-subtalamik yollar, talamusun parafasiküler

ve sentromediyen nükleuslarından kaynaklanır ve esas olarak glutamaterjiktir. Beyin sapı yapılarından SNc, pedinkülopontin nükleus (PPN) ve laterodorsal tegmental nükleus ve dorsal rafe nükleustan afferentler alır (François ve ark. 2000, Lavoie ve Parent 1994, Canteras ve ark. 1990). SNc'dan kaynaklanan nöronlar esas olarak dopaminerjik, PPN'tan kaynaklananlar ise kolinerjiktir.

STN'tan kaynaklanan efferent nöronların çoğu palliduma (GPi/GPe) projekte olurlar (Feger ve ark. 1997). Bunlar glutamaterjik nöronlardır. Pallidum dışında, STN efferentleri substansiya nigra, striatum, PPN ve ventral tegmental alana projekte olurlar. Bu bilgilerin çoğu hayvan deneyleri ile elde edilmiştir.

Sonuçta STN afferentlerinin çoğu kortikal glutamaterjik nöronlardır. STN'ta glutamatin N-metil-D-aspartat (NMDA), 2-aminometil-fenilasetik asit (AMPA) ve metabotropik reseptörleri gösterilmiştir. Bu reseptörlerin glutamaterjik sinyal iletimindeki rolleri açıklanamamış olmakla birlikte, STN'ta birden fazla glutamat reseptör tipinin yer aldığı açıktır (Awad-Granko ve Conn. 2001). STN nöronlarının da çoğu glutamaterjiktir. Ancak, toplam nöron topluluğunun yaklaşık %7'sini oluşturan GABAerjik internöronlar da vardır (Lévesque ve Parent 2005). Bu internöronlar daha çok limbik ve asosiyatif alanlarla ilişkili alt bölgelerde bulunur. Dopamin ile ilgili yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Dopaminerjik agonistlerin topikal olarak STN'a uygulanmasıyla yapılan çalışmalarda, bazı yazarlar D1 reseptörleri aracılığı ile uyarıcı bir etki ortaya çıktığını (Kreiss ve ark. 1996), diğerleri ise D1, D2 ve spesifik olmayan dopamin agonistlerinin STN aktivitesini azalttığını bildirmişlerdir (Hassani ve Feger 1999). Başka çalışmalarda ise D1 agonistlerinin STN aktivitesini arttırdığını, D2 agonistlerinin ise anlamlı bir etkilerinin olmadığını bildirilmiştir (Kreiss ve ark. 1997, Ni ve ark. 2001). Ayrıca STN afferentlerinin kaynaklandığı yapıların çoğu dopamin ile düzenlendiğinden, dopaminerjik ajanların sistemik olarak uygulanmasının farklı yapılarda pek çok yanıtı neden olacağı açıktır. Dopamin eksikliğinde STN gibi GPi ve korteksi de kapsayacak şekilde tüm bazal gangliyon-korteks halkasında aşırı senkronizasyon kaydedilir (Hammond ve ark. 2007, Eusebio ve Brown 2007). PH'da nigral dopaminerjik hücrelerde kaybın, STN ve globus pallidusta anormal osilasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Tachibana ve ark. 2011).

STN'un motor devredeki ana görevi ana çıktı çekirdeklerini aktive ederek hareketin baskılanmasına sebep olacak inhibitör bir çıktı sağlamaktır. STN'un, devam eden hareketin durdurulması ile ilişkili olduğu fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (Aron ve Poldrack 2006). Parkinson hastalarında STN'ta anormal frekanslar ve ateşlenme paternleri gösterilmiştir. Bir çalışmada 37 Hz. frekansında anormal ve irregüler ateşlenme paterni gösterilmiştir (Hutchinson ve ark. 1998). Magariños-Ascone ve arkadaşları (2000) ise parkinsonlu hastaların STN'larında 59 ve 69 Hz. arasında; tonik, fazik ve ritmik olmak üzere üç ayrı biçimde ateşlenen deşarjlar kaydetmişlerdir. Rodriguez-Oroz ve arkadaşları da (2001) harekete duyarlı ortalama 33.1 Hz. lik tonik, irreguler ve osilatuar olmak üzere üç farklı biçimde ateşlenme paterni yanında, hareketten etkilenmeyen, uzun süreli yavaş (200 — 400 ms.) dalgaları üreten küçük bir nöron topluluğundan bahsetmişlerdir. STN'taki ateşlenme, hastalık ilerledikçe artıyor gibi görünmektedir (Remple ve ark 2011), ancak bu aktivite artışı ile hastalık ilişkisinin korele olduğu konusu tartışmalıdır (Montgomery 2012).

2.6. PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Günümüzde PH'nın medikal tedavisindeki temel yaklaşım dopaminerjik etkinliği arttırmaya yönelik tedavilerdir. Kullanılan birçok ilaç semptomatik olarak etki eder.

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide dopamin öncülü olan levodopa kullanılır. Levodopa, periferde verilen levodopanın dopamine çevrilmesini önleyip santral sinir sistemine geçen levodopa oranının artması için kan beyin bariyerini geçemeyen dopamin dekarboksilaz inhibitörleri (karbidopa, benserazid) ile birlikte kullanılır. Böylece iştahsızlık, bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyon gibi periferik dopaminerjik yan etkiler de azaltılmış olur.

Levodopa PH tedavisinde en etkili tedavi olarak kabul edilir (Parkinson study group 2004a). PH'da birçok belirtiyi hızlı ve etkin olarak tedavi eder. Bununla birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan zorlukları olabilir. Levodopa, bir

aminoasit olması dolayısı ile hem barsak emilimi aşamasında hem de kan beyin bariyerini geçmesi sırasında diğer aminoasitler ile yarışa girer. Bu nedenle proteinli gıdalar ile alınırsa beyne geçen miktar azalır. Farmakodinamik açıdan bakıldığında ise zaman içinde levodopanin etkinliği azalır ve motor komplikasyonlar ortaya çıkar.

Doz sonu kötüleşmesi (wearing-off), levodopa klinik etkisinin bir sonraki levodopa saatine kadar sürmemesi ya da bir levodopa dozunun etkisinin dört saatten kısa sürmesidir (Stacy ve ark. 2005). Uzun süreli levodopa tedavisinin genellikle ilk komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Doz sonu kötüleşmesi ile ilgili olarak motor ya da motor olmayan belirtiler görülebilir. Bir çalışmada beş yıldır levodopa alan hastaların %100'ünde doz sonu kötüleşmesi gösteren en az bir belirti olduğu, %52'sinin ise ilk yıl içinde doz sonu kötüleşmesi gösterdiği bildirilmiştir (Stacy ve ark. 2005). ELLDOPA çalışmasında doz sonu kötüleşmesi, plasebo grubunda %13, 150 mg/gün levodopa alan grupta %16, 300mg/gün levedopa alan grupta %18 ve 600 mg/gün levodopa alan grupta %30 oranında saptanmış ve hastalığın erken dönemlerinde bile armış levodopa dozunun artmış doz sonu kötüleşmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Parkinson study group 2004b). Pergolid, kabergolin, pramipeksol ve ropinirol gibi dopamin agonistleriyle yapılan çalışmalarda tedaviye dopamin agonisti ile başlanıp mümkün olduğunca bu tedavi ile devam edildiğinde daha az oranda doz sonu kötüleşmesi olduğu gösterilmiştir (Clarke ve Guttman. 2002). Ayrıca bilateral STN DBS ile günlük off süresinin %35-83 oranında azaltıldığı çalışmalarla gösterilmiştir (Østergaard ve ark. 2002, Vesper ve ark. 2002, Liang ve ark. 2006).

On-off fenomeni, hastanın aniden ve rastgele bir zamanda parkinsonizm belirtilerinin artmasıdır (Nutt 1987).”Ani off” olarak da tanımlanır. Bu durumda hasta aniden kötüleştiği gibi yine aniden yeni bir levodopa dozu almaksızın iyilesebilir. Tedavisi çok güç olan bu durumda agonistlerin, amantadinin ve selegilin denemesi yararlı bulunmamıştır. Levodopanin gün boyunca dört veya bes etkili dozda alınması ve hasta off durumuna girdiğinde subkütan apomorfin kullanımı kısmen yararlı olabilir. Bu yaklaşımdan yaralanmayan hastalar için devamlı apomorfin uygulanımı veya alternatif olarak gastrostomi veya duodenal yolla levodopanin devamlı verilmesi denenebilir (Tanner ve ark. 1994).

Diskineziler genellikle motor dalgalanmalara eslik etmekle beraber, bazen, özellikle kronik tedavinin erken dönemlerinde tek baslarına da görülebilirler. Diskinezi eşiği zaman içinde belirgin olarak düşer ve neticede "terapötik pencere" (motor cevap eşiği ile diskinezi eşiği arasındaki ilaç dozu farklılığı) giderek daralır (Mouradian ve Chase. 1988, Mouradian ve ark. 1989, Nutt 1990). Diskineziler koreik, ballistik, stereotipik veya genellikle ağırlı olan distonik formlarda olur. Levodopa dozu ile ilgili ortaya çıkış zamanlarına göre sınıflandırılırlar. İlacın en faydalı olduğu zaman ortaya çıkanlar "tepe dozu diskinezileri"; ilaç faydalı olmaya başladığında ve/veya faydası kaybolurken görülenler "difazik diskineziler"; off dönemlerinde veya erken sabah saatlerinde ortaya çıkanlar "off diskinezileri" olarak adlandırılırlar. Bu hareketler levodopa tedavisinin erken döneminde de görülebilmekle beraber insidansı kronik tedavi ile artmaktadır (Duvoisin 1974). Tepe dozu diskinezisinin tedavisinde subtalamik cerrahi oldukça etkilidir (Olanow ve ark. 2009).

Günümüzde klinikteki genel yaklaşım genç hastalarda (65 yaş altı), erken evrede rasajilin gibi monoamino oksidaz B inhibitörleri ya da gerekiyorsa pramipeksol ve ropinirol gibi dopamin agonistleri ile tedaviye başlamaktır. 65 yaş üstü hastalarda da hastanın kognitif durumu iyi ise benzer bir yaklaşım olmakla birlikte semptomatik etki ihtiyacına göre doğrudan levodopa ile tedaviye başlanabilir. Uygun ilaç tedavisine rağmen doz sonu kötüleşmesi gibi motor dalgalanmaları olan ve/veya tepe dozu diskinezisi gibi motor komplikasyonların sorun oluşturduğu hastalar STN DBS için değerlendirmeye alınabilirler.

2.7. SUBTALAMİK NÜKLEUS DERİN BEYİN STİMULASYONU

Beyindeki belli nükleusların kronik elektriksel uyarımı, hareket bozukluklarındaki DBS uygulamasının temelini oluşturur. Uyarımın enerji kaynağı göğüs ön duvarına yerleştirilen bir pildir. Pil ile beyin içerisine yerleştirilen elektrotlar arasındaki bağlantı cilt altı dokusundan ilerletilen tellerle sağlanır. Her bir elektrot belirlenen ilgili hedef nükleusa yerleştirilir. Klinik etki, her bir elektrodun uyguladığı uyarımın frekans, genişlik, voltaj ve derinliğinin değiştirilmesi ile elde

edilen çeşitli kombinasyonlarla hedef bölgenin nöronal aktivitesinin baskılanmasıyla sağlanır.

