

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA BİLATERAL SUBTALAMİK
ÇEKİRDEK ÜZERİNE UYGULANAN DERİN BEYİN
STİMULASYONUNUN SÖZEL AKICILIK VE GÖRSEL
UZAYSAL ORYANTASYONA ETKİSİNİN STİMULASYON
TARAFI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Rezzak YILMAZ

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Cenk AKBOSTANCI**

**ANKARA
2012**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“ Parkinson Hastalığında DBS’in sözel akıcılık ve görsel uzaysal oryantasyona etkisinin stimülasyon tarafı ile ilişkisi” başlıklı, Dr.Rezzak YILMAZ’a ait bu çalışma aşağıdaki Jüri tarafından yeterli bulunarak **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 8 / 5 / 2012

Prof.Dr.Aytaç YİĞİT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Onur KARAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Üye

8 / 5

Prof.Dr.M.Cenk AKBOSTANCI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Üye/ Tez Danışmanı

Dalı Başkanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması sürecinde kliniğimizde sağduyulu yaklaşımı ile ve demokratik ve bilimsel bir ortamın yaratılması hususunda gösterdiği çabalar nedeniyle Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aytaç Yiğit'e, problemlerim olduğunda beni samimiyetle dinleyen, bilgi ve tecrübeleri ile bana yardımcı olan hocalarıma, teşekkür ederim. Bilimsel çalışmalara yaklaşım, çalışma biçimi ve fikir üretilmesi konularındaki önderliği yanında, akademik bilgisi ve yaklaşımları ile bana vizyon kazandıran kıymetli öğretmenim Prof. Dr. Cenk Akbostancı'ya teşekkür ederim. Uygulanan testlerin seçiminde desteği için Prof. Dr. İclal Ergenç'e, Çiğdem Kudiaki'ye, bu zorlu dönemde bana desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma da yürekten teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık süresi boyunca maddi manevi yardımları ile bana her zaman destek olan sevgili anneme ve babama, sıkıntılı ve yorgun günlerimde anlayış ve sabrı ile bana destek olan Aslı Akarsakarya'ya ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Dr. Rezzak YILMAZ

Ankara 2012

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi	3
2.2. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Parkinson Hastalığının Etyolojisi.....	4
2.4. Parkinson Hastalığının Kliniği	4
2.5. Parkinson Hastalığı ve Kognisyon	5
2.6. Bazal Gangliyonların Hodolojisi.....	8
2.7. Direkt ve İndirekt Yollar	9
2.8. Parkinson Hastalığının Mekanizması.....	11
2.9. Subtalamik Çekirdek.....	12
2.10. Subtalamik Çekirdek Stimulasyonu	15
2.11. STN DBS ve Sözel Akıcılık.....	19
2.12. STN DBS ve Görsel Uzaysal Oryantasyon.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Uygulama Alanı ve Örneklem Seçimi	22
3.2. Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri.....	22
3.3. Veri Toplama Araçları	23
3.3.1. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADÖ)	23
3.3.2. Serebral Dominans Testi	23
3.3.3. Mini Mental Durum Değerlendirmesi.....	24
3.3.4. Fonemik Sözel Akıcılık Testi	24
3.3.5. Semantik Sözel Akıcılık Testi.....	25
3.3.6. Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi	25

3.4. Değerlendirme Süreci.....	26
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Fonemik Akıcılık	27
4.2. Kategorik Akıcılık.....	29
4.3. Görsel – Uzaysal Oryantasyon.....	31
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	44
ÖZET.....	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	66

KISALTMALAR

PH	: Parkinson Hastalığı
STN	: Subtalamik nükleus (çekirdek)
DBS	: Derin Beyin Stimulasyonu
HADÖ	: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
MMDD	: Minimental Durum Değerlendirmesi
ÇYBT	: Benton'un Çizgi Yönünü Belirleme Testi
GUO	: Görsel – Uzaysal Oryantasyon
GPe	: Globus Pallidus Pars Eksternus
GPi	: Globus Pallidus Pars Internus
SNr	: Substansiya Nigra Pars Retikülaris
MPTP	: 1- metil-4 fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
GABA	: Gama – aminobütirik asit
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
SSPS	: Statistical Package for Social Sciences

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Bazal gangliyonların ana motor devreleri olan direkt ve indirekt yollar	10
Şekil 2.	Parkinson Hastalığında aktiviteleri değişen bazal çekirdekler	12
Şekil 3.	STN DBS sonrası aktive olamayan GPe, GPi/SNr kompleksini inhibe edemeyerek serbest kalan GPi/SNr kompleksinin prefrontal kortekse giden talamokortikal yolu inhibe etmesine neden oluyor olabilir	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Hasta sayıları ve eğitim dağılımları	27
Tablo 2.	Fonemik akıcılık ortalama değerleri	29
Tablo 3.	Semantik akıcılık ortalama değerleri	30
Tablo 4.	Görsel – Uzaysal Oryantasyon testinde sorulan dört soruda ortalama yapılan yanlış sayıları.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı merkezi sinir sistemine ait progresif tremor, rijidite, bradikinezi ve yürüyüş bozuklukları ile karakterize dejeneratif bir sendromdur. Parkinson Hastalığı'nda motor problemler yanında çeşitli otonom, kognitif ve davranışsal bozukluklar da sıklıkla görülmektedir. Klasik tedavi seçeneği, eksilen dopamini yerine koymayı amaçlayan dopamin replasman tedavisidir.

Subtalamik nükleus derin beyin stimulasyonu (STN DBS) ile subtalamik çekirdek içine; frekansı ve dalga boyu cilt altına yerleştirilmiş bir alıcı üzerinden ayarlanabilen elektrotlar yerleştirilmektedir. Son yıllarda derin beyin stimulasyonu; Parkinson Hastalığı'nda klasik tedavi seçeneği olan dopamin replasman tedavisine dirençli tremor ve tedaviye yanıt vermeyen motor dalgalanmaları ve diskinezileri olan hastalarda önemli bir semptomatik tedavi yöntemi olmuştur. Bu tedavi ile, PH'nın kardinal bulgularında ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme ile postoperatif dopamin tedavisi gereksiniminde anlamlı bir azalma sağlanır. Ameliyat sonrası kısa ve uzun vadede hastanın bilişsel ve psikolojik durumunu değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Ameliyat sonrası motor semptomlarda iyileşme aşikar olduğundan, ameliyatın bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisi, dikkati çeken ve araştırmaya değer bir alan olarak öne çıkmıştır. Yapılan araştırmalar sonucu bilgiler arttıkça, ameliyatın genel etkisinden ziyade, belirli bir bilişsel özelliğin daha çok hangi taraftaki elektrot/stimulasyon ile ilişkili olduğu konusu da gündeme gelmiştir. Bu sebeple sağ ve sol subtalamik çekirdekteki elektrotları, cilt altındaki alıcı vasıtasıyla çeşitli düzenlerde açıp kapatarak, stimulasyon frekanslarını değiştirerek yapılan araştırma sayısı artmıştır.

Sözel Akıcılık:

STN DBS sonrası sözel akıcılıkta kötüleşme olduğu, yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Sözel akıcılıktaki kötüleşmenin sebepleri üzerinde tartışmalar halen devam etmektedir. Bazı araştırmacılar sözel akıcılıkta kötüleşmeyi yerleştirilen elektrota bağlı mikrolezyonlar ile ilişkilendirmiş, bazıları ise değişik frekanslardaki

stimulasyonun etkisine değinmişlerdir. Bunların her ikisini de etken olarak kabul edenler de vardır. Günümüzde sıklıkla, iki taraflı yapılan STN DBS ameliyatı sonrası sözel akıcılıkta kötüleşmenin, hangi taraftaki elektrota/stimulasyona bağlı olduğu da ayrı bir tartışma konusudur. Bu konuda da farklı görüşler mevcut olup konu hakkında ek araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Görsel – Uzaysal Oryantasyon:

STN DBS sonrası görsel – uzaysal oryantasyonda bozulma, pek beklenmeyen bir durumdur. Bu fonksiyonda anlamlı bir bozulma olduğunu iddia eden çalışma sayısı azdır. Ancak görsel – uzaysal oryantasyon fonksiyonunun, stimule edilen elektrota göre değişiklik gösterdiğini iddia eden bir yayın da mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmaların azlığı, ameliyat olmuş Parkinson Hastalarında bazal çekirdeklerin bu fonksiyon üzerindeki etkisini araştırmak için bir fırsat sunmaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı:

Bilateral subtalamik çekirdek üzerine uygulanan derin beyin stimulasyonu ameliyatı olmuş Parkinson hastalarında sözel akıcılık ve görsel – uzaysal oryantasyon bilişsel fonksiyonlarının, elektrot stimulasyon şekillerine göre nasıl değiştiğini ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi

Parkinson Hastalığı adı verilen hastalık yaklaşık 200 yıldır bu isimle bilinmektedir. Ancak hastalığın varlığına dair deliller eski çağlara kadar uzanmaktadır (Duvason 1937). Antik mısır papirüslerinde ve kadim hint yazmalarında hastalığın semptomlarından sözedildiği bilinmekte (García Ruiz 2004), incilde el titremesinden bahsedilmektedir. Yüzyıllar boyunca hakkında pek fazla bilgiye rastlanmayan hastalık orta çağ avrupalısında tekrar tanımlanmıştır. Galen'in istirahat tremorundan bahsettiği bilinmektedir. Ancak hastalık günümüzdeki hali ile ilk defa 1817 yılında ingiliz hekim James Parkinson tarafından “*An Essay on the Shaking Palsy*” adlı yayında tanımlanmıştır (Parkinson 1817). Bu yayında Parkinson, istirahat tremoru, duruş ve yürüyüş bozukluğu ve kuvvetsizlik ile karakterize ilerleyici bir hastalıktan söz eder. O zamanlar İngiltere’de titrek felç (*shaking palsy*) olarak bilinen bu hastalığa ismini ise rijidite ve bradikinezi terimlerini netleştiren ve hastalıkta felç (*palsy*) olmadığını saptayan ünlü Fransız nörolog Jean – Marie Charcot vermiştir. 1912’de Frederich Lewy, daha sonra “Lewy Cisimciği” olarak adlandırılacak patolojik bulguyu tanımlamış, etkilenen ana yapının subtansiya nigra olduğunu ilk defa 1919’da Konstantin Tretiakoff bildirmiştir. Hastalığın dopamin ile ilişkisi ise 1950’li yıllarda daha sonra bu çalışmaları nedeniyle nobel tıp ödülü alacak olan Arvid Carlsson tarafından gösterilmiştir (Fahn 2008).

2.2. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi

İdiyopatik Parkinson Hastalığı Alzheimer Hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Tüm parkinsonizmler içinde %85’lik bir oran ile en sık görülenidir (Hughes 2001). Değişkenlikler olmakla birlikte gelişmiş ülkelerde hastalığın prevalansı 80,6–187/100.000 olarak bildirilmiştir (Taner ve ark 1997). Eskişehir’de yapılan bir çalışmada ise prevelans değeri 111/100.000 olarak bulunmuştur (Torun ve ark. 1995). Prevelans değeri 60’lı yaşlarda %1 civarında 80

yaşından sonra ise %4 olarak bildirilmiştir (deLau ve Breteler 2006, Fahn 2003). Tüm çalışmalar incelendiğinde yıllık insidansı 100.000de 8-18 arasındadır (deLau ve Breteler 2006). Amerika’da yapılan bir çalışmada 100.000de 10.9 olarak bulunmuştur (Bower ve ark.1999). İnsidansın en önemli belirleyicisi yaştır. Ortalama başlangıç yaşı 62.4 olarak bildirilmiştir ancak insidans 6. ve 8. dekatlar arasında artış gösterir. 30 yaşından önce görülmesi çok nadir olmakla birlikte, idiyopatik Parkinson Hastalığı’nın %10 kadarı, 40’lı yaşlarda başlamaktadır. Birçok çalışmada erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Amerika’da yapılan bir çalışmada insidans erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (erkeklerde 19/100.000, kadınlarda 9.9/100.000) (Van Den Eeden ve ark. 2003).