PH'nın havyan modellerinde, hastalığın patofizyolojisinde STN hiperaktivitesinin rol aldığı bulunması (Langston ve ark, 1984), STN lezyonlarının deneysel Parkinsonizm bulgularında düzelme sağlaması (Bergman ve ark. 1990) ve Parkinson hastalarındaki ilk deneyimler (Benabid ve ark. 1994), PH tedavisinde STN DBS'nun bir cerrahi tedavi seçeneği olarak sunulmasını sağlamıştır. DBS, 2002'de FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu) tarafından, ilaç tedavisi ile yeterince düzelme göstermeyen ileri evre levodopa yanıtı Parkinson hastalığının bazı belirtilerinin azaltılması amacı ile uygulanabilecek bir tedavi olarak onaylanmıştır.

STN DBS'nun ileri evre PH tedavisindeki etkinliği olgu serileri (Limousin ve ark. 1998, Kleiner-Fisman ve ark. 2006) ve dört büyük randomize kontrollü çalışma (Deuschl ve ark. 2006, Williams ve ark. 2010, Follet ve ark. 2010, Okun ve ark. 2012) ile gösterilmiştir. Sonuçta ilaç tedavisi ile başedilemeyen off dönemleri olan hastalar ve diskinezi hastaları için güvenli ve etkili bir seçenektir (Gross ve Lozano 2000). Daha erken evre Parkinson hastalarında yapılmış bir pilot çalışmada STN DBS ile motor bulgular ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu gösterilmiştir (Schupbach ve ark. 2007). Aynı amaçla yakın zamanda EARLYSTİM çalışması planlanmıştır (Deuschl ve ark. 2012).

Bu ameliyat ile subtalamik nükleus içine elektrotlar yerleştirilmekte, göğüs ön duvarında cilt altına yerleştirilen alıcısı sayesinde çekirdek yüksek frekanslı stimülasyon (genel olarak 100 Hz.den fazla) ile uyarılarak subtalamik çekirdeğin artmış aktivitesi azaltılmakta ve dolayısı ile bazal ganglionlardaki motor devrelerin uygunsuz frekans ve amplitüde çalışmasının önüne geçilmektedir. Bazı merkezlerde unilateral stimülasyon yapılmakta ise de semptomların bilateral olması ve bazı hastalara ilerleyen yıllarda ikinci stimülasyon gerekebilmesi nedeniyle subtalamik stimülasyon genellikle her iki nükleusa uygulanmaktadır (Taba ve ark. 2010). Pil ayarı ile stimülasyonun, frekansı ve amplitüdü ayarlanabilir. Cilt altındaki alıcının

ömürü ayarlara bağlı değişmekle birlikte ortalama 44 aydır, ve tükendiği zaman küçük bir cerrahi işlem ile değiştirilebilmektedir.

STN DBS ile Parkinsonizm belirtilerinin azalmasının mekanizması net değildir. Subtalamik nükleusun elektriksel olarak ablasyona uğratıldığını iddia eden “supresyon hipotezi” (Filali ve ark. 2004) geçerli gibi görünmektedir. DBS, hücreler üzerinde inhibe edici, elektrodun hemen yanındaki lifler üzerinde ise uyarıcı etkiye sahiptir (Vitek 2002, McIntyre ve Hahn. 2010). DBS ile bazal gangliyonlardaki hücrelerin ateşleme hızı ve paterninin değiştiği gösterilmiştir (Wichmann ve ark. 2011). Uygulanan elektrik akımından sinaplar ve komşu astrositler de etkilenir, astrositlerde kalsiyum deşarjı olur ve lokal olarak bazı nörotransmitterler salınır (Lee ve ark. 2004). Tüm bu etkilerden geniş bir nöral ağ etkilenir. Örneğin, STN DBS ile SNr’deki deşarj artmaktadır (Galati ve ark. 2006, Stefani ve ark. 2011).

STN, glutamaterjik sinyalleri ile talamusu inhibe eden bazal gangliyon çekirdeklerini aktive eder, böylece hareket baskılanır. PH tedavisinde STN’nin ablasyonu veya elektriksel stimülasyonu ile baskılanması sonucu, talamus üzerindeki inhibitör etki azalır. Bu durum, klinikte bradikinezinin azalması şeklinde karşımıza çıkar.

STN DBS’in motor belirtiler üzerindeki etkisi genellikle Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeğinin üçüncü bölümünde yer alan (BPHDÖ-III) motor skorlar kullanılarak değerlendirilmiştir (BPHDÖ, Ek-1). BPHDÖ-III’de skorlar 0-108 arasında değişir ve skorun artması, hastanın klinik durumunun daha kötü olduğunu gösterir (Goetz ve ark. 2012). STN DBS’in BPHDÖ motor skorlarında %28 – 60’lık bir iyileşme sağlandığı (Schüpbach ve ark. 2005, Fraix ve ark. 2006, Erola ve ark. 2006, Østergaard ve ark. 2006) gösterilmiştir. Ayrıca levodopa eş değer dozunda ameliyattan sonra ortalama %55.9 azalma saptanmıştır (Kleiner-Fisman ve ark. 2006). 38 kısa süreli takip çalışmasını içeren bir meta-analizde ameliyattan 12 ay sonra, rijidite ve bradikinezide sırası ile %63 ve %52 iyileşme olduğu bulunmuştur (Hamani ve ark. 2005). STN DBS’in semptomatik etkisinin yıllar içinde azaldığını destekleyen veriler mevcuttur. Sekiz yıllık bir izlem çalışmasında rijidite üzerindeki olumlu etki, benzer düzeyde devam ederken, bradikinezi preoperatif off dönemi

değerlerinin sadece %25.1 iyileşme gösterdiği, on dönemi değerlerinin ise %21.6 kötüleştiği bildirilmiştir (Fasano ve ark. 2010). Benzer bulgu 10 yıllık bir izlem çalışmasında da bulunmuştur (Castrियोto ve ark. 2011). Bu bulgu muhtemelen PH'nın progresyonuna bağlıdır. STN DBS sonrası tremorda %61, STN'un dorsal sınırı uyarıldığında %86 iyileşme sağlandığı gösterilmiş (Plaha ve ark. 2008), bu olumlu etkinin uzun yıllar devam ettiği bildirilmiştir (Krack ve ark. 2003, Fasano ve ark. 2010). Yürüyüş ve postür bozuklukları genellikle ileri evrelerde, hastalık başlangıcından ortalama 10-15 yıl sonra ortaya çıkar ve hem dopamin replasman tedavisine hem de DBS'e dirençli olabilir. Bir meta-analizde STN DBS ile postural instabilite yürüyüş bozukluğu kompleksinin ilk 1 yıl boyunca düzelme gösterdiği bildirilmiştir (Bakker ve ark. 2004). Bir izlem çalışmasında 5-8. yıllar arasında hastaların yaklaşık %35 kadarında, postüral instabilitede klinik olarak anlamlı bir kötüleşme olduğu bildirilmiştir (Fasano ve ark. 2010). 10 yıllık bir izlem çalışmasında BPHDÖ posural instabilite skorlarında ameliyat öncesi ve sonrası off dönemleri arasında belirgin fark bulunmazken, on dönemi skorlarının ameliyattan sonraki 10. yılda daha kötü olduğu saptanmıştır (Castrियोto ve ark. 2011). STN DBS'nun konuşma üzerindeki etkisi sınırlıdır. Prospektif bir kontrollü çalışmada ameliyattan 1 yıl sonra ses yüksekliğinde düzelme, konuşmanın anlaşılabilirliğinde ise bozulma olduğu saptanmıştır (Tripoliti ve ark. 2011). STN DBS'nun off dönemlerini %35 – 83 oranında azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir. (Østergaard ve ark. 2002, Vesper ve ark. 2002, Liang ve ark. 2006). Ameliyat sonrası dopaminerjik tedavi dozlarında ortalama %60'lık bir azalma saptanmış (Kleiner-Fisman ve ark. 2006, Romito ve ark. 2009), buna bağlı olarak diskinezilerde belirgin azalma görülmüştür. Stimulasyon sonrası diskinezi ve motor fluktuasyonlarda %90'lara varan iyileşme gözlenmiştir (Vingerhoets ve ark. 2002, Ford ve ark. 2004, Portman ve ark. 2006). Diskinezilerdeki düzelmede levodopa gereksinimindeki azalmanın yanında, STN DBS ile bazal gangliyonlardaki devrelerin stabilizasyonunun da katkısı olabilir (Simonin ve ark. 2009). Günlük yaşam aktivitesi ölçeğinde ve yaşam kalitesinde düzelme tespit edilmiştir (Lagrange ve ark. 2002, Erola ve ark. 2005). Motor olmayan belirtiler, motor belirtilere göre tedaviye daha dirençli olabilir. Bunlar, yaşam kalitesini belirleyen önemli belirtilerdir. Birçok çalışmada, subtalamik nükleusa uygulanan derin beyin stimulasyonunun kognitif kötüleşmeye sebep olduğu

bildirilmiştir (Perozzo 2001, Daniele 2003, Schüpbach ve ark. 2005, Aybek ve ark. 2007, Contarino ve ark. 2007, Halpern ve ark. 2009). Hastalarda ameliyat sonrası yürütücü işlevler, bellek ve sözel akıcılıkta kötüleşme olduğunu destekleyen bulgular vardır (Parsons ve ark. 2006). Otonomik işlev bozukluğu ve uyku bozukluklarında iyileşme görülebilir. Bazı davranış bozuklukları ise STN DBS sonrası dikkati çekebilir (Frank ve ark. 2007, Voon ve ark. 2008). İşlem sonrasında mani, depresyon, apati, ağlamalar, korku, anksiyete ve intihar düşüncesi görülebilmektedir (Temel 2010). Hastalar ameliyat öncesi ve sonrası dönemde intihar düşüncesi ve impulsivite açısından takip edilmelidir (Moum ve ark. 2012).

STN DBS'nun olumsuz yönleri de vardır. STN DBS'nun hastalığın ilerleyişine etkisi yoktur (Hilker ve ark. 2005). Diğer semptomların aksine; subtalamik stimülasyonun donma üzerine etkisi levodopa tedavisinden daha etkili bulunmamıştır (Davis ve ark. 2006, Ferraye ve ark. 2008). STN DBS'nin, yaş arttıkça cerrahinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin azaldığı ve yaşlı (65 ve üstü) hastalarda cerrahiye bağlı morbiditelerin daha fazla görüldüğü bulunmuştur. STN DBS, 70 yaşından büyük hastalarda önerilmemektedir (Weaver ve ark. 2009, Follett ve ark. 2010). Sonuçta STN DBS ile sağlanan başlıca yararlar tremor, motor dalgalanmalar, diskinezilerin giderilmesi ve dopaminerjik ilaç dozunun azaltılması yoluyla yaşam kalitesini arttırmaktır. DBS'nun medikal tedaviden üstünlüğü ise etkinin sürekli olması, off dönemlerini kısaltması, hastanın on olduğu döneme eşlike eden şiddetli diskinezilerden arındırılmış işlevsellik sağlamasıdır.