2.3. Parkinson Hastalığının Etyolojisi

Parkinson hastalığına neden olan substansiya nigradaki dopaminerjik hücrelerin kaybının asıl sebebi bilinmese de çeşitli çevresel ve genetik faktörler ile hastalık ilişkisi gösterilmiştir. Buna ek olarak Parkinson hastalığıyla doğrudan ilişkili genler tanımlanmıştır. Risk faktörleri arasında ise erkek cinsiyet, kafa travması, ileri yaş, beyaz ırk, ailede Parkinson hastalığı öyküsünün olması yanında; pestisitler, karbon monoksit gibi toksik ajanlara maruziyet bildirilmiştir. Ayrıca kırsal kesimde yaşam ve kuyu suyu tüketiminin de PH ile ilişkisi gösterilmiştir. Sigara ve kahve içmek, şehirde yaşamak PH’ya yakalanma riskini azaltmaktadır.

2.4. Parkinson Hastalığının Kliniği

Parkinson hastalığının istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postural instabiliteden oluşan dört kardinal bulgusu vardır. Bu belirtilere sıklıkla ve ileri evrelerde donma da eklenir. Substantia nigradaki dopaminerjik nöronlarının %80’inin kaybı ile ortaya çıkar. Tanısı klinik olarak konur. Semptomlardan birinin bradikinezi veya unilateral istirahat tremoru olması kaydı ile diğer semptomlardan en az birinin eklenmesi tanı için yeterlidir. Genellikle tek taraflı ve sinsi başlar. Zaman

içinde aynı taraftaki diğer ekstremiteye ve daha sonra da karşı tarafa geçer. Hastalığın prezentasyonu kişiden kişiye değişir. Bazı hastalarda istirahat tremoru görülmeyebilir. Ancak hastalarda bilhassa ileri evrelerde vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural kasların da tutulumu ile gelişen postural refleks kaybı ve ani hareket edememe hali olan donma sık görülür. Tanısı motor bulgularla sınırlı olmasına rağmen günümüzde motor belirtilerin çıkmasından önce veya sonra kognitif, psikolojik veya otonomik birçok non – motor belirtinin de eşlik ettiği bilinmektedir.

2.5. Parkinson Hastalığı ve Kognisyon

Parkinson Hastalığı, genel olarak bir hareket bozukluğu olarak değerlendirilse de kognisyonunda bozulma sık görülmektedir. Kognitif bozukluklar, erken evrelerde olmasa bile hastalığa eninde sonunda eşlik etmekte ve hatta demansa ilerlemektedir. (Emre ve ark 2007). PH demansı üzerine yapılan çalışmalarda prevalans %22 – 48 arasında değişmektedir (Hobson 2004, Athey 2005, deLau ve ark. 2005). Cummings'in (1988) 27 çalışma üzerinde yaptığı bir değerlendirme sonucunda PH'da demansın ortalama prevalansı %40 olarak bulunmuştur. Bir başka derlemede ise toplumdaki demanslıların %3 ila 4'ünün PH demansı olduğu bildirilmiş, PH demansının 65 yaş ve üzerindeki popülasyonda prevalansı %0.2 -0.5 olarak bulunmuştur (Aarsland ve ark. 2005).

Parkinson hastalığı'nın yıllık insidansı %10 civarındadır. PH'da demans görülme oranı sağlıklı kontrollere oranla altı kat daha sık bulunmuştur. (Aarsland ve ark. 2001). Ciddi motor yakınmaları hastalarda bir de kognitif problemler gelişmesi hastalığın seyrini kötüleştirmekte, disabilitayı ve bakım masraflarını artırmaktadır (Caviness ve Aarsland 2011). İleri yaş, ağır parkinsonizm ve erken evrede kognitif bozukluk, PH'da demans gelişimi için risk faktörleridir. Depresyon, erkek cinsiyet ve eğitim düzeyinin katkıları hakkında ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Demansı olmayan parkinson hastalarında çeşitli oranlarda kognitif bozukluklar oldukça sık görülür. Bir çalışmada tanı anında bile hastalarda hafif kognitif bozukluk olduğu bildirilmiştir (Foltynie ve ark. 2004). Hastalık ilerledikçe kognitif kayıplar da

ilerlemektedir. MMDD'deki ortalama puan kaybının yılda 2.3 iki yılda 4.5 olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar vardır (Aarsland ve ark. 2004, Burn ve ark. 2006).

Demans tanısı alacak kadar ilerlemese de PH'da hemen hemen tüm kognitif fonksiyonlarda çeşitli derecelerde kayıplar bildiren çalışmalar vardır. Uzaysal yönelim, bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma bilhassa orta ve ileri evrelerde çarpıcıdır. Beyin sapındaki serotonerjik, noradrenerjik ve kolinerjik çekirdeklerin dejenerasyonu sonucu (Braak ve ark. 2003) genel uyanıklık ve dikkatin etkilendiği tahmin edilmektedir. En sık bulgu olduğu düşünülen ve en çok çalışılmış olan işlemsel belleği de içeren yürütücü işlevlerdeki bozulmanın ise motor fonksiyon ile ilişkili olarak bazal çekirdekler ve frontal kortekste hastalığın ilerlemesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Lewis ve ark. 2003). Parkinson hastalarının demansları olmasa bile dikkat, epizodik bellek, görsel uzaysal oryantasyon gibi kognitif işlevlerde kontrollere oranla daha kötü performans sergiledikleri gösterilmiştir. Elgh ve arkadaşları (2009), rijidite ve bradikineziadaki kötüleşmenin kognitif bozukluk ile doğru orantılı olduğu iddia etmiş, tremorun ise kognisyonu etkilemeyen başka bir devre üzerinden geliştiği yorumunu yapmıştır.

Aslında ilk başlarda, PH'daki kognitif kötüleşmenin sadece frontostriatal devreler ile ilgili olduğu düşünülmüştü. Ancak ilerleyen yıllarda yapılan görüntüleme ve nöropsikolojik çalışmalar ile farklı alanlarda da bozukluklar olduğu gösterilmiştir (Ibarretxe-Bilbao ve ark. 2011, Melzer ve ark. 2012). Özellikle PET ve SPECT çalışmaları ile beyinde erken evre PH'dan ileri evre demansa kadar çeşitli hastalarda, çeşitli derecelerde bölgesel hipofonksiyon alanları saptanmış, PH'nın sadece motor bozukluk ile açıklanamayacak çok daha yaygın bir dejeneratif hastalık olduğu anlaşılmıştır (Nobili ve ark. 2011).

Alzheimer hastaları kadar olmasa da Parkinson hastaları da belirgin bellek sorunlarından yakınmaktadırlar. PH'daki bellek problemi bilginin öğrenilme mekanizması olan kodlama ve depolamadan çok geri çağırma ile ilişkili gibi görünmektedir. Aksi görüşlere rağmen (Higginson ve ark. 2005), bu durum problemin daha çok frontostriatal devrelerde olduğunu düşündürür. İlişkili olarak PH'daki prefrontal disfonksiyon ve hipokampal atrofi çalışmalarda gösterilmiştir

(Higginson ve ark. 2005, Jokinen ve ark. 2009). Genel kabul, PH'da hem limbik ilişkili epizodik belleğin, hem de frontostriatal ilişkili işlemsel bellek ve prosedürel belleğin bozulmuş olduğu yönündedir (Cooper ve ark. 1993).

Parkinson Hastalığında görsel – uzaysal işlevler, bellek ve yürütücü işlevler gibi diğer fonksiyonlara göre nispeten daha az çalışılmıştır. PH demansında görsel işlev bozukluğu çalışmalarda bildirilmiştir (Starkstein ve ark. 1996, Mosimann ve ark. 2004, Muslimovic ve ark. 2009, Parrao ve ark. 2012). Ancak görsel mekansal işlevlerde bozulmanın frontal yürütücü bir bozukluğa sekonder olup olmadığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda test sırasında frontal işleme etkisinin ekarte edilememesi bu tartışmayı doğurmuştur (Levin ve Katzen 2005). Uc ve arkadaşları ise (2006) parkinsonlu hastalarla uyguladıkları bir deneysel araba sürme deneyinde yol levhalarının algılanmasında bozukluk tespit etmişlerdir. Bu bilgiler ışığında bilhassa erken evrede görsel – uzaysal yönelime ilişkin fonksiyonlarda bir bozukluk beklenmemekle birlikte, görüldüğü takdirde gelişebilecek bir demans için öngörücü olduğu yorumlanmıştır (Emre 2010).

Parkinson Hastalığında çeşitli konuşma ve lisan bozuklukları da olur. Hipofoni, artikülasyon ve prozodi problemleri gibi levodopadan çeşitli derecelerde yarar gören fonksiyonlar yanında, lisan fonksiyonlarından sözel akıcılıkta bozulma, farklı olarak ele alınmalıdır. PH'da sözel akıcılıkta bozulma çalışmalarda bildirilmiştir (Peran ve ark. 2003, Arajuo ve ark. 2011). Sözel akıcılık bir çok farklı kognitif altbirimi gerektirdiği için (kategori değişime, geri çağırma, semantik işleme) kimilerince frontotemporal bir işlev olarak değerlendirilmektedir. Bu düşünce, görüntüleme çalışmaları ile de doğrulanmıştır. Çalışmalarda sözel görevler esnasında prefrontal korteksten, temporoparyetal ve singulat kortekse kadar değişik alanlarda aktivite kaydı yapılmıştır (Parks ve ark. 1988, Frith ve ark. 1991, Schlosser ve ark. 1998, Gourovitch ve ark. 2000). Signorini ve Volpato (2006), parkinson hastalarında kontrollere oranla sözel akıcılıkta belirgin bozulma göstermiş, sözel akıcılığı bozan kelime üretme probleminin nigral dejenerasyona ikincil olarak gelişen ve yürütücü işlevi bozan bazal ganglion-talamo-kortikal devrelerdeki bozukluğa bağlamışlardır. Hem semantik hem de fonemik akıcılıkta bozulma değişik derecelerde olmaktadır. Kategorik akıcılığın leksikal akıcılığa oranla korunduğu

(Emre 2010), eylem kelimelerindeki akıcılığın sematik akıcılığa göre daha fazla bozulduğu bildirilmiştir (Cotelli ve ark. 2007, Rodriguez ve ark. 2009).

Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında PH'daki problemin basit bir motor hipokinezi olmaktan çok hemen hemen beynin tüm işlevlerini çeşitli derecelerde etkileyebilen bir dejeneratif süreç olduğu anlaşılmaktadır. PH'nın non – motor özelliklerinin detaylı olarak araştırılması hem dejeneratif hastalıkların süreçlerini anlamada, hem de beynin hodolojik ve fizyolojik süreçlerini aydınlatmada çok faydalı olacaktır.

2.6. Bazal Gangliyonların Hodolojisi

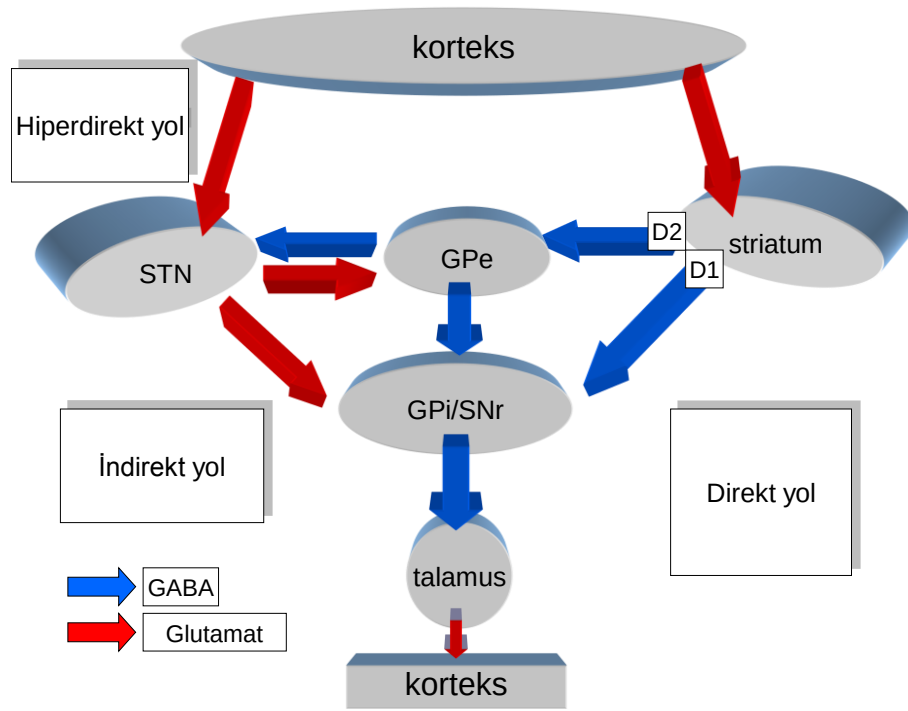
Bazal gangliyonlarda fonksiyonel olarak beş ana devre tanımlanmıştır. Bunlar motor, okülomotor, asosiyatif, limbik ve orbitofrontal devrelerdir (Alexander ve ark. 1986). Diğer bir deyişle bazal ganglionlar; motor işlevleri yanında dikkat, öğrenme, ödül ilişkili davranışlar ve emosyonlar gibi birçok farklı fonksiyonlarda rol alır. Bu sebepten dopaminerjik bozukluğun yürütücü işlevlerde bozulma, motivasyonda azalma, depresyon gibi non-motor etkileri de olması beklenen bir durumdur. Dopaminerjik ilaçların kronik kullanımının hem motor hem de davranışsal yan etkilerinin olması bu devrelerin ve bağlantılarının yakın ilişkisine başka bir kanıttır.

Bazal gangliyonların ana motor işlevi kortikal aktivite sinyallerini modüle ederek kortekse geri göndermektir. İstemli bir hareketin başarıyla gerçekleştirilebilmesi için sensorimotor bilginin doğru işlenmesi gerekir. Bu görev de korteks, bazal ganglionlar ve talamusu içeren karmaşık bir iletişim sistemi yolu ile olur.

Bazal gangliyonlar telensefalonda birbiri ile bağlantılı beş çekirdekten oluşur: Kaudat çekirdek, putamen, globus pallidus, substansiya nigra ve subtalamik çekirdek. Kaudat çekirdek ve putamen sıkı bağlantıları nedeniyle tek bir yapı olarak değerlendirilerek neostriatum adını alırlar.

2.7. Direkt ve İndirekt Yollar

Bazal gangliyonların fonksiyonel yapısı birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Üzerinde hem fikir olunan ana formüle göre (Alexander ve Crutcher 1990) striatum, devrenin ana girdi çekirdeğidir. Bu çekirdek, korteksten aldığı bilgiyi direkt ve indirekt yollar vasıtası ile ana çıktı çekirdekleri olan globus pallidus interna ve subtansiya nigra pars retikülataya gönderir. Buradan kalkan sinyaller de talamusun ventralis anterior ve ventralis lateralis adlı altbirimlerine ulaşır ve ordan glutamaterjik projeksiyonlar ile kortekse ulaşarak devreyi kapatır (Şekil 1). Direkt ve indirekt yollar, striatumdaki farklı nöronlardan kaynaklanır ve işlevsel olarak da birbirinden ayrılır. Direkt yolda D1 reseptörü eksprese eden striatal GABAerjik nöronlar, monosinaptik olarak subtansiya nigra pars retikülataya ve globus pallidus internaya projekte olurlar. İnhibe olan bu çıktı çekirdekleri ile talamusun üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve hareket lehine bir sonuç doğar. Daha karmaşık olan indirekt yolda ise D2 reseptörü üzerinden çalışan GABAerjik striatal nöronlar, subtalamik çekirdeği inhibe etmekle görevli globus pallidus eksternusa giderler. İnhibe olan GPe, STN'yi inhibe edemeyeceği için STN aktive olur ve glutamaterjik çıktılarını her iki pallidal çekirdeğe ulaştırarak talamusun inhibe olmasını sağlar. Direkt ve indirekt yol haricinde korteksten doğrudan subtalamik çekirdeğe giden hiperdirekt bir yol da vardır. Globus pallidus, fonksiyonel olarak birbirinden bağımsız internus ve eksternus olarak iki yapıdan oluşmuştur. İnternus, bazal gangliyon ana çıktı çekirdeği iken eksternus daha çok bir ara regülör istasyon görevindedir.



Şekil 1. Bazal gangliyonların ana motor devreleri olan direkt ve indirekt yollar

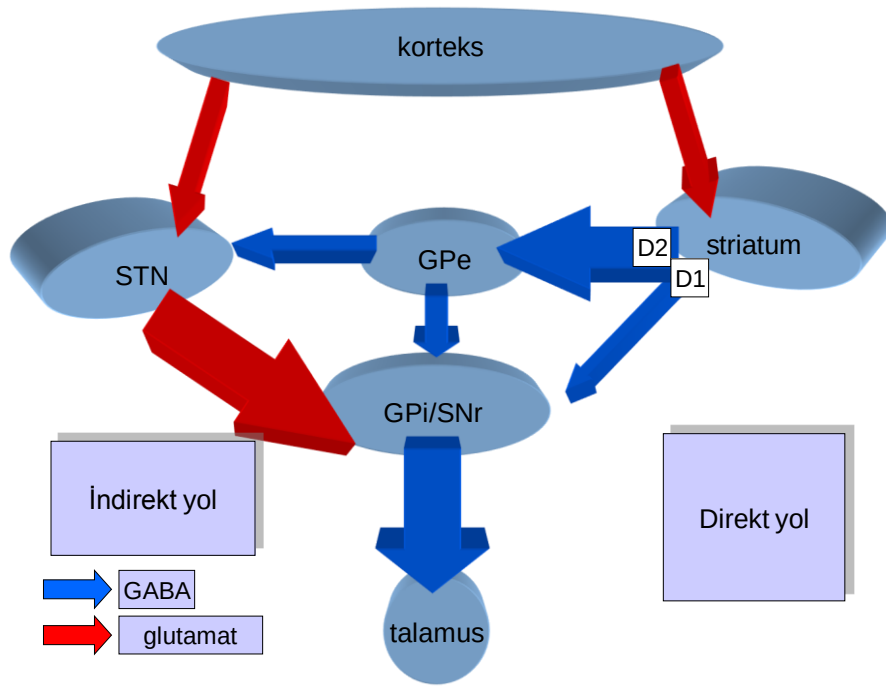
Direkt ve indirekt yoldan oluşan bu modele göre, direkt ve indirekt yolların birbirine zıt etkileri vardır. Direkt yolun aktivasyonu ile bazal gangliyonların talamus üzerine olan inhibisyonu kalkarken, indirekt yolda talamusu inhibe eden bir sinyal çıkar. Sonuç, ana çıktı çekirdeklerinden talamusu inhibe eden bir sinyal çıkıp çıkmadığında yatar. Görüldüğü gibi bazal gangliyonlar içinde glutamaterjik tek çekirdek olan subtalamik çekirdeğin aktivasyonu talamusun ve dolayısı ile hareketin inhibisyonu ile sonuçlandığı için subtalamik çekirdek devre içinde stratejik bir önem taşımaktadır ve çıktı çekirdeklerinden hangi sinyalin çıkacağı subtalamik çekirdeğin durumuna bağlıdır (Blandini ve ark. 2000).

Ventral ortabeyindeki dopaminerjik nöronlar, bazal gangliyonlardaki tek dopamin kaynağıdır. Subtansiya nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların%90 kadarı striatal nöronlar ile hem presinapik hem de postsinaptik sinapslar yaparak aktiviteyi modüle ederler. Dopaminin striatal nöronlar üzerinde ikili bir etkisi vardır. D2 reseptörü eksprese eden nöronları inhibe eder ve D1 eksprese eden nöronları L-tipi kalsiyum kanalları üzerinden aktive ederler. Dopamin

varlığında D1 üzerinden işleyen direkt yolun aktivasyonu böylece hareket ile sonuçlanır.

2.8. Parkinson Hastalığının Mekanizması

Parkinson hastalığında subtansiya nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronlarda kayıp olur. Dopamin içeren nöronlardaki kayıp striatumun dopaminden yoksun kalmasına yol açarak tüm bazal ganglionlardaki sinyal iletimini değiştirir, talamokortikal yolun inhibisyonuna ve hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasına yol açar (DeLong 1990). Dopamin azlığında, D1 reseptörü ilişkili striatal nöronların eksitasyonunda azalma, direkt yoldaki sinyal aktivitesini azaltırken, D2 üzerindeki inhibisyonu kaldırarak striatumdan globus pallidus eksternusa giden indirekt yol eksitasyonunu rölatif olarak artırır (Obeso ve ark. 2008). Striatal nöronların dopamin azlığına farklı yanıtlar verdiği, direkt yoldaki nöronların aktivitesinin azaldığı, indirekt yolu oluşturan striatal nöronların değişmediği Mallet ve arkadaşları (2006) tarafından da tarif edilmiştir. Dopamin azlığında dengenin indirekt yol lehine kaydığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. İndirekt yolda striatumun sağladığı inhibisyon ile aktivitesi azalan GPe, STN üzerindeki inhibisyonu kaldırarak STN'nin serbestleşmesine ve böylece glutamaterjik çıktıları ile talamusu inhibe eden ana çıktı çekirdeklerini aktive etmesine neden olur. Böylece ortaya çıkan net etki hareketin baskılanmasıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Parkinson Hastalığında aktiviteleri değişen bazal çekirdekler

2.9. Subtalamik Çekirdek

Bir zamanlar sadece bazal ganglion – talamo – kortikal devreler için bir ara istasyon olduğu düşünülen ancak daha sonra önemli regülatör işlevleri olduğu keşfedilen subtalamik çekirdek, fonksiyonel olarak bazal ganglionların bir parçası olarak nitelendirilebilecek olan lens şeklinde küçük bir yapıdır. Talamus'un altında, zona inserta ile serebral pedinkülün arasında yer alır. İlk kez 1865'de Jules Bernard Luys tarafından tarif edilmiştir. Genel olarak uzun dikenli dendritik nöronlardan oluşur (Rafols ve Fox 1976). Diğer primatlardakiler gibi, yaygın olarak eksitator görev yapan birbirine sıkıca bağlanmış glutamaterjik nöron grupları bulunur. Bu nöronlarında yanında, 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.

STN, motor, limbik ve asosiyatif olarak üç ayrı fonksiyonel bölümde incelenir. Asosiyatif alanın çekirdeğin merkezinde olduğu, limbik bölgenin medialinde olduğu, hareket ile ilişkili olan hücrelerin ise daha çok çekirdeğin

dorsolateralinde olduğu insan ve primat çalışmalarında gösterilmiştir (Parent ve Hazrati 1995, Rodriguez-Oroz ve ark. 2001). Bu bölümde st ekstremite 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 doğurması beklenir (Herzog ve ark. 2004).