DBS yapılan ve optimal fayda sağlanamayan hastaların incelendiği bir çalışmada tedavi başarısızlığının nedenleri olarak, hasta seçiminin iyi yapılamamış olması, elektrot yerleşiminin uygun olmaması, ameliyat sonrası pil ayarının optimal yapılamaması ve ilaç tedavisinin etkili verilmemesi görülmüştür (Okun ve ark. 2005). Dolayısıyla klinik uygulamada cerrahi tedavi için olası adayların iyi belirlenip değerlendirilmesi gerekmektedir. Uygun ilaç tedavisine rağmen doz sonu kötüleşmesi gibi motor dalgalanmaları olan ve/veya tepe dozu diskinezisi gibi motor komplikasyonların sorun oluşturduğu hastalar STN DBS için değerlendirilirler. Cerrahi için aday olan hastanın değerlendirilmesi nörolog, beyin cerrahı ve nöropsikoloğun bulunduğu bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bu multidisipliner

yaklaşım ile hasta için risk-yarar analizi yapılabilir ve uygun tedavi yöntemi seçilebilir (Okun ve ark. 2004, Okun ve ark. 2007, Okun ve Foote. 2010). Klinik uygulamada literatürden sağlanan bilgilere dayanarak, levodopa yanıtı belirtiler, tremor, motor dalgalanmalar, yaşam kalitesini bozan diskinezileri olan hastaların STN DBS için iyi aday oldukları kabul edilir. Parkinson hastalarında uygun STN DBS adayının belirlenmesi için 1992’de Avrupa Birliği Biomed 2 programı tarafından “Core Assesment Program for Surgical Interventional Therapies in PD” (CAPSIT-PD) oluşturulmuştur (Langston ve ark. 1992, Defer ve ark.1999). Bu forma göre hastaların levodopaya yanıtı olmalarının yanı sıra şu özelliklere de sahip olması gerekmektedir:

- 1) Hastalık süresinin 5 yıldan uzun olması
- 2) Yaşın 70 altında olması
- 3) Demans belirtilerinin ortaya çıkmamış olması
- 4) Majör psikiyatrik bozukluk olmaması
- 5) Serebrovasküler hastalık geçirmemiş olması
- 6) Kalpte kalp pili ya da son dönem hastalığının olmaması

DBS’nun en önemli yan etkileri arasında infeksiyon ve intrakraniyal kanama yer alır. Tekrar cerrahi işlem gerektiren infeksiyon sıklığı %1,2 ile %15,2 arasında değişmektedir (Voges ve ark. 2006, Sillay ve ark, 2008, Fenoy ve ark. 2012). Yapılan bir derlemede intrakraniyel kanama oranı %5, kalıcı nörolojik bozukluğa ya da ölüme neden olan kanama oranı ise %1,1 olarak bulunmuştur (Zrinzo ve ark. 2012). Bir derleme yazısında işlem sonrası nöbet sıklığının %2,4 olduğu bildirilmiştir (Coley ve ark. 2009).

2.9. VİTAMİN B12

Vitamin B12, sinir sistemi fonksiyonlarında önemli görevleri olan vitaminlerdendir. Özellikle homosisteinin metiyonin sentaz enzimi aracılığı ile metiyonine dönüşmesi ve S-Adenozil metiyonin (SAM) sentezi için gereklidir. Vitamin-B12 homosisteinin metiyonine dönüşmesinde, folik asite benzer şekilde

kofaktör olarak görev yapar. Dolayısıyla Vitamin B12 ya da folik asit eksikliği plazma homosistein düzeylerinde artış ile sonuçlanabilir (Parnetti ve ark. 1997).

Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katılır. Ayrıca bir enzimatik reaksiyon ile SAM'in ortaya çıkmasını sağlar. SAM sinir sisteminde DNA, RNA, fosfolipitler ve nörotransmitterlerde gerçekleşen 35 kadar transmetilasyon reaksiyonunda metil vericisi olarak görev yapmaktadır. Sonuçta bu reaksiyonlar genomik ve non-genomik metilasyonda önem taşır.

Prospektif bir çalışmada vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemisi olan hastalarda görülen en sık nörolojik bulgunun periferik nöropati olduğu saptanmıştır (Shorvon ve ark. 1980). Bu bulgu farklı çalışmalarla da desteklenmiştir. Periferik nöropati sıklıkla ayaklarda başlayıp zamanla ellerde de ortaya çıkan simetrik duysal aksonal polinöropati şeklindedir. Vitamin B12 eksikliği ile ilişkilendirilen nöropsikiyatrik bulgular arasında subakut kombine dejenerasyon, kognitif ve duyu durum bozuklukları, optik atrofi ve otonomik fonksiyon bozukluğu yer almaktadır. Omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu 1900 yılında tanımlanmıştır (Russel ve ark. 1900). Özellikle servikal ve üst dorsal bölgenin arka ve lateral kordonları etkilenir. Vitamin B12 eksikliğinde en sık bildirilen kognitif bozukluklar zihinsel işlevlerde yavaşlama ve bellek kusurlarıdır. Kognitif bozukluğu ve psikoza olan bu hastaların kobalamin tedavisinden belirgin fayda gördükleri saptanmıştır (Healton ve ark. 1991). Bir çalışmada yaşlı kişilerde plazma homosistein düzeyleri ile kognitif işlevler arasında negatif bir ilişki olduğu ancak vitamin B12 tedavisi ile plazma homosistein düzeylerini düşürmenin kognitif işlevlerde düzelme sağlamadığı bulunmuştur (McMahon ve ark. 2006).

Megaloblastik anemi ve serum B12 düzeyindeki düşüklük ile beraber görülen nörolojik tutulumlarda mevcut bulguları vitamin eksikliği ile ilişkilendirilmek kolayken, aneminin olmadığı ve B12 düzeyinin alt sınıra yakın olduğu durumlarda zorluk olabilir. Bu gibi şüpheli durumlarda serumda homosistein veya metil malonik asid düzeylerinde yükselme olması, B12 eksikliğine işaret eder. Çoğu durumda nörolojik tutulum ile anemi birlikte görülmemektedir. Bir çalışmada anemi

olmaksızın gelişen nörolojik tutulumun anemi ile birlikte olan nörolojik tutulumla oranla çok daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (Healton ve ark. 1991).

Kobalamin santral sinir sistemine aktif olarak taşınır. Santral sinir sistemi içinde esas olarak bağlandığı protein ise transkobalamindir. İn vitro koşullarda astrosit hücre kültürlerinde beyin dokusunun transkobalamin ürettiği, bunun da dolaşımdan daha fazla kobalamin alınmasını sağlayabildiği gösterilmiştir (Clarke ve ark. 2007). Beyin ve beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunan kobalamin düzeyi için en önemli belirleyici kan kobalamin düzeyidir (Valkovic ve ark. 2005). Kobalamin eksikliğinde metiyonin ve SAM sentezi azalır. Diğer yandan homosistein düzeyi artar. Artmış homosisteinin vasküler endotelyuma direk toksik etkisi olabilir. Santral sinir sistemi homosisteine ayrıca duyarlı olabilir. Çünkü, NMDA reseptörlerini uyararak hücre içi kalsiyum artışı ve eksitotoksisiteye, sonuçta nöronal DNA hasarı ve apoptoza neden olabilir. Homosisteinin in vitro koşullarda insan nöronal hücrelerine ve hayvan deneylerinde fare beynine toksik etkisi olduğu gösterilmiştir (Kruman ve ark. 2000, Lipton SA ve ark. 1997).

Çalışmalarda Parkinson hastalarının BOS örnekleri, sağlıklı kontrol grubunun BOS örnekleri ile karşılaştırıldığında, Parkinson hastalarında daha düşük vitamin B12 düzeyleri ve daha yüksek homosistein düzeyleri saptanmıştır (Qureshi ve ark. 2008). Bu durumda neden sonuç ilişkisi net değildir. Homosistein düzeylerindeki artışın PH gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde yeri olduğu düşünülmektedir (Levin ve ark. 2010). Ayrıca çeşitli yayınlarda, levodopa tedavisinin edinsel hiperhomosisteinemi nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (Joosten. 2001). Levodopa kullanan Parkinson hastaları, levodopa kullanmayan Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında levodopa kullananlarda daha yüksek homosistein düzeyleri bildirilmiş, levodopa tedavisi alan hastalarda kobalamin tedavisi önerilmiştir (Miller ve ark. 2003). Levodopanin bu etkisinin, SAM'i metil vericisi olarak kullanan katekol-O-metil transferaz enziminin aktivitesine bağlı olduğu düşünülmüştür (Miller ve ark. 2003). Bu hipotez çeşitli hayvan çalışmaları ve levodopaya entakapon eklenmesinin homosistein düzeyleri üzerindeki etkisinin gösterildiği çalışmalar ile de desteklenmiştir (Miller ve ark. 1997, Lamberti ve ark. 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2005-2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Ünitesi'nde takip edilen, PH tanısı ile bilateral STN DBS ameliyatı yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Ameliyat öncesi ve sonrası döneme ait BPHDÖ skorları bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

BPHDÖ, Parkinson hastalarında hastalık şiddetinin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla kullanılır ve 4 ana başlıktan oluşur; 1. bölüm; mental-davranış ve ruhsal durumu, 2. bölüm günlük yaşam aktivitelerini, 3. bölüm motor muayeneyi ve 4. bölüm tedaviye bağlı komplikasyonları değerlendirir. Değerlendirme off ve on dönemlerinde yapılır.

BPHDÖ'nin 20. ve 21. maddelerin toplamı tremor skoru, 22. madde rijidite skoru, 23., 24., 25. ve 26. maddelerin toplamı bradikinezi skoru, 28. ve 30. maddelerin toplamı ise postural instabilite skoru olarak belirlenmiştir. 32., 33., 34. ve 35. maddeler diskinezileri, 36., 37., 38. ve 39. maddeler ise motor dalgalanmaları değerlendirir.

STN DBS'nun yararı, hastanın ameliyat öncesi ilaç almadığı zamandaki yani off dönemindeki durumu ile ameliyat sonrası stimülatörün açık olup ilaç almadığı dönemdeki durumu karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. STN DBS'na yanıt açısından; BPHDÖ-III skorlarında %30 ve üzerindeki iyileşme klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir (Soulas ve ark. 2011).

Hastanemiz laboratuvarında serum Vitamin B12 düzeyinin alt sınırı 126,5 pg/ml kabul edilmektedir.

İstatistik Analiz: Sürekli veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile, kategorik veriler ise frekans ve yüzdeler ile özetlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli veriler için Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi, kategorik veriler için ise Ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. İki

sürekli değişken arasındaki korelasyon ise Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Bütün analizler IBM SPSS Statistics for Windows Version20 ile gerçekleştirildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

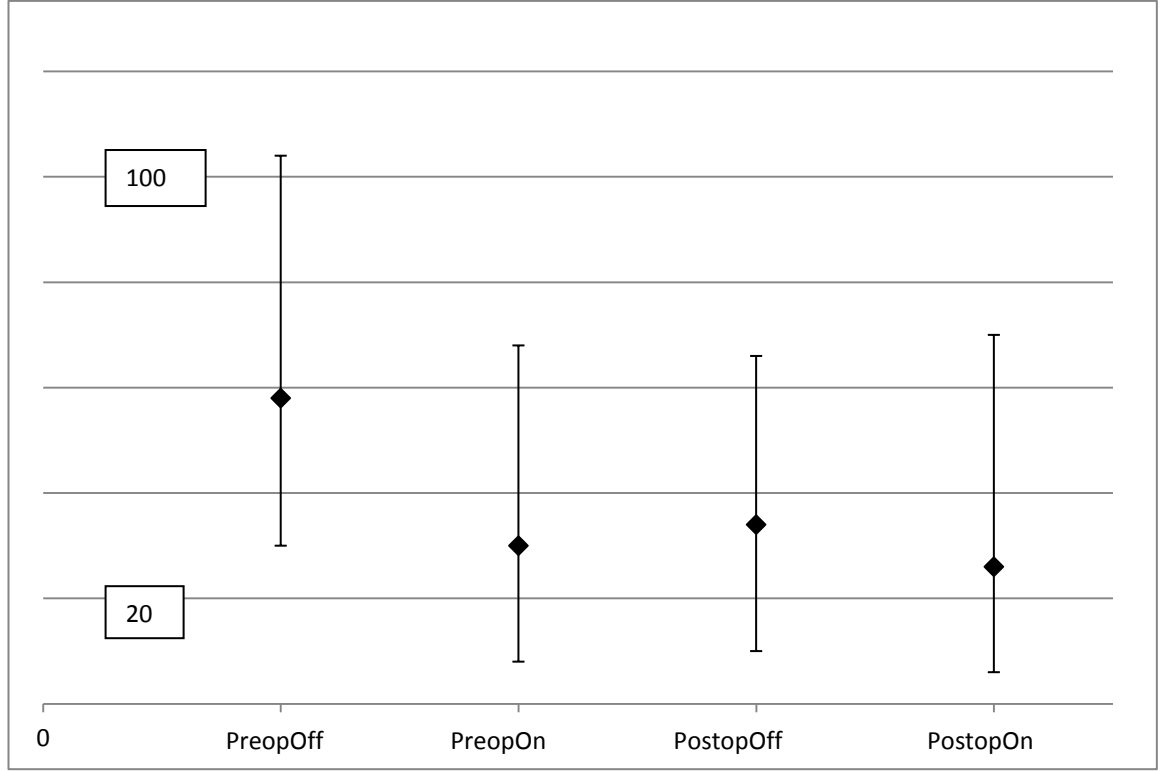
Değerlendirmeye alınan 39 hastanın 19'u kadın idi. Hastaların ortalama yaşı $56.21 \pm 8,6$ (30-69), ortalama hastalık süresi $11 \pm 5,7$ yıl (3-25) idi. Değerlendirilen hastaların hiçbiri 70 yaşından büyük değildi.

Eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde hastaların 20'sinde (%51,3) hipertansiyon (HT) öyküsü, 3'ünde (%7,7) diyabetes mellitus (DM) öyküsü ve 3'ünde (%7,7) hiperlipidemi (HL) öyküsü olduğu saptandı. 5 hastanın Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesine (MRG) ulaşılamadı. Kraniyal MRG'e ulaşılan 34 hastanın 6'sında (%17,6); 5 ya da daha fazla sayıda laküner lezyon vardı. Hiçbir hastada, aşikar kognitif işlev bozukluğu, intihar girişimi ya da dopamin disregülasyon sendromu öyküsü yoktu. 6 hastada depresyon tanısı vardı. 1 hastada depresyon varlığı ile ilgili kayıt bulunamadı.

Ameliyat öncesi (preoperatif-preop) off dönemi BPHDÖ-III skorları ile ameliyat sonrası (postoperatif-postop) off dönemi BPHDÖ-III skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (Tablo 2). Şekil 5'te hastaların ameliyat öncesi ve sonrası BPHDÖ-III skorları gösterilmiştir.

Tablo 2. Ameliyat öncesi ve sonrası off dönemi BPHDÖ-III skorları

| | Preop off | Postop off | P |
|-------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Ortalama \pm SS | 66,87 \pm 18,10 | 38,30 \pm 16,65 | < 0,001 |
| Oratanca (min- maks) | 64 (36-117) | 36 (10-73) | |



Şekil 4. Ameliyat öncesi ve sonrası BPHDÖ-III skorlar

Ameliyat öncesi (preoperatif-preop) off dönemi BPHDÖ-III skorları ile ameliyat sonrası (postoperatif-postop) off dönemi BPHDÖ-III skorları karşılaştırıldığında ortalama %33,13'lük bir iyileşme saptanmıştır. STN DBS ile diskinezi skorlarında ortalama %60,33'lük, motor dalgalanmalarda ise ortalama %42,22'lik bir iyileşme görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. STN DBS klinik sonuçların özellikleri

| | % değişim | | | |
|---------------------|-----------|---------|---------|----------|
| | Ortalama | Ortanca | Minimum | Maksimum |
| BPHDÖ-III | 33,13 | 38,88 | -52,63 | 83,87 |
| Diskineziler | 60,33 | 100 | -600 | 100 |
| Motor dalgalanmalar | 42,22 | 50 | -66 | 100 |

39 hastanın 22'sinde (%56,4) BPHDÖ-III skorlarında en az %30'luk iyileşme saptanmıştır. Bu hasta grubu cerrahi olarak başarı sağlanan grup olarak tanımlanmıştır.

Cerrahi başarı açısından erkeklerin %50'sinde, kadınların ise %63,2'sinde cerrahi başarı sağlanmış bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,5$). Kraniyel MR incelemesinde laküner lezyonları olan 6 hastanın 2'sinde (%33,3), laküner lezyonu olmayan 28 hastanın ise 17'sinde (%60,7) cerrahi başarı sağlanmış bulundu. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,2$). Depresyonu olan 6 hastanın 5'inde (%83,3), depresyonu olmayan 32 hastanın ise 16'sında (%50) cerrahi başarı sağlanmıştı. Aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0,1$). HT'ü olan 20 hastanın 9'unda (%45), HT'ü olmayan 19 hastanın ise 13'ünde (%68,4) cerrahi başarı elde edilmiştir. DM'ü olan 3 hastanın 2'sinde (%66,7), DM'ü olmayan 36 hastanın ise 20'sinde (%55,6) cerraha başarı sağlanmıştır. Benzer şekilde HL'si olan 3 hastanın 2'sinde (%66,7), HL'si olmayan 36 hastanın ise 20'sinde (%55,6) cerrahi başarı sağlanmıştır. Sonuçta eşlik eden hastalıklar açısından bakıldığında HT, DM ve HL varlığı ile cerrahi başarı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,1; 0,4; 0,4$).

Cerrahi başarı sağlanan hastaların yaş ortalaması $53,5\pm 10,275$ (30-69), cerrahi tedaviye yanıtı klinik olarak anlamlı olmayan hastaların yaş ortalaması ise $59,29\pm 4,497$ (49-66) idi. Aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,8$). Hastalar 60 yaşından genç olanlar ile 60 yaş ve üzerinde olanlar şeklinde 2 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde daha genç hasta grubunda 22 hastanın 15'inde (%68,2), daha yaşlı hasta grubunda ise 17 hastanın 7'sinde (%41,2) cerrahi başarı sağlandığı bulundu. Aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,65$).

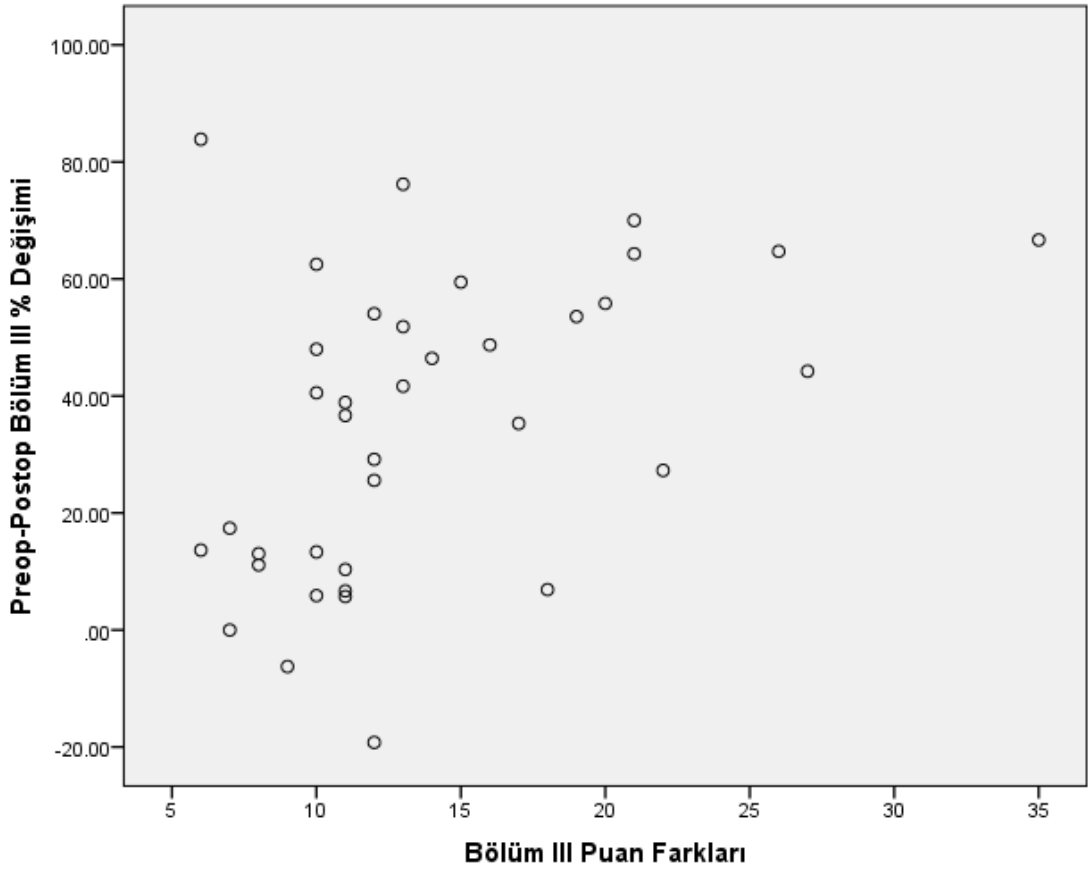
Ameliyat öncesi off dönemi bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite skorları ile cerrahi başarı arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Sadece bradikinezi skoru ile cerrahi başarı arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,004$) (Tablo 4).

Tablo 4. Cerrahi başarı ile ameliyat öncesi motor belirtiler arasındaki ilişki

| | | Bradikinezi | Rijidite | Postural instabilite | Tremor |
|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|---------------|
| Cerrahi Başarılı | Ortalama±SS | 11,52±3,31 | 2,43±0,97 | 3,81±2,11 | 3,52±2,5 |
| | Ortanca (min-maks) | 12 (6-16) | 2 (1-4) | 3 (1-8) | 3 (0-8) |
| Cerrahi Başarısız | Ortalama±SS | 8,41±2,74 | 2,31±1,01 | 2,87±1,25 | 2,82±2,06 |
| | Ortanca (min-maks) | 8 (5-16) | 2 (1-4) | 3 (1-6) | 2 (0-6) |
| P | | 0,004 | 0,750 | 0,175 | 0,39 |

Cerrahi başarı sağlanan hastaların ortalama hastalık süresi $11,23 \pm 4,94$ (ortanca: 10,5 aralık: 4-20) iken cerrahi sonrası klinik olarak anlamlı başarı sağlanamayan hastaların ortalama hastalık süresi $11,31 \pm 6,75$ (ortanca:8, aralık: 3-25) idi. Aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,78$).

Ameliyat öncesi dönemde dopaminerjik tedaviye yanıtın bir belirteci olarak, off dönemi BPHDÖ-III skoru ile on dönemi BPHDÖ-III skoru arasındaki fark (Bölüm III off-on farkı) kullanıldı. STN DBS ile sağlanan fayda ile Bölüm III off-on farkı arasındaki korelasyon katsayısı 0,475 idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$) (Şekil 6).



Şekil 5. STN DBS ile sağlanan fayda ile dopaminerjik tedaviye yanıt (Bölüm III off-on puan farkı) arasındaki korelasyon

39 hastanın 32'sinin ameliyat öncesi serum vitamin B12 düzeylerine ulaşıldı. 32 hastanın 3'ünde serum vitamin B12 düzeyi 126,5 pg/ml'nin altında idi. Cerrahi başarı açısından vitamin B12 eksikliği olan grup ile serum vitamin B12 düzeyi normal olan grup arasında fark olmakla birlikte bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 5). Ek olarak, vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml ve üzerinde olan hastalar ile bu değerinin altında olan hastalar karşılaştırıldı. Vitamin B12 düzeyi 200'ün altında olan 18 hastanın 10'unda (%55,6), vitamin B12 düzeyi 200 ve üzerinde olan 14 hastanın ise 7'sinde (%50) cerrahi başarı sağlanmış olup, aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=1,0$).