Bazal gangliyonlar arasında tek glutamaterjik yapı olan subtalamik çekirdeğe ana girdiler primer motor korteksten ve globus pallidus eksternustan olur. Suplamente alan gibi motor ilişkili kortikal alanlardan da bağlantı gösterilmiştir. Motor korteksten kalkan lifler çekirdeğin dorsal ve lateral kısmında sonlanırlar ve yüzün daha lateralde ve alt ekstremitenin daha medialde temsil edildiği somatotopik bir organizasyona uygun innervasyon yaparlar. Ayrıca korteksin 8 numaralı alanı ile prefrontal asosiyasyon alanı olan 9. alandan STN'nin limbik ve asosiyatif bölümüne projeksiyonlar vardır. STN'nin deşarj paterni resiprokal olarak bağlantılı olduğu globus pallidus eksternustan gelen GABAerjik nöronlar ile korteksten gelen glutamaterjik nöronlar arasındaki hassas ilişkiye bağlıdır. (Monakow ve ark. 1978, Bevan ve ark. 2007). PH'da nigral dopaminerjik hücrelerde kaybın, STN ve globus pallidusta anormal osilasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Tachibana ve ark. 2011).

STN'den çıkan bağlantılar ise globus pallidus (internus ve eksternus), SNr ve daha az olmak üzere striatuma gider (Nauta ve Cole 1978). Anterograd ve retrograd izleme çalışmaları ile gösterilen bu bağlantılar, karşı çekirdeğin somatotopik yapılarına uygun dağılsa da farklı alt birimlerden tek bir bölgeye giden, ya da tek bir alandan farklı birimlere yönelen çok karmaşık bir yapılanma olduğu aşıkardır (Joel ve Weiner 1997). Subtalamik çekirdeğin motor devredeki ana görevi ana çıktı çekirdeklerini aktive ederek hareketin baskılanmasına sebep olacak inhibitör bir çıktı sağlamaktır. STN'nin devam eden hareketin durdurulması ile ilişkili olduğu fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (Aron ve Poldrack 2006).

Parkinson hastalığında çekirdeklerdeki değişiklikler genellikle MPTP (1-metil-4 fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) verilen maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. MPTP, selektif olarak subtansiya nigradaki dopaminerjik hücreleri harap ederek parkinsonizme neden olan eksojen bir nörotoksindir (Langston ve ark. 1984). Bu çalışmalarda parkinsonlu maymunlarda subtalamik çekirdek ve ilişkili olarak ana çıktı çekirdekleri olan globus pallidus interna ve subtansiya nigra pars retikularis de aktivite artışı gösterilmiştir (Mitchell ve ark. 1989). Subtalamik çekirdeğin harabiyeti ile akinezide düzelme sağlamıştır (Bergman ve ark. 1990). Bu çalışmalar ile ileride STN DBS olarak uygulanacak olan cerrahi işlemin temelleri atılmıştır. Parkinson hastalarında subtalamik çekirdekte 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 subthalamik çekirdeklerinde 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. Subtalamik çekirdekteki ateşlenme, hastalık ilerledikçe artıyor gibi görünmektedir (Remple ve ark 2011), ancak bu aktivite artışı ile hastalık ilişkisinin korele olduğu konusu tartışmalıdır (Montgomery 2012).

Subtalamik çekirdekte motor deşarjlar yanında daha düşük frekanslı olmak üzere karar verme mekanizmaları (5- 12 Hz.) ve limbik ve emosyonel süreçlerle (8- 12 Hz.) ilişkili deşarjlar da bildirilmiştir. STN'nin motor hareketin durdurulması ile ilgili olduğu gibi, karar verme süreçleri üzerinde de benzer bir etkisi olduğu düşünülebilir. STN, bazal gangliyonların eksitabilitesini azaltarak karar verme sürecini ketliyor ve kararın yeniden değerlendirilmesine neden oluyor olabilir. Bu da parkinson hastalarının daha yavaş fakat doğru karar vermeye meyilli olduğu STN DBS'nin ise yanlış karar verme mekanizmasını engelleyen STN'yi suprese ederek kötü seçimlere neden olduğu şeklinde spekülasyonlar doğurmuştur (Frank 2006).

STN, hem ara istasyon çekirdeği olan GPe, hem de ana çıktı çekirdeği olan GPi ile ilişkide olduğu için aslında hem direkt hem de indirekt yol ile bağlantılıdır. Bu da STN'nin bazal ganglionlardaki bilgi işlenmesi sürecini iki ayrı seviyede etkilediğini gösterir. STN'nin hipokampus, amigdala ve paralimbik bölgelerden köken alan limbik devre ile de ilişkisi vardır. Bu çıktılar ventral striatumdan limbik devredeki ana çekirdeklerden biri olan ventral palliduma gelirler. STN deşarjları ventral pallidumdaki hem NMDA hem de non – NMDA eksprese eden nöronlar üzerinde etkili olarak limbik çıktılar üzerinde modülatuvar bir aktiviteye sahip olmasını sağlar. STN, dorsolateral prefrontal korteks ve lateral orbitofrontal korteksten başlayan, kaudat nükleus üzerinden, dorsomedial GPi ve rostral GPe'ye projekte olan asosiyatif devrelerde de asosiyatif alt bölümleri aracılığıyla yine GPe ve GPi üzerinden etkide bulunur (Temel ve ark. 2005).

2.10. Subtalamik Çekirdek Stimulasyonu

Beyinde bilgi akışı elektrik devreleri ile olur. Bilgi eksitator ve inhibitör elektrik potansiyellerinin işlenmesi ile ortaya çıkar. Burada nörotransmitter bir mesaj değil, mesajı ileten bir elçi görevindedir. Bilgi, elektriksel aksiyon potansiyeli akışının içinde kodlanmış haldedir (Montgomery 2010). Beyin hastalıkları temel olarak bu elektriksel iletişimin çeşitli şekillerde bozulması ile olur. Anormal elektriksel iletim yine elektriksel deşarjlar ile değiştirilerek tedavi edilebilir.

Subtalamik çekirdeğe uygulanan derin beyin stimulasyonu ameliyatı, deyim yerinde ise son 20 yılda Parkinson Hastalığı tedavisine damgasını vurmuştur. Medikal tedavi ile başedilemeyen “off” dönemleri ve diskinezi hastaları için güvenli ve etkili bir seçenektir (Gross ve Lozano 2000). Uygulanan bu ameliyat ile subtalamik çekirdek içine elektrotlar yerleştirilmekte, göğüs ön duvarında cilt altına yerleştirilen alıcısı sayesinde çekirdek yüksek frekanslı stimulasyon (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. Elektrot ayarı ile stimulasyonun, frekansı yanında amplitüdü de ayarlanabilir. Cilt altındaki alıcının ömrü ayarlara

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

STN DBS ile semptomların azalmasının sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. DBS ile STN'nin suprese mi yoksa aktive mi olduğu konusu bile tartışmalıdır. Bu başlık kapsamında stimülasyon ile aksiyon potansiyeli oluşumunun engellendiğini öne süren “depolarizasyon bloğu” hipotezi, taşınan bilginin anlamını yitirmesine neden olan “*neuronal jamming*” adı verilen karmaşıklık hipotezi, çekirdeğin fonksiyonel olarak inhibe edildiği ya da patolojik devrenin kesintiye uğratıldığı görüşleri öne sürülmüştür. Hala tartışmalı olsa da subtalamik çekirdeğin elektriksel olarak ablasyona uğratıldığını iddia eden “supresyon hipotezi” (Filali ve ark. 2004) geçerli gibi görünmektedir. Hem çekirdeğin lezyona uğratılması, hem de yüksek frekansla uyarılmasının benzer etki doğurması şaşırtıcıdır; yüksek frekanslı uyarılma esnasında muhtemelen STN’de dış uyaranlara yanıt vermeye engel olacak bir nöronal saturasyon gerçekleşmektedir (Modolo ve ark. 2008).

Subtalamik çekirdeğin bazal gangliyonların ana çıktı çekirdekleri üzerinde büyük etkisi vardır. STN, glutamaterjik sinyalleri ile talamusu inhibe eden çekirdekleri aktive ederek hareketi baskılayıcı etki yaratır. PH tedavisinde STN’nin baskılanması fikri de buradan doğmuştur. STN’nin ablasyonu veya elektriksel stimülasyonu ile bir anlamda bazal gangliyonların freni devre dışı kalmış olmakta ve talamus üzerindeki inhibitör etki azalmaktadır. Bu, klinikte net olarak akinezinin azalması olarak karşımıza çıkar.

Bazal gangliyonlardaki devreler, birbirinden bağımsız çalışmayan ama farklı osilatuvar aktiviteye sahip çekirdekleri içerir. Bir çekirdeğin belirli bir frekansta uyarılmasının diğer çekirdeklerde de belirli bir etki yapması teorik olarak beklenir. Altta yatan sebebi ve bazal gangliyonların işleyişini ortaya koymak için çalışmalar yapılmakta ise de subtalamik çekirdek, stimülasyonu ve bağlantıları hakkında bilgilerimiz hala çok yetersizdir. Stimülasyon ile bazal gangliondaki diğer çekirdeklerde ve talamusta da aktivite değişiklikleri olur. Stimülasyonun anterolateral talamustaki ekstraselüler GABA konsantrasyonunu azalttığı putaminal

cGMP konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir (Stefani ve ark. 2006). Fedele ve arkadaşları (2001) in vivo mikrodializ tekniği ile stimülasyon ile bazal ganglionlarda eksitator ve inhibitör aminoasit konsantrasyonlarının değişmediğini ama GPi'deki cGMP seviyelerinin arttığını gösteren bir çalışma yayınlamıştır. Tersini gösteren ratlar üzerinde yapılan çalışmalar ile sonucu tartışmalı olsa da GPi/SNr'deki cGMP artışı başka çalışmalarda da gösterilmiştir. Stimülasyon subtalamik çekirdeği susturmasının yanında, SNr'deki deşarjı artırmaktadır (Galati ve ark. 2006, Stefani ve ark. 2011). Tedavi maksadıyla bir ara birkaç çekirdeğin aynı anda ve bilateral stimülasyonu manasına gelen çoklu hedef stimülasyonu tartışılmışsa da (Stefani ve ark. 2008) tek bir çekirdek stimülasyonunun da aynı etkiyi yaptığı keşfedilmiştir. Bazı merkezlerde unilateral stimülasyon yapılmakta ise de semptomların bilateral olması ve bazı hastalara ilerleyen yıllarda ikinci stimülasyon gerekebilmesi nedeniyle subtalamik stimülasyon genellikle her iki çekirdeğe uygulanmaktadır (Taba ve ark. 2010).

STN DBS ileri dönem hastalara uygulanacak son aşama tedavi değildir. Ana problemi doz sonu kötüleşmesi ve ilaca bağlı diskineziler olan hastalarda dramatik yanıtlar alınabilmektedir. Cerrahi tedaviye aday hastalar için son aşama beklenmemelidir. Stimülasyonun motor semptomlar üzerine belirgin iyileştirici etkisi kanıtlanmıştır. Ayrıca tek seferde iki eletrotun da yerleştirilebilmesi, hastaya göre frekans ve amplitüd ayarlarının yapılabilmesi ve gerektiğinde stimulatorün kapatılarak geri dönüşün sağlanabilmesi de cerrahi tedavinin avantajlarındandır.

STN DBS sonrasında 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), tremor, bradikinezi ve rijidite üzerine olan anlamlı olumlu etkileri sebebi ile “off ” dönemlerini %35 – 83 oranında azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. (Østergaard ve ark. 2002, Vesper ve ark. 2002, Liang ve ark. 2006). Cerrahi sonrası; 4 yıla kadar olan dönemde dopaminerjik ilaç alımında %21 – 79'luk bir azalma sağlanmış, bazı hastalarda dopaminerjik tedavi bırakılmıştır (Pahwa ve ark. 2003, Ford ve ark. 2004, Gan ve ark. 2007). Stimülasyon sonrası diskinezi ve motor fluktuasyonlarda ise %90'lara varan iyileşme gözlenmiştir (Vingerhoets ve ark. 2002, Ford ve ark. 2004, Portman ve ark. 2006). Günlük yaşam aktivitesi

ölçeğinde ve yaşam kalitesinde düzelme tespit edilmiştir (Lagrange ve ark. 2002, Erola ve ark. 2005).

Ancak subtalamik çekirdek stimülasyonunun olumsuz yönleri de vardır. STN DBS'nin 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.

Birçok çalışmada, subtalamik çekirdeğe uygulanan derin beyin stimülasyonunun 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). Bu kötüleşmenin ciddi veya global olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Castelli ve ark. 2006, Witt ve ark. 2004, Funkiewiez ve ark. 2004). Dokuz ila 12 aylık gibi uzun takiplerde ise belirgin kognitif bozulma olmadığını bildiren araştırmalar vardır (Burchiel ve ark 1999, Moro ve ark. 1999). Ayrıca uzun dönemdeki kognitif kötüleşme stimülasyondan değil, hastalığın ilerlemesinden de kaynaklanıyor olabilir. Bu konudaki yayınların derlenmesinden ortaya çıkan sonuçlar, operasyonun kar – zarar hesabı düşünüldüğünde önerilir olsa da, hastalarda ameliyat sonrası yürütücü işlevler, bellek ve sözel akıcılıkta kötüleşme olduğu yönündedir (Parsons ve ark. 2006). Kognitif kötüleşmenin hangi alanlarda olduğu, ne derece olduğu ve nereden kaynaklandığı (elektrot, stimülasyon veya her ikisi) sorunu aydınlatılmayı beklemektedir. Bu problemi çözmek için ameliyat öncesi ve sonrası hem stimulatör açık, hem de kapalı konumda uygulanabilecek testler geliştirilmeye çalışılmıştır (Morrison ve ark. 2000).

Postural instabilite ve düşmelerin kognitif fonksiyonlardaki kötüleşme ile olan ilişkisi gösterilmiştir (Woollacot ve Shumway-Cook 2002). Ameliyatın postural semptomlara etkili olmadığı düşüncesi kognisyonu kötü etkilemesinde kaynaklanıyor olabilir. Hatta unilateral stimülasyonun bilateral stimülasyona oranla nöropsikolojik yan etkilerinin daha az olduğu iddia edilmiştir (Jahanshahi ve ark. 2000, Alberts ve

ark. 2008). Tek taraflı stimulasyon ile işlemsel bellekte her iki bilateral uyarıma oranla daha iyi performans göstermesi stimule edilmeyen bazal ganglionların kognitif kötüleşmeyi kompanse etmesi olabilir (Alberts ve ark. 2008). Yaşam kalitesini iyileştirse de bilhassa frontal lob fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğu söylenebilir.

Subtalamik çekirdek stimulasyonunun alışkanlığa dayalı otomatik subkortikal motor işlevleri düzelttiği, ancak planlama ve işleme gerektiren kortikal fonksiyonlar gibi alışkanlığa bağlı olmayan ve otomatik olmayan yanıtlar üzerine üzerine olumsuz etki gösterdiği söylenebilir.

2.11. STN DBS ve Sözel Akıcılık

Motor semptomlar üzerindeki belirgin iyiliği nedeniyle, hastada ileri derecede kognitif yıkım olmadığı sürece STN DBS önerilmektedir. Operasyon sonrası nöropsikolojik performanslarda hafif bozulma olsa da yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktivitelerindeki düzelme artar. Eski tarihli bir çalışmada hem STN hem de GPi stimulasyonu ile sözel akıcılıkta değişiklik olmadığı bildirilse de (Ardouin ve ark. 1999), STN DBS hastalarını kognitif açıdan değerlendiren hemen tüm çalışmalarda, kognitif fonksiyonlar içinde ameliyat sonrası en belirgin bozulmanın sözel akıcılıkta olduğu gösterilmiştir (Daniele ve ark. 2003, Funkiewiez ve ark. 2004, Smeding ve ark. 2006, Erola ve ark. 2006, De Gaspari ve ark. 2006, Castelli ve ark. 2007, Rothlind ve ark. 2007). Sözel akıcılıkta kötüleşme sadece STN DBS'ye özgü olmayıp talamik veya pallidal cerrahide de bildirilmiştir (Lacritz ve ark. 2000, Schuurman ve ark. 2002, Tröster ve ark. 2002).

Subtalamik çekirdek derin beyin stimulasyonu sonrası sadece bazal ganglion – talamo – kortikal döngülerin etkilenmediği, kortikal devrelerde de değişiklikler olduğuna dair kanıt vardır. Schroeder ve arkadaşları STN stimulasyonu sonrasında verbal akıcılıktaki kötüleşmenin sol inferior frontal girus ve sol temporal girusdaki azalmış kan akımına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (Schroeder ve ark. 2003). Cilia ve arkadaşları (2007) ise yaptıkları SPECT çalışmasında sözel akıcılıktaki

kötüleşmeyi sol dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve ventral kaudat çekirdekteki aktivite azalmasına bağlamışlardır. Bu bozulmanın semantik geri çağırma değil, kategoriler arasındaki geçiş güçlüğünden kaynakladığı bildirilmiştir (De Gaspari ve ark. 2006). Bu da sözel akıcılığın daha çok yürütücü işlevler ile ilişkili olduğu yorumunu içerir. STN DBS sonrası sözel akıcılıkta bozulmanın cerrahi işleme mi yoksa çekirdek stimülasyonuna mı bağlı olduğu konusu tartışmalıdır. Elektrot açıkken ve kapalı iken ayrı ayrı ölçüm yapan kimi araştırmacılara göre elektrotun açılarak çekirdeğin uyarılması, elektrotun kapalı olduğu duruma göre sözel akıcılıkta bir kötüleşmeye neden olurken (Schroeder ve ark. 2003), diğer araştırmacılar ise elektrotun kapalı veya açık olmasının sözel akıcılık üzerine anlamlı bir etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir (Pillon ve ark. 2000, Jahanshahi ve ark. 2000, Morrison ve ark. 2004, Mikos ve ark. 2010). Bu veriler, sözel akıcılıktaki kötüleşmenin çekirdek stimülasyonu etkisine değil elektrot yerleşimine bağlı olduğunu düşündürür. Stereotaksik cerrahi esnasında elektrotun parasagittal yerleşimi anterior singulat korteks yakınından geçmektedir. Gerçekten de ameliyat öncesi ve sonrası sözel akıcılığın ayrıca değerlendirildiği çalışmalarda postoperatif dönemde elektrot kapalı iken bile sözel akıcılıkta kötüleşme bildirilmiştir. (Pillon ve ark. 2000, Morrison ve ark. 2004).

2.12. STN DBS ve Görsel Uzaysal Oryantasyon

Karşı tarafta görsel uzaysal yönelimde bozulmaya neden olan lezyonlar genellikle non-dominant hemisferin temporoparyetal bölgesinden kaynaklanır. Ancak frontal lob ilişkili ihmallerin yanı sıra (Heilman ve Valenstein 1972), sağ taraftaki bazal ganglionlara ait bir lezyon da karşı tarafta ihmale neden olabilir (Damasio ve ark. 1980, Karnath ve ark. 2002). İhmal kortikal bir fonksiyon olsa da bazal yapıların harabiyetinde ilgili kortekste de metabolik değişiklikler olabildiği dinamik görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiştir (Vallar ve ark. 1988, Hillis ve ark. 2002). Henderson ve arkadaşları tarafından 6-hidroksidopamin ile tek taraflı nigral lezyona uğratılan ratlarda baş pozisyonu, beden aksı bozuklukları görülmüş, karşı yönden gelen uyarılara ihmal tespit edilmiştir (Henderson ve ark. 1999). Grabli ve

arkadaşları (2004) tarafından yapılan bir çalışmada ise eksternal globus pallidusda lezyon olan maymunlarda karşı tarafa aşırı dikkat gelişmiştir. Bu veriler, subkortikal yapıların da mekan oryantasyonu ile ilişkili olduğu fikrini akla getirir.

Yapılan çalışmalarda genellikle STN DBS sonrası mekan oryantasyonunda bozulma bildirilmemiştir (Morrison ve ark. 2004). Ancak burada bu fonksiyonun diğerlerine göre daha az çalışıldığını da belirtmek gerekir. Parsons ve arkadaşlarının (2006) yaptığı 612 hastayı içeren bir derlemede 70 hastalık görsel – uzaysal oryantasyon fonksiyonu altgrubunda genel olarak ameliyat öncesine göre bir kötüleşme tespit edilmemiştir. Yapılan çalışmalar içinde STN DBS sonrası görsel uzaysal oryantasyon işlevinde kötüleşme sadece bir çalışmada bildirilmiştir (Alegret ve ark. 2001). Bu fonksiyonda iyileşmenin bildirildiği bir pallidotomi çalışması olsa da (Junqué ve ark. 1999), STN DBS sonrası iyileşme bildiren yayın yoktur. Görsel – uzaysal oryantasyonun stimulatör durumundan bağımsız olarak değişmediğini ortaya koyan çalışmaların yanı sıra (Pillon ve ark. 2000, Morrison ve ark. 2004) her iki stimulatör açık, her ikisi kapalı, sağ açık, sol açık olmak üzere her dört durumda da ölçüm yapan Witt ve arkadaşları sol stimulatör açık iken sol tarafta olan oryantasyonun bozulduğunu ileri sürmüşlerdir (Witt ve ark. 2006). STN'nin anterior singulat korteks üzerinden non-dominant hemisferdeki kortikal yapıları etkilediği yorumunu yapmışlardır.

STN DBS ve görsel – uzaysal oryantasyon ile ilişkili olarak hem çalışmaların azlığı, hem de çalışmalar sonucunda birbiri ile uyumsuz sonuçlar bildirilmesi bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Uygulama Alanı ve Örneklem Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 23.05.2011 tarih ve 31-668 sayılı onayı ile 01.06.2011 – 31.12.2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine ve aynı birimin Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Ünitesi polikliniğine başvuran veya klinikte yatan kesin PH tanısı almış ve bilateral STN DBS operasyonu geçirmiş olan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Her bir olguya çalışmanın amacı anlatıldı, ‘yazılı bilgilendirilmiş onam formu’ imzalatılarak onayları alındıktan sonra çalışmaya alındı.

3.2. Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

Dahil Olma Kriterleri:

1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Kriterlerine (2009) göre Kesin PH tanısı almış olmak
2. 50 – 75 yaş arasında olmak
3. PH ile karışabilecek diğer hastalıkların dışlanmış olması
4. Demans, depresyon, anksiyete bozukluğu ve psikozun dışlanmış olması
5. Bilateral STN DBS operasyonu geçirmiş olmak
6. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Dahil olmama kriterleri

1. Sekonder parkinsonizm sebepleri (Lewy Cisimcikler Demans, Progresif supranükleer Palsi gibi)
2. MMDD puanının 24’den az olması
3. HADÖ depresyon ölçeğinden yediden fazla puan alması
4. HADÖ anksiyete ölçeğinden 10’dan fazla puan alması
5. Psikiyatrik muayenede psikoz tespit edilmesi

6. PH tanısında şüphe olması
7. 50 yaş altı ve 75 yaş üzeri olması
8. Okur yazar olmaması
9. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADÖ)

HADÖ, Zigmond ve Snaith tarafından tıbbi bir hastalığı olan popülasyonda duygudurum bozukluğunu taramak amacıyla tasarlanmıştır (Zigmond ve Snaith 1983). Depresyon alt ölçeği üzünlük yerine tıbbi hastalıkları bulunan kişilerde depresyon için iyi bir kanıt olan anhedoniye temel semptom olarak almaktadır. Bu ölçeğin Türkiye’de geçerlilik güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları (1997) tarafından yapılmıştır. Kendini değerlendirme türü bir ölçek olan HADÖ’de, Toplam 14 sorudan yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve yedisi (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Maddeler dört özellik içermektedir. Yedi maddelik depresyon alt ölçeği 0 – 21 arasında skorlanmakta, 0 – 7 = Normal, 8 – 10 = Hafif, 11 – 14 = Orta, 15 – 21 = Ciddi, bir duygudurum bozukluğuna işaret etmektedir. HADÖ’nün Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır.