Tablo 5. Cerrahi başarı ile Vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişki

| | VitB12 <126.5 (%) | VitB12≥126.5 (%) | P |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------|----------|
| Cerrahi başarılı | 1 (33,3) | 17 (55,2) | 0,589 |
| Cerrahi başarısız | 2 (66,7) | 15 (44,8) | |

Çalışmamızda 3 hastanın STN DBS sonrası kötüleşme gösterdikleri görüldü. Bu hastaların 2'si kadın, 1'i erkek idi. Yaşları 53-56 arasında, hastalık süreleri ise 6, 8 ve 25 yıl idi. Dopaminerjik tedaviye yanıt, ameliyat öncesi motor belirtilerin şiddeti (bradikinezi, rijidite, postural instabilite ve tremor skorları), yaş ve hastalık süresi açısından STN DBS sonrası düzelme gösteren hastalar ile karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bilateral STN DBS, son yıllarda ileri evre Parkinson hastalarında tedaviye yanıt vermeyen motor dalgalanmaların ve diskinezilerin olması durumunda önemli bir semptomatik tedavi yöntemi olmuştur. Bilateral STN DBS ile yeterli yanıt görmeyen hastalarda yapılmış bir çalışmada, başarısızlık nedenleri arasında ameliyat için uygun hastanın seçilememiş olması yer almaktadır. Klinik uygulamada bilateral STN DBS için uygun adayın seçiminde literatürden elde edilen verilerle belirlenmiş yordayıcı faktörler dikkate alınmaktadır. Bu çalışmada PH tanısı ile bilateral STN DBS yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş; bilateral STN DBS ile sağlanan klinik yararı yordayan faktörler araştırılmıştır.

STN DBS ile sağlanan yarar: Daha önceki çalışmalarda STN DBS'un BPHDÖ motor skorlarında %28 – 60'luk bir iyileşme sağlandığı (Schüpbach ve ark. 2005, Fraix ve ark. 2006, Erola ve ark. 2006, Østergaard ve ark. 2006) gösterilmiştir. En az 1 yıl süre ile izlem yapılan çalışmalarda diskinezilerde %59-75 arasında düzelme saptanmıştır (Houeto ve ark. 2002, Krack ve ark. 2003, Rodriguez-Oroz ve ark. 2005). Çalışmamızda BPHDÖ motor skorlarında ortalama %33,13, diskinezi skorlarında ortalama %60,33 ve motor dalgalanma skorlarında ortalama %42,22 düzelme saptanmış olup bu değerler literatürde bildirilen değerler ile benzerdir.

Yaş: Bir çalışmada daha genç hastalarda cerrahi başarı oranı daha yüksek ve 69 yaşın üstündeki hastalarda kognitif sorun gelişme riski bildirilmiş ve yaş sınırlaması önerilmiştir (Saint-Cyt ve ark. 2000). 2006'da Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yapılan değerlendirilmede ameliyat öncesi genç yaşta olmanın belirtilerin düzelmesi lehine olumlu bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (Pahwa ve ark. 2006). Bazı çalışmalarda ileri yaşın STN DBS sonrası kognitif kötüleşme için yordayıcı bir faktör olabileceği belirtilmiştir (Smeding ve ark. 2009). Bir randomize kontrollü çalışmada ise 70 yaş ve üstündeki hastalar ile 70 yaşın altındaki hastalar karşılaştırıldığında iki grubun tedavi ile benzer düzeylerde düzelme gösterdiği ancak intrakraniyal kanama gibi yan etkilerin daha yaşlı grupta daha fazla olduğu bildirilmiştir (Weaver ve ark. 2009). İleri yaş gruplarında demans, kronik obstrüktif

akciğer hastalığı ve kalp hastalıkları cerrahi risk oluşturmakta ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Sonuçta 70 yaş STN DBS için sınır değer olarak önerilmekle birlikte kesin olarak yaş kriteri yoktur. Yaşın rölatif risk oluşturduğu kabul edilmektedir. Her hasta için kişisel temelde yarar ve zarar dengesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (Rodriguez ve ark. 2007).

Çalışmamızda tüm hastalarımız 70 yaşın altında hastalardı. 60 yaşın üstündeki hastalarla 60 yaşın altındaki hastalar karşılaştırıldığında tedaviye yanıt açısından aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Bu çalışmada tedavinin yan etkileri ise değerlendirilmedi.

Hastalık süresi: Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından kısa hastalık süresinin (16 yıldan daha kısa) belirtilerin daha fazla düzelmesi ile ilişkili olduğuna dair veriler olduğu bildirilmiştir (Pahwa ve ark. 2006). Bir çalışmada daha kısa hastalık süresi ile daha iyi motor düzelme ilişkili olarak bildirilmiştir (Soulas ve ark. 2011). PH'da STN DBS için yordayıcı faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada yaş ve hastalık süresin yordayıcı etkisi bulunmamış (Welter ve ark. 2002). Sonuçta hastalık süresi için kesin sınırlar belirlenememiştir. DBS semptomatik etkilidir ve düşünülmesi için hastalarda yeterli doz ve sürede ilaç kullanımı gereklidir. Bunun için yeterli süre 5 yıl olarak kabul edilmektedir (Siddiqui ve ark. 2008). Bu süre Parkinson artı sendromlarında da başlangıçta levodopa yanıtı olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, tanının doğrulanabilmesi için de yeterli bir süredir. Çalışmamızda cerrahi başarı sağlanan hastaların ortalama hastalık süresi $11,23 \pm 4,94$ iken cerrahi sonrası klinik olarak anlamlı başarı sağlanamayan hastaların ortalama hastalık süresi $11,31 \pm 6,75$ idi. Aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,78$).

Kraniyal MRG bulguları: Çalışmamızda kraniyal MRG'sinde 5 ya da daha fazla laküner lezyonu olan hastaların %33,3'ünde, laküner lezyonu daha az olan ya da olmayan hastaların ise %60,7'sinde cerrahi başarı sağlanmış bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç, hasta sayısındaki yetersizlik nedeni ile olabilir. Kesin veriler olmamakla birlikte çeşitli çalışmalarda, beyin görüntülemesinde küçük damar hastalığına işaret eden ya da ileri kortikal atrofi gibi

bulguların bulunduğu hastaların cerrahi için uygun aday olamayacağı düşünülmüştür (Limousin ve ark. 1998, Limousin ve ark. 1999).

Eşlik eden sistemik hastalıklar: Bizim ulaşabildiğimiz çalışmalarda eşlik eden hastalıklar ile STN DBS yanıtı arasındaki ilişki değerlendirilmemişti. Dolayısıyla bizim bilgimize göre çalışmamız, STN DBS'nun yordayıcıları içinde eşlik eden sistemik hastalıkların araştırıldığı ilk çalışmadır. Eşlik eden hastalıklar açısından yaşlı toplumda nispeten sık görülen HT, DM ve HL değerlendirilmiştir. Hastaların %51,3'ünde HT olduğu saptanmıştır. HT'ü olan hastaların %45'inde, HT'ü olmayan hastaların ise %68,4'ünde cerrahi başarı sağlandığı bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha geniş hasta gruplarında yapılacak değerlendirmeler daha güvenilir olabilir. Literatürde, HT'un elektrot yerleştirilmesini takiben kanamaya neden olabileceği bu nedenle agresif olarak tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Rodriguez ve ark. 2007).

Hem DM hem de HL hastaların sadece %3'ünde saptanmış, bu hastalıkların bulunması ile cerrahi başarı arasında ilişki saptanmamıştır.

Ameliyat öncesi motor belirtiler: Daha önce yapılmış çalışmalarda levodopaya yanıtı da zayıf olabilen postural instabilite ve yürüyüş bozukluğunun STN DBS için olumsuz yordayıcılar olabileceği bildirilmiştir (Welter ve ark. 2002, Krack ve ark. 2003). Çalışmamızda cerrahi başarı sağlanan grup ile klinik olarak anlamlı başarı sağlanamayan grup karşılaştırıldığında, iki grup arasında ameliyat öncesi off dönemi bradikinezi skorları açısından anlamlı fark saptanırken rijidite, tremor ve postural instabilite skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Cerrahi başarı sağlanan grupta ortalama bradikinezi skoru $11,52 \pm 3,31$ iken klinik olarak anlamlı başarı sağlanamayan grupta ortalama bradikinezi skoru $8,41 \pm 2,74$ idi ($p=0,004$). Bu sonuca dayanılarak ameliyat öncesi bradikinezisi ağır olan hastalarda daha iyi bir klinik düzelmeye sağlanacağı öngörülebilir. Bu sonuç, daha önce yapılmış ve bizim ulaşabildiğimiz çalışmalarda belirtilmemiştir.

Levodopa Yanıtı: Levodopa yanıtı, STN DBS için bilinen bir yordayıcıdır (Welter ve ark. 2002, Kleiner-Fisman ve ark. 2006, Okun. 2012). Bizim

çalışmamızda da literatüre uygun olarak ameliyat öncesi klinik belirtilerin levodopaya verdiği yanıt ile cerrahi başarı arasında korelasyon bulunmuştur.

Vitamin B12 düzeyi: Biz, klinik gözlemimize dayanarak vitamin B12 düzeyi düşük olan hastaların STN DBS ile düzelme oranlarının vitamin B12 düzeyi normal olan hastalara göre daha düşük olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma STN DBS için yordayıcı faktörle riçinde vitamin B12 eksikliğinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte vitamin B12 eksikliği olan hastaların STN DBS ile, vitamin B12 düzeyi normal olan hastalara göre daha az düzelme gösterdikleri saptanmıştır (sırası ile ortalama düzelme değerleri: %33,3, %55,2). Prospektif ve daha geniş bir hasta grubunu içeren bir çalışma ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir:

- 1) Bu çalışmada PH tanısı ile STN DBS yapılmış ve klinik olarak anlamlı düzelme gösteren hastalar ile klinik olarak anlamlı düzelme göstermeyen hastalar karşılaştırılmış ve aralarında yaş ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- 2) STN DBS ile sağlanan motor düzelme için ameliyat öncesi levodopa tedavisi ile sağlanan klinik fayda cerrahi için olumlu bir yordayıcı faktör olarak bulunmuştur.
- 3) Eşlik eden sistemik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde HT’u olmayan hastalarda HT’u olan hastalara göre daha fazla düzelme olduğu ancak iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.
- 4) STN DBS ile klinik olarak anlamlı fayda sağlanan hastaların ameliyat öncesi bradikinezi skorları, klinik olarak anlamlı fayda sağlanamayan hastaların ameliyat öncesi bradikinezi skorlarından daha yüksek bulunmuş, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, ameliyat öncesi bradikinezisi ağır olan hastalar STN DBS için uygun adaylar olabilir.
- 5) Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda STN DBS ile anlamlı klinik fayda sağlanma oranı, vitamin B12 düzeyi düşük olan hastalarda daha düşük saptanmış fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Prospektif ve daha geniş bir hasta grubunu içeren bir çalışma ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığında (PH) subtalamik nükleus derin beyin uyarımının (STN DBS) yordayıcılarını belirlemek ve bu yordayıcılar içinde vitamin B12 eksikliğinin yerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2012 yılları arasında PH tanısı ile bilateral STN DBS ameliyatı yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Ameliyat öncesi ve sonrası döneme ait Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) skorları bulunan 39 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi başarı, hastanın ameliyat öncesi ilaç almadığı zamandaki durumu ile ameliyat sonrası stimülatörün açık olup ilaç almadığı dönemdeki durumu karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. STN DBS ile klinik olarak anlamlı fayda diğer bir deyişle cerrahi başarı sağlanan grup ile cerrahi başarı sağlanamayan grup, yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ameliyat öncesi motor belirtilerin şiddeti açısından karşılaştırılmış; cerrahi başarı ile eşlik eden sistemik hastalıklar, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları, ameliyat öncesi motor belirtilerin levodopa yanıtı ve serum vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: İki grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ameliyat öncesi rijidite, tremor ve postural instabilite skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Cerrahi başarı ile anormal kraniyal MRG bulgularının olması, eşlik eden sistemik hastalıklar, vitamin B12 eksikliği, arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cerrahi başarı sağlanan hastaların ameliyat öncesi ortalama bradikinezi skorlarının diğer gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırası ile 11.52, 8.41, $p=0.004$). Ameliyat öncesi levodopa yanıtı ile cerrahi başarı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (korelasyon katsayısı:0.475, $p=0.003$). Vitamin B12 eksikliği olan hastaların %33,3'ünde, vitamin B12 eksikliği olmayan hastaların ise %55,2'sinde klinik olarak anlamlı başarı sağlanmış olup aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,589$).