3.3.2. Serebral Dominans Testi

Serebral Dominans Testi hastaların el dominansını tespit etmek için kullanılmıştır. 1987 yılında Chapman ve Chapman tarafından oluşturulan bu testin Türkçe için geçerlilik ve güvenilirliği 2002 yılında Nalçacı ve arkadaşları tarafından (2002) yılında yapılmıştır (Chapman ve Chapman 1987). Hastalara orijinal testin içindeki sorulardan yazı yazdığı, bıçak kullandığı, makas kullandığı eli sorulmuş, ortası delik bir kağıttan bakması istenerek hangi gözle baktığı kaydedilmiştir. Bu veriler ile hastaların serebral dominansları tespit edilmiştir.

3.3.3. Mini Mental Durum Değerlendirmesi

Mini Mental Durum Değerlendirmesi testi ilk defa Folstein (1975) tarafından yayınlanmıştır. Hem klinik uygulamada hem de araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bu test, ayırıcı tanıda yetersiz olsa da global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa ve kullanışlı bir metottur. Kognitif bozukluğun tanısı yanında, hastalığın seyrinin ve tedaviye cevabının izlenmesinde nicel bir ölçüt olarak kullanılabilir. Geçerlik ve güvenirliği yüksek bir testtir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Güngen ve arkadaşları (2002) tarafından 2002 yılında yapılmıştır. Beş puan yer oryantasyonu, 5 puan zaman oryantasyonu, 3 puan kayıt yapma, 5 puan dikkat ve hesaplama, 3 puan geri çağırma, 2 puan isimlendirme, 1 puan tekrarlama ve 6 puan karmaşık komutlara verilen yanıtlar olmak üzere toplam 30 puan üzerinden yapılan değerlendirmede 25 puanın üstü genel anlamda normal kabul edilmektedir. Çalışmaya alınan hastalara, genel kognitif performansı belirlemek ve varsa demansı tespit amacı ile uygulanmıştır. Testte 24 puanın altında alan hastalar performanslarının değişeceği kabul edilerek çalışmaya alınmadılar.

3.3.4. Fonemik Sözel Akıcılık Testi

Fonemik Sözel Akıcılık Testinde hastaya bir dakika süre verilerek verilen harf ile başlayan sayabileceği kadar sözcük sayması istendi. Hastanın söylediği tüm sözcükler kaydedildi. Kelime türetmesi şeklinde söylenen kelimeler değerlendirme dışı bırakıldı, bir dakika içinde tekrar edilen sözcükler ayrıca kaydedildi. Her dört durumda yapılan bu testte rastgele şekilde olmak kaydı ile alınarak türkçede en yüksek sıklıkla kullanılan “A”, “K”, “D”, “S” harfleri kullanıldı. Sesler, Ankara Üniversitesi Dil Tarih Coğrafya Fakültesi Dilbilim AD’ndan Prof. Dr. İclal Ergenç’in görüşü alınarak seçildi.

3.3.5. Semantik Sözel Akıcılık Testi

Semantik Sözel Akıcılık Testinde hastaya bir dakika süre verilerek verilen kategoride azami sayıda sözcük söylemesi istendi. Hastanın söylediği tüm sözcükler kaydedildi. Tekrar edilen sözcükler ayrıca kaydedildi. Her dört durumda yapılan bu testte rastgele şekilde olmak kaydı ile “insan ismi”, “hayvan ismi”, “meyve-sebze”, “eşya” kategorileri kullanıldı.

3.3.6. Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi

Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) Benton, Varney ve Hamsher tarafından oluşturulmuştur (Benton ve ark. 1987). Non – dominant parietal lob ile ilişkili olan görsel mekan algısı ve yönlenimi değerlendirmek için geliştirilmiş bir testtir. Bu testte hastaya referans olarak belirli açılar ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir ve hastadan, hemen referans çizgilerin üzerinde belirli bir açı ile yerleştirilmiş iki çizginin aşağıdaki referans çizgilerden hangisine uyduğunu göstermesi istenir. Teste başlamadan önce 5 deneme uygulaması yapılır. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve sorulan çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak algının güçleşmesi sağlanır. Testin Türkiye’de güvenilirlik çalışması Karakaş (1996) tarafından yapılmıştır.

ÇYBT içindeki 30 sorunun zorluk derecelerinin çıkarılması için test çalışma öncesi 60 adet sağlıklı kontrol üzerinde uygulandı. 20 ilkokul mezunu, 20 lise mezunu ve 20 üniversite mezunu olarak 3 gruba ayrılan kontrollerin verdikleri cevaplar incelenerek soruların eğitim düzeyine göre zorluk dereceleri tespit edildi. Sonuçlar değerlendirilerek her farklı eğitim seviyesi için, içinde bir kolay, bir orta zorlukta, bir zor ve bir adet çok zor sorudan oluşan 4 soruluk 4 grup oluşturuldu. Böylece, birbirinin aynı zorluk derecesinde ve içinde farklı zorluk derecelerinde sorular oluşan 4 grup oluşturuldu. Her bir grup, stimulator durumuna rastgele bir şekilde uygulandı.

3.4. Değerlendirme Süreci

Olguların demografik verileri kayıt edildi, özgeçmişleri sorgulandı. Kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Çalışma öncesi hastaların nörolojik ve psikiyatrik muayeneleri yapıldı, HADÖ, Serebral Dominans Testi ve MMDD uygulandı. Tüm testler hastalara “on” döneminde uygulandı. Demans, depresyon ya da anksiyete bozukluğu olduğu tespit edilen ya da diğer dışlama kriterlerine uyan 6 olgu çıkarıldıktan sonra kalan hastaların, ilaç “on” durumunda iken, rastgele; her iki stimülatör açık, sol stimülatör açık, sağ stimülatör açık ve her iki stimülatör kapalı durumlarında semantik ve fonemik sözel akıcılık ile görsel – uzaysal oryantasyon fonksiyonları değerlendirildi. Sözel akıcılık Semantik ve Fonemik Sözel Akıcılık testleri ile, görsel – uzaysal yönelim ise Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi ile değerlendirildi. Testler, tüm hastalara ve her dört stimülatör durumunda aynı kişi tarafından, stimülatör durumuna kör olarak uygulandı. Testler yaklaşık bir dakika süren stimülatör ayarından beş dakika sonra yapıldı. Tüm testler uygulanmadan önce hastalara detaylı olarak anlatıldı ve örnek uygulama yapıldı ve test süreci sessiz ve uyarandan uzak bir ortamda tamamlandı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda 29 hastadan elde edilen veriler, SPSS (Statistical package for the social sciences) 9.0 for Windows paket programına girildi. İstatistiksel değerlendirmede Freidmann testi kullanıldı. Veriler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama $\pm$ standart sapma, olarak özetlendi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın iki tanesi minimal puanının 24'ün altında olduğu için, dört tanesi ise HADÖ'de eşik değeri aştığı için çalışmadan çıkarıldılar. Değerlendirmeye alınan 29 hastanın 13 tanesi kadın idi. Hastaların tamamında dominant el sağ el idi. Tüm hastaların almakta oldukları rutin tedavilerine devam etmeleri sağlandı. Testler hastaların “on” dönemlerinde uygulandı. Hastaların eğitim durumlarına göre ilkokul, ortaokul – lise ve üniversite mezunu olmak üzere üç ayrı eğitim kategorisi oluşturuldu. Hastaların 14 tanesi ilkokul, yedi tanesi ortaokul ve lise, sekiz tanesi ise üniversite mezunu idi. Yapılan hesaplamalar ve karşılaştırmalar hastaların eğitim durumları göz önüne alınarak ve eğitim kategorileri içinde değerlendirildi.

Tablo 1. Hasta sayıları ve eğitim dağılımları

	Hasta Sayısı
İlkokul Mezunu	14
Ortaöğretim Mezunu	7
Üniversite Mezunu	8
Toplam	29

4.1. Fonemik Akıcılık

Tüm hastaların her iki elektrotları açık iken yapılan fonemik sözel akıcılık değerlendirmesinde bir dakikada söyledikleri ortalama kelime sayısı 9.5 olarak bulundu (dağılım 2 - 23, median 9). Her iki elektrot kapalı iken ortalama kelime sayısı 9.6 olarak bulundu (dağılım 4 - 20, median 9). Sağdaki elektrot açık iken hastalar ortalama 9.6 kelime söyleyebildiler (dağılım 0 - 19, median 9). Soldaki elektrot açık iken ise ortalama kelime sayısı yine 9.6 bulundu (dağılım 2 - 22, median

9). Elektrot stimulasyon biçimleri açısından bu değerler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.9$).

Hastaların fonemik akıcılık testinde her iki elektrot açık iken bir dakika içinde yaptıkları kelime tekrarı sayısı ortalama olarak 0.5 bulundu. Her iki elektrot kapalı iken ise 0.7 kelimeye tekrar yaptılar. Perseverasyonları sağ elektrot açık iken 0.3, sol elektrot açık iken ise ortalama olarak 0.2 idi ($p = 0.3$).

İlkokul mezunu olan hastaların fonemik akıcılık testinde her iki elektrot açık iken ortalama kelime sayısı 7.4 idi (dağılım 2 -12, median 6.5). Her iki elektrot kapalı iken ise ortalama 7.7 kelime üretebildiler (dağılım 4 - 14, median 7). Sağdaki elektrot açık iken ortalama 7.2 (dağılım 0 - 16, median 7.5), soldaki elektrot açık iken ise ortalama 7.7 kelime üretebildiler (dağılım 2 - 13, median 8). Ortalama kelime sayıları ile elektrot stimulasyon paternleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0.6$). İlkokul mezunları fonemik akıcılık testi sırasında her iki elektrot açık iken ortalama 0.5 tekrar yaptılar. Her iki elektrot kapalı iken, sadece sağdaki açık iken ve soldaki açık iken ise ortalama olarak sırasıyla 1, 0.4 ve 0.07 tekrar yaptılar ($p = 0.1$).

Orta eğitim grubundaki hastalar her iki elektrotları açık iken ortalama 7.5 adet sözcük üretebildiler (dağılım 3- 13, median 7). Her iki elektrot kapalı iken üretilen ortalama sözcük sayısı 10.5 idi (dağılım 4- 20, median 9). Sağdaki elektrot açık iken ortalama 9.5 (dağılım 5 - 17, median 9); sadece soldaki elektrot açık iken ise ortalama 9.2 idi (dağılım 4 - 22, median 8) ($p = 0.5$). Hastaların yaptıkları tekrar sayısı ise yine aynı sıra ile 0.7,0.8,0.2 ve 0.5 idi ($p = 0.3$).

Üniversite mezunu olan hastalar her iki elektrotları açık iken ortalama 15 kelime saydılar (dağılım 8 - 23, median 15). Her iki elektrot kapalı iken ise ortalama 12.3 kelime üretebildiler (dağılım 5 - 18, median 12). Sağdaki elektrot açık iken ortalama 14 (dağılım 7 - 19, median 14.5), soldaki açık iken ise ortalama 13.3 kelime ürettirler (dağılım 6 - 21, median 11.5) ($p = 0.4$). Ortalama tekrar sayıları ise sırasıyla 0.5,0.2, 0.3 ve 0.3 bulundu ($p = 0.8$).

Tablo 2. Fonemik akıcılık ortalama değerleri

	Her iki Elektrot Açık	Her İki Elektrot Kapalı	Sağdaki Elektrot Açık	Soldaki Elektrot Açık	P Değeri
İlkokul Mezunu	7.4	7.7	7.2	7.7	0.6
Ortaöğretim Mezunu	7.5	10.5	9.5	9.2	0.5
Üniversite Mezunu	15	12.3	14	13.3	0.8
Toplam	9.5	9.6	9.6	9.6	0.9

4.2. Kategorik Akıcılık

Tüm hastaların her iki elektrotları açık iken yapılan kategorik akıcılık değerlendirmesinde bir dakikada söyledikleri ortalama kelime sayısı 15.1 olarak bulundu (dağılım 5 - 31, median 14). Her iki elektrot kapalı iken ortalama kelime sayısı 15 bulundu. (dağılım 8 - 25, median 13). Sağdaki elektrot açık iken bir dakikada söylenen sözcük sayısı 13.3 idi (dağılım 5 - 29, median 13). Soldaki elektrot açık iken ortalama kelime sayısı 14.2 idi. (dağılım 4 - 31, median 15). Bu değerler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.2$).

Tüm hastaların kategorik akıcılık testinde her iki elektrot açık iken bir dakika içinde yaptıkları kelime tekrarı sayısı ortalama olarak 0.7 bulundu. Her iki elektrot kapalı iken ise 0.7 kelimeye tekrar yaptılar. Perseverasyonları sağ elektrot açık iken 0.8, sol elektrot açık iken ise ortalama olarak 0.6 idi ($p = 0.6$).

İlkokul mezunu olan hastaların her iki elektrotları açık iken ortalama kelime sayısı 13.5 idi (dağılım 5- 25, median 11.5). Her iki elektrot kapalı iken üretilen kelime sayısı 13.5 idi (dağılım 9 - 22, median 12.5). Sağdaki elektrot açık iken söylenen kelime sayısı 11.4 idi (dağılım 5- 21, median 11.5). Sadece soldaki elektrot açık iken ortalama kelime sayısı ise 11.8 idi (dağılım 5- 19, median 12.5).Bu

değerlere göre elektrotların değişmesi anlamlı fark yaratmadı ($p = 0.2$). Ortalama tekrar sayıları ise sırasıyla 0.6, 0.7, 0.7 ve 0.4 idi ($p = 0.4$).

Ortaöğretim mezunu olan hastaların tüm elektrotları açık iken ürettikleri kelime sayılarının ortalaması 16.4 idi (dağılım 8 - 31, median 14). Elektrotlar kapalı iken üretilen kelime sayısı ortalama olarak 17 bulundu (dağılım 8 - 23, median 18). Sağdaki elektrot açık iken ortalama 15.7 kelime ürettiler (dağılım 8 - 29, median 13). Soldaki açık iken ise ortalama 17.7 sözcük ürettiler (dağılım 4- 31, median 19). Bu veriler ile stimülasyon paternleri arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0.9$). Tekrar sayıları ise ortalama olarak 1, 1.2, 1.2 ve 0.5 bulundu ($p = 0.2$).

Üniversite mezunlarının semantik akıcılık testinde ürettiği kelime sayısının ortalaması her iki elektrot açıkken 16.8 idi (dağılım 9- 25, median 16). Her iki elektrot kapalı iken ortalama 15.7 sözcük üretildi (dağılım 11- 25, median 13). Sağdaki elektrot açık iken üretilen sözcük sayısı ise 14.5 bulundu (dağılım 7- 20, median 14.5). Soldaki açık iken ise ortalama olarak 15.5 kelime üretildi (dağılım 9- 23, median 16). Üniversite mezunları açısından stimülasyon paternleri kelime üretimi etkilemedi ($p = 0.7$). Kelime perseverasyonu sayısı sırası ile 0.6, 0.3, 0.5 ve 1 idi ($p = 0.1$).

Tablo 3. Semantik akıcılık ortalama değerleri

	Her iki Elektrot Açık	Her İki Elektrot Kapalı	Sağdaki Elektrot Açık	Soldaki Elektrot Açık	P Değeri
İlkokul Mezunu	13.5	13.5	11.4	11.8	0.2
Ortaöğretim Mezunu	16.4	17	15.7	17.7	0.7
Üniversite Mezunu	16.8	15.7	14.5	15.5	0.8
Toplam	15.1	15	13.3	14.2	0.2

4.3. Görsel – Uzaysal Oryantasyon

Hastalar, eğitim durumu gözetmeksizin her iki elektrotları da açıkken görsel – uzaysal oryantasyona ait sorulan dört soruda ortalama 1.8 yanlış yaptılar. Her iki elektrot kapalı iken 1.9, sadece sağdaki elektrot açık iken ortalama 2, soldaki açık iken ise 1.8 soruyu yanlış yanıtladılar ($p = 0.9$).

İlkokul mezunlarının testlerde yaptıkları dört sorudan yanlış yaptıkları soru sayısı her iki elektrot açıkken ortalama 2.1, her iki elektrot kapalı iken 2.5, sağdaki elektrot açık iken 2.5, soldaki elektrot açık iken ise 1.9 olarak tespit edildi ($p = 0.3$). Ortaokul ve lise mezunları grubu mezunları elektrotlar açıkken ortalama 1.7, her iki elektrot da kapalı iken ortalama 1.7, sağdaki açık iken 1.8, soldaki elektrot açık iken ise ortalama 2.2 yanlış yaptılar ($p = 0.7$).

Üniversite mezunları ise her iki elektrotları açık iken dört sorudan ortalama 1.5, her iki elektrot kapalı iken ortalama 1, sağdaki açık iken 1.5, soldaki açık iken ise ortalama olarak 1.3 soruyu yanlış yanıtladılar ($p = 0.5$).

Tablo 4. Görsel – Uzaysal Oryantasyon testinde sorulan dört soruda ortalama yapılan yanlış sayıları

	Her iki Elektrot Açık	Her İki Elektrot Kapalı	Sağdaki Elektrot Açık	Soldaki Elektrot Açık	P Değeri
İlkokul Mezunu	2.1	2.5	2.5	1.9	0.3
Ortaöğretim Mezunu	1.7	1.7	1.8	2.2	0.7
Üniversite Mezunu	1.5	1	1.5	1.3	0.5
Toplam	1.8	1.9	2	1.8	0.9

Uygulanan tüm testlerde; hem hasta grubunun tamamında, hem de eğitim durumu alt kategorilerinde, sözel akıcılık ve görsel – uzaysal oryantasyon testlerinde farklı elektrot stimülasyon paternleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada bilateral STN DBS olan 29 adet hastaya, her iki çekirdeğe takılan elektrotların, her ikisi de açık, her ikisi de kapalı, sadece sağdaki açık ve sadece soldaki açık konumlarında sözel akıcılık ve görsel – uzaysal oryantasyonu ölçen testler verilmiştir. Sonuçlar, subtalamik çekirdek stimülasyonu ameliyatı olan hastalarda stimülatörün açık veya kapalı olmasının sözel akıcılık ve görsel – uzaysal oryantasyon fonksiyonları üzerine bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Subtalamik çekirdeğin bu ve benzeri nöropsikiyatrik fonksiyonlar ile ilişkili olup olmadığı tartışması, PH için terapötik hedef haline gelmesinden sonra başlamıştır. Bazal gangliyonlar içinde önceleri önemi azımsanan ve nispeten küçük bir çekirdek olan subtalamik çekirdeğin bazal çıktılar üzerine olan belirleyici etkisi sadece motor fonksiyonlar için mi geçerlidir? Bu sorunun cevabının aydınlatılmasına katkıda bulunmak için çalışmamızda kognitif fonksiyonlar içinden bir dominant hemisfer, bir de non – dominant hemisfer ile ilgili olmak üzere iki işlev seçtik ve subkortikal çekirdeklerden biri olan subtalamik çekirdeğin bu kortikal fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırdık

Sözel Akıcılık

Sözel akıcılık, birden fazla kognitif işlemin yürütüldüğü karmaşık bir işlemdir. Nöral devreleri aydınlatılmış değildir. Bu konuda yapılmış değişik çalışmalar vardır. Örneğin bir çalışmada şizofreni hastalarında kontrollere oranla kelime üretimi esnasında sol frontal lobun daha az, sol temporal lobun ise daha fazla aktive olduğu bildirilmiştir (Yurgelun-Todd ve ark. 1996). Görüntüleme çalışmalarında, sözel görevler esnasında süperior temporal girus, anterior singulat korteks ve Broca alanını da içeren inferior frontal girus aktivasyonu bildirilmiştir. Çalışmalar sonucu, fonksiyonun daha çok prefrontal ile ilişkili olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır ancak kelime üretimi ve çağırılmasında da temporal bölgeler de rol oynar (Demakis ve ark 2003). Bir başka çalışmada da sol prefrontal korteks ve sağ serebellumda aktivite artışı, her iki paryetal lobda ise aktivite azalması bildirilmiştir

(Schlösser ve ark. 1998). Diğer bir çalışmada ise her iki frontal ve temporal lobda aktivite artışı tespit edilmiştir (Parks ve ark. 1988). Bu çalışmalar çoğunlukla, hastaya verilen görev esnasında beyindeki metabolik değişiklikleri ölçen görüntüleme çalışmalarıdır. Aktive olan bölgeyi göstermektedirler, herhangi bir sebep – sonuç ilişkisi kurmazlar. Genel olarak görüntüleme ve lezyon çalışmalarından gelen bilgileri birleştirerek bir neticeye ulaşmaya çalıştığımız için, sözel akıcılıkta da beynin birçok diğer fonksiyonu gibi tam olarak hangi devrelerin görev aldığı konusu hala bilginiz dışında olsa gerektir. Ancak mevcut güncel bilgiler ışığında genel olarak sol frontotemporal bağlantılarla ilişkili olduğu söylenebilir.

Bilateral subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonu ameliyatı olmuş parkinson hastalarında sözel akıcılıkta bozulma olduğu birçok çalışma ile göstermiştir. Bu çalışmalar hastaları genellikle preoperatif ve postoperatif olmak üzere iki kere benzer teste tabi tutmuş ve ameliyat sonrası dönemde hastalardaki sözel akıcılığın bozulduğunu dökümanante etmişlerdir. Başka bir ifade ile, stimulatör kapalı olsa dahi hastaların sözel akıcılıkları ameliyat öncesine göre bozulmuştur (Morrison ve ark. 2004). Bu durum, yerleştirilen elektrotun stimülasyondan bağımsız bir mikrolezyon etkisi olduğu fikri ile açıklanmaktadır. Hastaların bir kısmında motor iyileşmenin elektrot yerleştirildikten sonra stimülasyon başlamadan ortaya çıktığı gösterilmiştir (Granziera ve ark. 2008). Ayrıca STN'deki elektrotun, stimülasyondan bağımsız olarak bazal devrelerde metabolik değişiklikler yaptığı bilinmektedir (Pourfar ve ark. 2009). Dolayısı ile sadece elektrot yerleşiminin bile stimülasyondan bağımsız olarak motor ve kognitif etkileri olduğunu söylemek yanlış olmaz.

Stimülasyon, hem lokal olarak hem de devreler üzerinden etkili olmaktadır. STN DBS ile aynen levodopa tedavisindeki gibi putamen ve globus pallidusta metabolik değişiklikler vardır. Ancak levodopadan farklı olarak DBS ile, prefrontal kortekste de aktivite değişiklikleri bildirilmiştir (Asanuma ve ark. 2006). DBS ile motor fonksiyonların düzeliyor olması, ancak sözel akıcılığın bozulması birbirinden farklı nöral mekanizmaları olduğu fikrini akla getirir. Bu paradoks çeşitli yazarlarca STN DBS ile otomatik davranışın düzeldiği ancak otomatik olmayan davranışın bozulduğu şeklinde yorumlanmıştır. Gerçekten de sözel akıcılık harici başka frontal

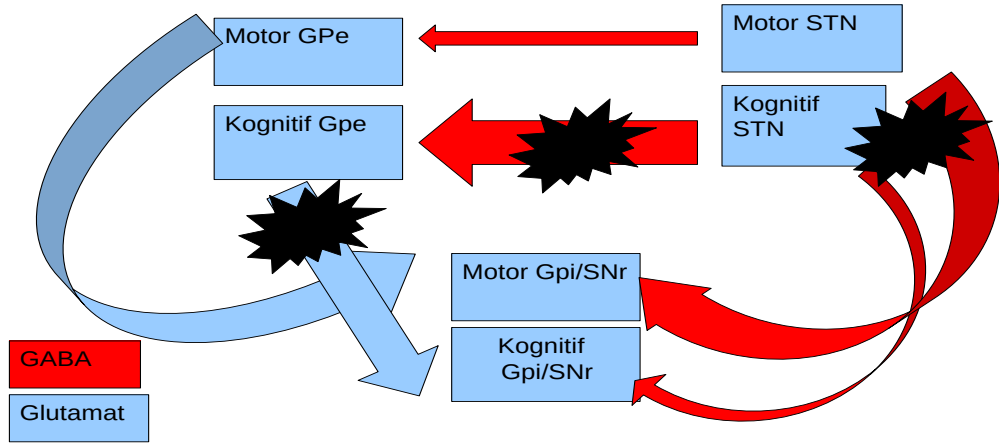
fonksiyonlarda da sol taraftaki elektrot açık iken bozulma bildirilmiştir (Lueken ve ark. 2008).