Sonuç: Ameliyat öncesi levodopa yanıtı, STN DBS için olumlu bir yordayıcıdır. Bradikinezisi ağır olan hastalar STN DBS için uygun adaylar olabilir. Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda sağlanan cerrahi başarı oranları vitamin B12 eksikliği olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamış olsa da prospektif ve daha geniş bir hasta grubunu içeren bir çalışma ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

SUMMARY

Objective: To assess the predictive factors of subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) in Parkinson's disease (PD) and to investigate the role of vitamin B12 deficiency in these predictive factors.

Material and Method: The folders of patients who underwent STN DBS with the diagnosis of PD between the years of 2005-2012 were analyzed retrospectively. 39 patients were included whose Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score in preoperative and postoperative period were available. The clinical conditions in medication off preoperative period and in medication off stimulation on postoperative period were compared, so the success of surgical treatment was evaluated. The groups of patients in which clinically significant improvement in other word success of surgical treatment was provided and was not provided, were compared in terms of age, sex, disease duration and the severity of preoperative motor symptoms. The relationship between the success of surgical treatment and comorbid systemic diseases, cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings, preoperative levodopa responsiveness serum vitamin B12 levels, was observed.

Results: No statistical significant difference was found in terms of age, sex, disease duration, preoperative rigidity, tremor and postural instability scores between the two groups. No relationship was observed between the success of surgical treatment and the presence of abnormal MRI findings, comorbid diseases and vitamin B12 deficiency. In the group in which success of surgical treatment was provided, mean preoperative bradykinesia scores was higher than the other group (11.52, 8.41 respectively, $p=0.004$). There was a positive correlation between the benefit of STN DBS and preoperative levodopa responsiveness (correlation coefficient=0.475, $p=0.003$). Success of surgical treatment was provided in 33,3% of patients who had vitamin B12 deficiency and 55,2% of patients whose vitamin B12 levels were normal. The difference was not significant ($p=0.589$).

Conclusion: Preoperative levodopa responsiveness is a positive predictive factor for STN DBS. The patients who have severe bradykinesia may be good candidates for STN DBS. There was no significant difference between the proportion of success of surgical treatment in vitamine B12 deficiency group and in the group of patient whose vitamine B12 levels were normal. On the other hand a prospective study which includes a higher number of patients may provide more reliable results.

KAYNAKLAR

Aarsland D., Bronnick K., Ehrt U., De Deyn P.P., Tekin S., Emre M., Cummings J.L. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78:36-42.

Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Archives of Neurology*. 1982;39:739.

Alan E., Guttmacher M., Collins F.S. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348:1356-1364.

Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Reviews of Neuroscience*. 1986;9:357-81.

Allcock L.M., Ulliyart K., Kenny R.A., Burn D.J. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75:1470-1.

Aron A.R., Poldrack R.A. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(9):2424-33.

Awad-Granko H., Conn P.J. Activation of groups I or III metabotropic glutamate receptors inhibits excitatory transmission in the rat subthalamic nucleus. *Neuropharmacology*. 2001; 41: 32-41.

Aybek S., Gronchi-Perrin A., Berney A., Chiuvé S.C., Villemure J.G., Burkhard P.R., Vingerhoets F.J.G. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007 May 15;22(7):974-81.

Bagheri H., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1999;22:213-15.

Bakker M., Esselink R.A., Munneke M., Limousin-Dowsey P., Speelman H.D., Bloem B.R. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004 Sep;19(9):1092-9.

Benabid A.L., Pollak P., Gross C., Hoffmann D., Benazzouz A., Gao D.M., Laurent A., Gentil M., Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1994;62:76-84.

Bergman H., Wichmann T., DeLong M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990;249:1436-8.

Bevan M.D., Hallworth N.E., Baufreton J. GABAergic control of the subthalamic nucleus. *Progress in Brain Research*. 2007;160:173-88.

Braak H., Tredici K.D., Vos R.A., Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003; 24:197-211.

Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*. 2006;396:67-72.

Broussolle E., Krack P., Thobois S., Xie-Brustolin J., Pollak P., Goetz C.G. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Movement Disorders*. 2007;22:909-914.

Brown R.G., Landau S., Hindle J.V., Playfer J., Samuel M., Wilson K.C., Hurt C.S., Anderson R.J., Carnell J., Dickinson L., Gibson G., Schaick R.V., Sellwood K., Thomas B.A., Burn D.J. PROMS-PD Study Group. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(7):803-9.

Campbell W.W. (2005). *Dejong's The Neurological Examination*. JB Lippincott 6th edition: Philadelphia.

Canteras N.S., Shammah-Lagnado S.J., Silva B.A., Ricardo J.A. Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Research*. 1990; 513:43-59.

Castrioto A., Lozano A.M., Poon Y.Y., Lang A.E., Fallis M., Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of Neurology*. 2011 Dec;68(12):1550-6.

Clarke G.E., Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in parkinson's disease. *Lancet*.2002;360:1767-69.

Clarke R., Lewington S., Sherliker P., Armitage J. Effects of B-vitamins on plasma homocysteine concentrations and on risk of cardiovascular disease and dementia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007;10:32-9.

Coelho M., Marti M.J., Tolosa E., Ferreira J.J., Valldeoriola F., Rosa M., Sampaio C. Late stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. *Journal of neurology*. 2010;257:1524-32

Coley E., Farhadi R., Lewis S., Whittle I.R. The incidence of seizures following Deep Brain Stimulating electrode implantation for movement disorders, pain and psychiatric conditions. *British Journal of Neurosurgery*. 2009 Apr;23(2):179-83.

Contarino M.F., Daniele A., Sibilio A.H., Romito L.M., Bentivoglio A.R., Gainotti G., Albanese A. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):248-52.

Cooper I.S. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements-parkinsonism. *Psychiatric Quarterly*. 1953;27:317-9.

Daniele A., Albanese A., Contarino M.F. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2003 Feb;74(2):175-82.

Davis J.T., Lyons K.E., Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006 Jul;108(5):461-4

DeLong M.R., Crutcher M.D., Georgopoulos A.P. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *Journal of Neurophysiology*. 1985; 53:530-43.

Defer G.L., Widner H., Marié R.M., Rémy P., Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*. 1999;14:572-84.

Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P., Volkmann J., Schäfer H., Bötzel K., Daniels C., Deutschländer A., Dillmann U., Eisner W., Gruber D., Hamel W., Herzog J., Hilker R., Klebe S., McIntyre C.C., Hahn P.J. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease*. 2010;38:329-37.

Deuschl G., Schüpbach M., Knudsen K., Pinski M.O., Cornu P., Rau J., Agid Y., Schade-Brittinger C. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Related Disorders*. 2012 Jul 28.

Dickson D.W., Braak H., Duda J.E., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday G.M., Hardy J., Leverenz J.B., Del Tredici K., Wszolek Z.K. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology* 2009; 8:1150-1157.

Doğu O. Parkinson Hastalığı'nın epidemiyoloji ve risk faktörleri. Emre M. (2010) *Parkinson Hastalığı* Güneş Tıp Kitapevi Yayınları: Ankara.

Duvoisin R.C. Hyperkinetic reactions with L-DOPA. In: Yahr M.D. (ed) *Current Concepts in the Treatment of Parkinsonism*. New York; Raven Press, 1974:203-210.

Emre M., Aarsland D., Brown R., Burn D.J., Duyckaerts C., Mizuno Y. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007;22:1689-707.

Erola T., Heikkinen E.R., Haapaniemi T. Efficacy of bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2006 Apr;148(4):389-94

Erola T., Karinen P., Heikkinen E. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in Parkinsonian patients. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2005 Mar;11(2):89-94.

Errea J.M., Ara J.R., Aibar C., Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1999;14:596-604.

Fasano A., Romito L.M., Daniele A., Piano C., Zinno M., Bentivoglio A.R., Albanese A. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010 Sep;133(9):2664-76.

Feger J., Hassani O.K., Mouroux M. The subthalamic nucleus and its connections. New electrophysiological and pharmacological data. *Advances in Neurology*. 1997; 74: 31-43.

Fenoy A.J., Simpson R.K. Management of device-related wound complications in deep brain stimulation surgery. *Journal of Neurosurgery*. 2012 Jun;116(6):1324-32.

Fernandez H.H., Lapane K.L. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Medical Science Monitor*. 2002;8:CR241-246.

Ferraye M.U., Debû B., Fraix V. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16 Pt 2):1431-7.

Filali M., Hutchison W.D., Palter V.N., Lozano A.M., Dostrovsky J.O. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Experimental Brain Research*. 2004 Jun;156(3):274-81.

Follett K.A., Weaver F.M., Stern M., Hur K., Harris C.L., Luo P., Marks W.J., Rothlind J., Sagher O., Moy C., Pahwa R., Burchiel K., Hogarth P., Lai E.C., Duda J.E., Holloway K., Samii A., Horn S., Bronstein J.M., Stoner G., Starr P.A., Simpson R., Baltuch G., De Salles A., Huang G.D., Reda D.J.; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jun 3;362(22):2077-91.

Ford B., Pfeiffer R.F. Pain Syndromes and Disorders of Sensation. PfeifferRF ve Bodis-Wollner, I. (ed) *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction*. Humana Press, Ttowa, N.J., USA, s.255-267.

Ford B., Winfield L., Pullman S.L. Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2004 Sep;75(9):1255-9

Fraix V., Houeto J.L., Lagrange C. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):443-9.

Franceois C., Savy C., Jan C., Tande D., Hirsch E.C., Yelnik J. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTPtreated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *Journal of Comperative Neurology*. 2000; 425: 121-9.

Frank M.J., Samanta J., Moustafa A.A., Sherman S.J. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 2007 Nov 23;318(5854):1309-12.

Gagnon J.F., Postuma R.B., Mazza S., Doyon J., Montplaisir J.. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorderand neurodegenerative diseases. *Lancet Neurology*. 2006;5:424-32.

Galati S., Mazzone P., Fedele E., Pisani A., Peppe A., Pierantozzi M., Brusa L., Tropepi D., Moschella V., Raiteri M., Stanzione P., Bernardi G., Stefani A. Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2006 Jun;23(11):2923-8.

Gallagher D.A., Lees A.J., Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25:2493-500.

Goetz C.G., Stebbins G.T., Tilley B.C. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. *Movement Disorders*. 2012 Sep 1;27(10):1239-42.

Gross R.E., Lozano A.M. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurology Research*. 2000 Apr;22(3):247-58.

Halpern C.H., Rick J.H., Danish S.F., Grossman M., Baltuch G.H. Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *International Journal Geriatric Psychiatry*. 2009 May;24(5):443-51.

Hamani C., Richter E., Schwab J.M., Lozano A.M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*. 2005;56:1313-24.

Hammond C., Bergman H., Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: Networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*. 2007;30:357-363.

Brown P. Abnormal oscillatory synchronization in the motor system leads to impaired movement. *Current Opinion in Neurobiology*. 2007;17:656-664.

Hassani O.K., Feger J. Effects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an electrophysiological and c-Fos study. *Neuroscience* 1999; 92: 533-43.

Healton E.B., Savage D.G., Brust J.C., Garrett T.J., Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*. 1991;70:229-45.

Herzog J., Fietzek U., Hamel W., Morsnowski A., Steigerwald F., Schrader B., Weinert D., Pfister G., Müller D., Mehdorn H.M., Deuschl G., Volkmann J. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004 Sep;19(9):1050-4.

Hilker R., Portman A.T., Voges J. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005 Sep;76(9):1217-21

Hirayama M. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2006;253(Suppl 7):42-47.

Hou I-G.G., Lai E.C. Non-motor symptoms of parkinson's disease. *International Journal of Gerontology* 2007;1:53-64.

Houeto J.L., Mesnage V., Mallet L., Pillon B., Gargiulo M., du Moncel S.T. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2002;72:701-7.

Hu G., Bidel S., Jousilahti P., Antikainen R., Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007;22:2242-2248

Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S., Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology*. 1993;50:140-8.

Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(8):1497-9.

Hutchison W.D., Allan R.J., Opitz H., Levy R., Dostrovsky J.O., Lang A.E., Lozano A.M. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 1998 Oct;44(4):622-8.

- Jankovic J., Schwartz K.S., Ondo W. (1999) Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 67:646-50
- Jankovic J., Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2001;8:109-121.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 79: 368-376.
- Joel D., Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997;23:62-78.
- Joosten E. Homocysteine, vascular demantia and Alzheimer's disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2001;39(8):717-20.
- Keuken M.C., Uylings H.B.M., Geyer S., Schäfer A., Turner R., Forstmann B.U. Are there three subdivisions in the primate subthalamic nucleus? *Frontiers in Neuroanatomy*. 2012;6:1-10.
- Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D.N., Tamma F., Lyons K.E., Pahwa R., Lang A.E., Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304.
- Kloss M., Koy J., Krause M., Kupsch A., Lorenz D., Lorenzl S., Mehdorn H.M., Moringlane J.R., Oertel W., Pinski M.O., Reichmann H., Reuss A., Schneider G.H., Schnitzler A., Steude U., Sturm V., Timmermann L., Tronnier V., Trottenberg T., Wojtecki L., Wolf E., Poewe W., Voges J; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355(9):896-908.
- Krack P., Batir A., Van Blercom N., Chabardes S., Fraix V., Ardouin C., Koudsie A., Limousin P.D., Benazzouz A., LeBas J.F., Benabid A.L., Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003 Nov 13;349(20):1925-34.

Kreiss D.S., Anderson L.A., Walters J.R. Apomorphine and dopamine D(1) receptor agonists increase the firing rates of subthalamic nucleus neurons. *Neuroscience*. 1996; 72: 863-76.

Kreiss D.S., Mastropietro C.W., Rawji S.S., Walters J.R. The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 1997; 17: 6807-19.

Kruman I.I, Culmsee C., Chan S.L., Krumann Y., Guo Z., Penix L., Mattson M.P. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci*. 200;20:6920-6.

Lagrange E., Krack P., Moro E. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1976-8.

Lamberti P., Zoccolella S., Iliceto G., Armenise E., Fraddosio A., DeMari M., Livrea P. Effects of levo-dopa and COMT inhibitors on plasmahomocysteine in PD patients. *Movement Disorders*. 2005;20(1):69-72.

Langston J.W., Forno L.S., Rebert C.S., Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Research*.1984;292:390-4.

Langston J.W., Widner H., Goetz C.G., Brooks D., Fahn S., Freeman T., Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Movement Disorders*. 1992;7:2-13.

Lavoie B., Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *Journal of Comparative Neurology*. 1994; 344: 210-31.

Lee K.H., Chang S.Y., Roberts D.W., Kim U. Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg* 2004;101:511-7.

Levin J., Bötzel K., Giese A., Vogeser M., Lorenzl S. Elevated levels of methylmalonate and homocysteine in Parkinson's disease, supranuclear palsy and

amyotrophic lateral sclerosis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;29:553-559.

Liang G.S., Chou K.L., Baltuch G.H. Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2006;84(5-6):221-7.

Limousin P., Krack P., Pollak P., Benazzouz A., Ardouin C., Hoffmann D., Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.

Limousin P., Speelman J.D., Gielen F., Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289-96.

Lipton S.A., Kim W.K., Choi Y.B., Kumar S., D'Emilia D.M., Ryudu P.V., Amelle D.R., Stamler J.S. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:5923-8.

Lohmann E., Periquet M., Bonifati V., Wood N.W., De Michele G., Bonnet A.M., Fraix V., Broussolle E., Horstink M.W., Vidailhet M., Verpillat P., Gasser T., Nicholl D., Teive H., Raskin S., Rascol O., Destée A., Ruberg M., Gasparini F., Meco G., Agid Y., Durr A., Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Annals of Neurology*. 2003 Aug;54(2):176-85.

Louis E.D., Winfield L., Fahn S., Ford B. Speech dysfluency exacerbated by levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2001;16:562-565.

Madden M.B., Hall D.A. (2010) Shoulder pain in Parkinson's disease: a case-control study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 25:1105-6.

- Magariños-Ascone C.M., Figueiras-Mendez R., Riva-Meana C., Córdoba-Fernández A. Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2000 Jul;12(7):2597-607.
- Magerkurth C., Schnitzer R., Braune S., Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clinical Autonomic Research*. 2005;15:76-82.
- Mega M.S., Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.1994;6:358-70.
- McMahon J.A., Green T.J., Skeaff C.M., Knight R.G., Mann J.I., Williams S.M. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2764-72.
- Miller J.W., Shukitt-Hale B., Villalobos-Molina R., Nadeau M.R., Selhub J., Joseph J.A. Effect of L-dopa and the catechol-O-methyltransferase inhibitor Ro 41-0960 on sulfur amino acid metabolites in rats. *Clinical Neuropharmacology*. 1997;20:55-66.
- Miller J.W., Selhub J., Nadeau M.R., Thomas C.A., Feldman R.G., Wolf P.A. Effects of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients. Relationship to B-vitamin status. *Neurology*. 2003;60:1125-1129.
- Monakow K.H, Akert K., Künzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental Brain Research*. 1978 Nov 15;33(3-4):395-403.
- Montgomery E.B. Subthalamic nucleus neuronal firing rates in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012 Jan 20. doi: 10.1002/mds.24901.
- Moss J., Bolam J.P. A dopaminergic axon lattice in the striatum and its relationship with cortical and thalamic terminals. *J Neurosci*. 2008;28:11221-30.
- Moum S.J., Price C.C., Limotai N., Oyama G., Ward H., Jacobson C., Foote K.D., Okun M.S. Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One*. 2012;7(1):e29768.

- Mouradian M.M., Chase T.N. Central mechanisms and levodopa response fluctuations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 1988;11:378-384.
- Mouradian M.M., Heuser I.J.E., Baronti F. Pathogenesis of dyskinesias in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1989;25:523-526.
- Mouradian M. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58(2):179-185.
- Nambu A., Tokuno H., Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*. 2002;43:111-7.
- Nambu A. Basal ganglia: physiological circuits. *Encyclopedia Neuroscience*. 2009:111-117.
- Ni Z., Gao D., Bouali-Benazzouz R., Benabid A.L., Benazzouz A. Effect of microiontophoretic application of dopamine on subthalamic nucleus neuronal activity in normal rats and in rats with unilateral lesion of the nigrostriatal pathway. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 373-81.
- Nutt J.G. On-off phenomenon: Relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol*, 1987; 22:235-240.
- Nutt J.G. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations. *Neurology*, 1990;40:340-345.
- Obeso J.A., Marin C., Rodriguez-Oroz C., Blesa J., Benitez-Temino B., Mena-Segovia J., Rodriguez M., Olanow C.W. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Annals of neurology*. 2008;64:30-46.
- Okun M.S., Fernandez H.H., Pedraza O., Misra M., Lyons K.E., Pahwa R., Tarsy D., Scollins L., Corapi K., Friehs G.M., Grace J., Romrell J., Foote K.D. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*. 2004 Jul 13;63(1):161-3.

Okun M.S., Tagliati M., Pourfar M., Fernandez H.H., Rodriguez R.L., Alterman R.L., Foote K.D. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Archives of Neurology*. 2005 Aug;62(8):1250-5.

Okun M.S., Fernandez H.H., Rodriguez R.L., Foote K.D. Identifying candidates for deep brain stimulation in Parkinson's disease: the role of the primary care physician. *Geriatrics*. 2007 May;62(5):18-24.

Okun M.S., Foote K.D. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2010 Dec;10(12):1847-57.

Okun M.S., Gallo B.V., Mandybur G., Jagid J., Foote K.D., Revilla F.J., Alterman R., Jankovic J., Simpson R., Junn F., Verhagen L., Arle J.E., Ford B., Goodman R.R., Stewart R.M., Horn S., Baltuch G.H., Kopell B.H., Marshall F., Peichel D., Pahwa R., Lyons K.E., Tröster A.I., Vitek J.L., Tagliati M; SJM DBS Study Group. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2012;11:140-9.

Okun M.S. Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367:1529-38.

Olanow C.W., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.

Østergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Movement Disorders*. 2006 May;21(5):624-31.

Østergaard K., Sunde N., Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Movement Disorders*. 2002 Jul;17(4):693-700.

Østergaard K., Sunde N., Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Movement Disorders*. 2002 Jul;17(4):693-700.

Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E., Ondo W.G., Gronseth G., Bronte-Stewart H. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:983-95.

Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal gangliacircuitry. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995;20:128-54.

Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Archives of Neurology*. 2004a;61:1044-1053.

Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004b;351:2498-508.

Parnetti L., Bottiglieri T., Lowenthal D. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Aging*. 1997;9(4):241-57.

Parsons T.D., Rogers S.A., Braaten A.J., Woods S.P., Tröster A.I. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*. 2006 Jul;5(7):578-88.

Perozzo P., Rizzone M., Bergamasco B. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *Journal of Neurological Sciences*. 2001 Nov 15;192(1-2):9-15.

Plaha P., Khan S., Gill S.S. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008 May;79(5):504-13.

Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 67-76.

Politis M., Wu K., Molloy S.G., Bain P., Chaudhuri K.R., Piccini P. (2010) Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 25:1646-51

Ponsen M.M., Stoffers D., Booij J. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173–81.

Portman A.T., van Laar T., Staal M.J. Chronic stimulation of the subthalamic nucleus increases daily on-time without dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2006 Apr;12(3):143-8.

Qureshi G.A., Qureshi A.A., Devrajani B.R., Chippa M.A., Syed S.A. Is the deficiency of vitamin B12 related to oxidative stress and neurotoxicity in Parkinson's patients?. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*. 2008;7:20-27.

Rahman S., Griffin H.J., Quinn N.P., Jahanshahi M. The factor that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*. 2008;19:127-136.

Rajput A.H., Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*.1997;3:175-186.

Remple M.S., Bradenham C.H., Kao C.C., Charles P.D., Neimat J.S., Konrad P.E. Subthalamic nucleus neuronal firing rate increases with Parkinson's disease progression. *Movement Disorders*. 2011 Aug 1;26(9):1657-62.

Rinvik E., Ottersen O.P. Terminals of subthalamonigral afferents are enriched with glutamate-like immunoreactivity: an electron microscopic, immunogold analysis in the cat. *J Chem Neuroanat* 1993; 6: 19-30.

Ritz B., Ascherio A, Checkoway H., Marder K.S., Nelson L.M., Rocca W.A., Ross G.W., Strickland D., Van Den Eeden S.K., Gorell J. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2007;64:990-997.

Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M., Guridi J., Mewes K., Chockkman V., Vitek J., DeLong M.R., Obeso J.A. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1777-90.

Rodriguez-Oroz M.C., Obeso J.A., Lang A.E., Houeto J.L., Pollak P., Rehnrona S., Kulisevsky J., Albanese A., Volkmann J., Hariz M.I., Quinn N.P., Speelman J.D., Guridi J., Zamarbide I., Gironell A., Molet J., Pascual-Sedano B., Pidoux B., Bonnet A.M., Agid Y., Xie J., Benabid A.L., Lozano A.M., Saint-Cyr J., Romito L., Contarino M.F., Scerrati M., Fraix V., Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005 Oct;128(Pt 10):2240-9.

Rodriguez R.L., Fernandez H.H., Haq I., Okun M.S. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. *Neurologist*. 2007;13:253-60.

Romito L.M., Contarino M.F., Vanacore N., Bentivoglio A.R., Scerrati M., Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. *Movement Disorders*. 2009 Mar 15;24(4):557-63.

Ropper A.H., Samuels M.A. (2009) *Adams and Victor's Principles of Neurology* McGraw-Hill 9th ed, Ohio. 1033-1045.

Rosin B., Nevet A., Elias S., Rivlin-Etzion M., Israel Z., Bergman H. Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical Networks. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007;13:437-439.

Russel J.S.R., Batten F.E., Collier J. Subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brain*. 1900;23:39-110.

Saint-Cyr J.A., Trépanier L.L., Kumar R., Lozano A.M., Lang A.E. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*. 2000;123:2091-108.

Samuel M.G., Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. IN: Jankovic J, Tolosa E. Eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Lipincott Williams Wilkins. Baltimore. 1998;7:133-159.

Savica R., Rocca W.A., Ahlskog J.E. When does Parkinson disease start? *Archives of neurology*. 2010;67:798-801.

Schaafsma J.D., Balash Y., Gurevich T., Bartels L., Hausdorff J.M., Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2003;10:391-398.

Schüpbach W.M., Chastan N., Welter M.L. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2005 Dec;76(12):1640-4.

Schüpbach W.M., Maltête D., Houeto J.L., du Montcel S.T., Mallet L., Welter M.L., Gargiulo M., Béhar C., Bonnet A.M., Czernecki V., Pidoux B., Navarro S., Dormont D., Cornu P., Agid Y. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007;68:267-71.

Shorvon S.D., Carney M.W., Chanarin I., Reynolds E.H. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *British Medical Journal*. 1980;281:1036-8.

Siddiqui M.S., Ellis T.L., Tatter S.B., Okun M.S. Deep brain stimulation: treating neurological and psychiatric disorders by modulating brain activity. *NeuroRehabilitation* 2008;23:105-13.

Sillay K.A., Larson P.S., Starr P.A. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery*. 2008 Feb;62(2):360-7.

64

Simonin C., Tir M., Devos D., Kreisler A., Dujardin K., Salleron J., Delval A., Blond S., Defebvre L., Destée A., Krystkowiak P. Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *Journal of Neurology*. 2009 Oct;256(10):1736-41.

Smeding H.M., Speelman J.D., Huizenga H.M., Schuurman P.R., Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2011 Jul;82(7):754-60.

Soulas T., Sultan S., Gurruchaga J.M., Palfi S., Fénelon G. Depression and coping as predictors of change after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *World Neurosurgery*. 2011 Mar-Apr;75(3-4):525-32.

Stacy M., Bowron A., Guttman M., Hauser R., Hughes K., Larsen J.P., LeWitt P., Oertel W., Quinn N., Sethi K., Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Movement Disorders*. 2005 20:726-33.

Stefani A., Fedele E., Pierantozzi M., Galati S., Marzetti F., Peppe A., Pastore F.S., Bernardi G., Stanzione P. Reduced GABA Content in the Motor Thalamus during Effective Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2011 Apr 5;5:17.

Taba H.A., Wu S.S., Foote K.D., Hass C.J., Fernandez H.H., Malaty I.A., Rodriguez R.L., Dai Y., Zeilman P.R., Jacobson C.E., Okun M.S. A closer look at unilateral versus bilateral deep brain stimulation: results of the National Institutes of Health COMPARE cohort. *Journal of Neurosurgery*. 2010 Dec;113(6):1224-9.

Tachibana Y., Iwamuro H., Kita H., Takada M., Nambu A. Subthalamo-pallidal interactions underlying Parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *European Journal of Neuroscience*. 2011 Nov;34(9):1470-84.

Takada M., Tokuno H., Hamada I., Inase M., Ito Y., Imanishi M. Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *European Journal of Neuroscience*. 2001; 14: 1633-50.

- Tanner C. M., Melamed E., Lees A. J. Managing motor fluctuations, dyskinesias, and other adverse effects in Parkinson's disease. *Neurology*.1994;44(Supp 1):12-16.
- Tekin S., Cummings J.L. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53:647-54.
- Temel Y. Limbic effects of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Vitamines and Hormones*. 2010;82:47-63.
- Theodosopoulos P.V., Marks W.J. Christine C., Starr P.A. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003 Jul;18(7):791-8.
- Tolosa E., Katzenschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 110-45.
- Torun Ş., Uysal M., Gücüyener D., Özdemir G. Parkinson's Disease in Eskisehir, Turkey. *European Journal of Neurology*. 1995; 2(1):44-45.
- Tripoliti E., Zrinzo L., Martinez-Torres I., Frost E., Pinto S., Foltynie T., Holl E., Petersen E., Roughton M., Hariz M.I., Limousin P. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):80-6.
- Valkovic P., Benetin J., Blazicek P., Valkovicova L., Gmitterova K., Kukumberg P. Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. *Parkinsonism Related Disorders*. 2005;11:253-6..
- Vesper J., Klostermann F., Stockhammer F., Funk T. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Surgical Neurology*. 2002 May;57(5):306-11.
- Vingerhoets F.J., Villemure J.G., Temperli P. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):396-401.

Vitek J.L. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Movement Disorders*.2002;17:69-72.

Voges J., Waerzeggers Y., Maarouf M., Lehrke R., Koulousakis A., Lenartz D., Sturm V. Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery--experiences from a single centre. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2006 Jul;77(7):868-72.

Voon V., Krack P., Lang A.E., Lozano A.M., Dujardin K., Schüpbach M., D'Ambrosia J., Thobois S., Tamma F., Herzog J., Speelman J.D., Samanta J., Kubu C., Rossignol H., Poon Y.Y., Saint-Cyr J.A., Ardouin C., Moro E. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2720-8.

Walker R.W, Hand A., Jones C., Wood B.H., Gray W.K. The prevalence of Parkinson's disease in a rural area of North-East England. *Parkinsonism & related disorders*. 2010;16:572-5.

Weaver F.M., Follett K., Stern M., Hur K., Harris C., Marks W.J. Rothlind J., Sagher O., Reda D., Moy C.S., Pahwa R., Burchiel K., Hogarth P., Lai E.C., Duda J.E., Holloway K., Samii A., Horn S., Bronstein J., Stoner G., Heemskerk J., Huang G.D. CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2009 Jan 7;301(1):63-73.

Welter M.L., Houeto J.L., Tezenas du Montcel S., Mesnage V., Bonnet A.M., Pillon B., Arnulf I., Pidoux B., Dormont D., Cornu P., Agid Y. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 2002 Mar;125(Pt 3):575-83

Wichmann T., DeLong M.R., Guridi J., Obeso J.A. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011;26:1032-41.

Wickremaratchi M.M., Ben-Shlomo Y., Morris H.R. The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*.2009;16:450-6

Wickremaratchi M.M., Knipe M.D.W., Sastry B.S.D, Morgan E., Jones A., Salmon R., Weiser R., Moran M., Davies D., Ebenezer L., Raha S., Robertson N.P., Butler C.C., Ben-Shlomo Y., Morris H.R. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26:457-463.

Williams A., Gill S., Varma T., Jenkinson C., Quinn N., Mitchell R., Scott R., Ives N., Rick C., Daniels J., Patel S., Wheatley K; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurology*. 2010;9:581-91.

Wolters ECh. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009;15 Suppl 3:S6-12.

Zrinzo L., Foltynie T., Limousin P., Hariz M.I. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *Journal of Neurosurgery*. 2012 Jan;116(1):84-94.

EKLER

EK-1: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonunun korunması ile giden ağır bellek yitimi.

Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İçe kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. “on” ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşlamaz. www.drседatyildiz.com

6. Salivasyon

0- Normal

1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.

3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.

4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi.

2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.

3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.

3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

0- Normal.

1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.

2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.

3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.

4- Tamamen yarım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

0- Normal

1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.

3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.

4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

0- Normal

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur

2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır

3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.

4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma ile İlişkısiz)

0- Yoktur

1- Nadiren düşme.

2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.

3- Günde ortalama bir kere düşme.

4- Günde bir kereden fazla düşme. www.drседatyildiz.com

14. Yürürken Donma

0- Yoktur.

1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.

2- Zaman zaman yürürken donma.

3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.

4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

0- Normal

1- İlimli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.

2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.

3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.

4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

0- Yoktur

1- Hafif ve seyrek olarak vardır.

2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.

3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.

4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

0- Yoktur

1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.

2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.

3- Sık sık ağrılı duyular.

4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

0- Normal

1- İlımlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.

2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.

3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.

4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

0- Normal

1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)

2- İlımlı, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.

3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.

4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

0- Yoktur

1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.

2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.

3- Orta amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır. www.drsehatyildiz.com

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur

1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.

2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.

3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar

4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

0- Yoktur

1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

- 2- Hafif - orta derecededir.
- 3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.
- 4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlükle gerçekleştirilir.
23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)
- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir
24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)
- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.
25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)
- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.
26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)
- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.
27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)
- 0- Normal

- 1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.
- 2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir. www.drседatyildiz.com
- 3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
- 4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

- 0- Normal erek postür.
- 1- Tam olarak erek postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.
- 2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.
- 3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.
- 4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

- 0- Normal
- 1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürürebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.
- 2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.
- 3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.
- 4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta dururken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır)

- 0- Normal.
- 1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.
- 2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.
- 3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.
- 4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezisi ve Hipokinezisi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.).

- 0- Yoktur
- 1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kimseler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.
- 2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.
- 3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.
- 4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

0- Yoktur

1- Günün %1-25'ini

2- Günün %26-50'sini

3- Günün %51-75'ini

4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özür lülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

0- Özür lülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özür lülük

2- Orta derecede özür lülük

3- Ağır derecede özür lülük

4- Tamamen www.drsehatyildiz.com

34. Ağır lı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağır lıdır?

0- Ağır lı diskenizi yoktur

1- Hafif derecededir

2- Orta derecededir

3- Şiddetlidir

4- Ağır dır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

0- Hayır

1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

0- Hayır

1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

0- Hayır

1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğın birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

0- Hayır

1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

0- Yoktur

1- Günün %1-25'i

2- Günün %26-50'si

3- Günün %51-75'i

4- Günün %76-100'

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır 1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

0- Hayır 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır 1- Evet