STN DBS ile motor semptomların düzelmesi ve fakat verbal akıcılığın bozulması konusunda çeşitli hipotezler ortaya atılabilir. Örneğin: 1) STN'nin her iki fonksiyon üzerinde farklı ama doğrudan etkileri olabilir. 2) Elektriksel stimulasyon, STN çevresindeki lokal yapıları da etkileyerek dolaylı yoldan tesir ediyor olabilir. Sözel akıcılığın sadece stimulasyon ile değil, elektrot yerleşimi sonrasında da bozulduğu gösterilmiş olduğundan elektrotun yarattığı lezyon ile STN'nin frontal korteks ile olan bağlantılarının aksıyor olduğu düşüncesi akla yatkındır.

Yüksek kortikal işlevler için beynin diğer alanları ile prefrontal korteksi birbirine bağlayan bazal ganglionlar, dorsolateral prefrontal devre ve lateral orbitofrontal devre olmak üzere iki ayrı devrede rol alırlar. Bunlara ek olarak bir de limbik devre içinde yer alan anterior singulat korteks vardır. (Alexander ve ark. 1990). Dorsolateral ve lateral orbitofrontal korteksten çıkan glutamaterjik sinyaller striatuma gelirler. Buradan kalkan dinorfin içeren GABAerjik lifler dorsomedial GPi ve rostral SNr'ye, enkefalin içeren GABAerjik lifler GPe'ye projekte olurlar (Parent ve Hazrati 1995). GPi ve SNr'nin GABAerjik lifleri, talamusun ventralis anterior ve sentromedian çekirdeklerine giderler, oradan kalkan glutamaterjik lifler ise prefrontal kortekste ilgili merkezlere giderek devreyi sonlandırırlar. GPe'nin ise STN ile resiprokal ilişkisi vardır. GPe'nin ayrıca Gpi üzerine inhibitör etkileri mevcuttur. STN'nin de dahil olduğu motor ve asosiyatif devre, hipokampus ve amigdalayı içeren limbik devrenin aksine birbiri ile benzer bağlantılar içerir (Temel ve ark. 2005).

STN DBS sonrası sözel akıcılığın bozulmasını açıklamak için şöyle bir devre modeli önerilebilir: Sözel akıcılık açısından düşünüldüğünde STN'ye elektrot yerleştirilmesinin GPe üzerine olan etkisi, GPi/SNr üzerine olan etkisine göre daha fazla olabilir. STN'nin stimulasyon ya da elektrot lokalizasyonu sonucu azalmış aktivitesi GPe aktivasyonunu gerçekleştirememekte, aktive olamayan olan GPe ise GPi/SNr kompleksi üzerindeki inhibisyonunu ortadan kaldırarak talamusun ve dolayısı ile prefrontal korteksin sözel akıcılığın bozulmasına yol açacak şekilde

inhibisyonuna neden oluyor olabilir. STN DBS'nin motor etkisi ise daha çok GPi /SNr inhibisyonu üzerinden olmakta, motor GPe'nin, GPi /SNr kompleksi üzerindeki etkisi motor STN'ye oranla daha az olduğundan motor devrenin net etkisi STN ve GPi/SNr üzerinden gerçekleşiyor olabilir. DBS operasyonu sonucu sözel akıcılığı değerlendiren çalışmalarda gösterilen prefrontal korteksteki aktivite azalması bu modele uygun gibi görünmektedir. STN'nin farklı altbirimlerinden çıkan sinyallerin büyüklüğü gittiği pallidumdaki fonksiyonel alt birimlere göre farklılık arz ediyor olabilir.



Şekil 3. STN DBS sonrası aktive olamayan GPe, GPi/SNr kompleksini inhibe edemeyerek serbest kalan GPi/SNr kompleksinin prefrontal kortekse giden talamokortikal yolu inhibe etmesine neden oluyor olabilir

Bu modelin ana prensibine göre STN DBS sonrası kognitif GPi/SNr serbest kalarak talamusu inhibe etmektedir. Bu izahat akla yatkın gibi görünmekle birlikte aynı bakış açısı ile düşünülecek olursa GPi stimülasyonunun da mevcut aktiviteyi değiştirerek sözel akıcılığı düzeltmesi beklenir. GPi'nin stimülasyonu ile talamus inhibisyonu ortadan kaldırılarak akinezi düzeltiliyorsa, sözel akıcılık da düzeliyor olsa gerektir. Ancak yapılan çalışmalarda GPi stimülasyonu sonrasında sözel

akıcılığın düzelmediği hatta kötüleşme olduğu bildirilmiştir (Rothlind ve ark. 2007, Zahodne ve ark. 2009, Okun ve ark. 2009).

STN DBS ile GPi/SNr kompleksinin serbest kaldığı fikri Modolo ve arkadaşlarınca da (2008) öne sürülmüştür. DBS sonrasında STN'deki tonik çıktıların GPe'yi aktive ettiğini, GPe'deki internöronların kendi inhibisyonlarını artırarak GPi/SNr üzerindeki inhibisyonlarını kaldırdıkları öne sürülmüştür. Serbest kalan GPi, rebound etki ile kendi aktivitesini azaltarak hareketi düzeltiyor olabilir. Modolo ve arkadaşları bu modelde sözel akıcılığı tartışmamış olsalar bile, DBS sonrası STN – GPe – GPi üçlüsündeki karmaşık ilişkiye farklı bir bakış açısı ile yaklaşmışlardır. Hashimoto ve arkadaşları da (2003), ratlarda yaptıkları çalışmalarda STN DBS sonrası GPi ve GPe'de tonik aktivite azalması bildirmişlerdir. Bu durum GPi'nin talamus üzerindeki etkisinin kalktığı klasik bilgi ile çelişiyor gibi görünmektedir ancak mevcut hadisenin; osilasyon frekansları, tonik – fazik etkiler, feedback etkiler ve karmaşık alt devreler düşünüldüğünde, tek düze bakış açısıyla kullanılan aktivasyon – inhibisyon kelimeleri ile anlaşılması zordur.

STN ile pallidum arasında karmaşık afferent – efferent ilişkilerden bahseden yayınlar az değildir. Örneğin motor ve asosiyatif STN ve GPe arasında resiprokal bağlantılar yanında asosiyatif GPe'den motor STN'ye giden ayrı bir yol olduğu gösterilmiştir (Joel ve Weiner 1996). Joel ve Weiner, aynı fonksiyonel birimlerin arasındaki ilişkinin yanında farklı birimler arasında da ilişki olması nedeniyle açık ve kapalı olmak üzere iki ayrı indirekt devre fikrini ortaya atmışlardır. Bu yapılar arasındaki bağlantılar karmaşıktır, basit anlatımı ile direkt – indirekt devrelerin ötesinde sözel akıcılık ya da diğer fonksiyonlarla ilgili değişiklikleri açıklayabilecek farklı alt devrelerin olması muhtemeldir. Tüm bu mekanizmalar ve karşılıklı bağlantılar içinde aydınlatılmayı bekleyen çok konu vardır. Parkinson hastalarına uygulanan STN DBS operasyonu, mekanizmaların anlaşılmasından sonra bilginin gelişim süreci sonunda ortaya çıkmış bir işlem değildir. Tüm bu yorumlar, STN DBS sonrası görülen aşikar motor düzelmeyi açıklayabilmek için yapılan retrospektif spekülasyonlardır.

Sözel akıcılıkta bozulmanın elektrot yerleşimi haricinde stimulasyon ile de ilişkili olduğunu bildiren yayın mevcuttur. Schröder ve meslektaşları (2003) sekiz hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, parkinson hastalarının stimulasyon açık durumda iken kapalı olduğu duruma göre daha az kelime söylediklerini bildirmişler, ayrıca PET çalışması ile de stimulasyon esnasında sol inferior temporal girus, sol inferior frontal korteks ve sağ orbitofrontal korteksde kan akımı azalması tespit etmişlerdir. Bu sonuç, STN DBS ile sol frontotemporal devredeki aktivite azalması konusunda birçok çalışma ile uyumlu olmakla beraber, sağdaki aktivite azalması şaşırtıcıdır ve açıklanması güçtür. Yazarlar bu durumun hastalara tekrardan kaçınılması için verilen komut nedeniyle olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışma haricinde literatürün geneli, stimulatörün açık ya da kapalı olmasının sözel akıcılık üzerinde farklı bir etki yaratmadığı görüşündedir (Jahanshahi ve ark. 2000, Pillon ve ark. 2000, Morrison ve ark. 2004, Witt ve ark. 2004).

Bizim çalışmamızda elde edilen veriler de genel olarak bu bildirilerle uyumludur. Hastalara yerleştirilen elektrot sonrası sözel akıcılıkta bozulma olması ve bu bozulmanın stimulasyon ile de devam etmesi, elektrotun yaptığı ablatif etki ile stimulasyon etkisinin benzer olduğunu düşündürür. Bu sonuç ile uyumsuz olarak sadece Bickel ve arkadaşları (2010), subtalamiyotomi sonrası sözel akıcılığın değişmediğini bildirmiştir. Subtalamiyotomi ve sözel akıcılık ilişkili başka bir çalışma bildiğimiz kadarı ile yoktur. Stimulasyon ile çekirdek elektriksel olarak ablasyona uğratıldığından, subtalamiyotomi ile sözel akıcılıkta değişme olmaması şaşırtıcıdır.

Elektrotun açık veya kapalı olması durumları dışında, elektrot üzerindeki uyarım yerlerini değiştirerek düzenlenen başka bir çalışmada; Mikos ve arkadaşları (2011) elektrotun ventral stimulasyonu ile STN içindeki uyarılan doku miktarı arttıkça, kapalı duruma oranla fonemik akıcılıkta kötüleşme bildirmişlerdir. Bu sonuç STN'nin ventromediyalinin asosiyatif devreler ile ilişkili olduğu bilgisi ile uyumludur. Çalışmada semantik/kategorik akıcılıkta ise fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, semantik akıcılığın daha temporal özellikli bir işlev olduğu, fonemik akıcılığın ise frontal bağlantıları yoğun olan STN ile daha ilişkili olduğu yorumunu yapmışlardır.

Subtalamik çekirdek içindeki farklı fonksiyonel birimlerin farklı titreşim frekansları olduğu da bilinmektedir (Marceglia ve ark. 2011). Motor işlevler daha yüksek frekanslarda temsil olurken, kognitif ve limbik işlevler daha düşük frekanslarda temsil edilmektedir. DBS ile STN, çok daha yüksek olmakla birlikte belli bir frekans aralığında uyarılmaktadır. Elektrot yerleşimine bağlı bozulmaya ek olarak sözel akıcılıktaki kötüleşmenin daha yüksek frekanslardaki stimülasyon ile artıp artmayacağı tartışılabilir. Frekanstaki değişimler ile sözel akıcılıktaki farklılıklar sadece bir çalışmada gösterilmiştir. Wojtecki ve arkadaşları (2006) yüksek frekanslı stimülasyona (130 Hz.) oranla, düşük frekanslı stimülasyon ile (10 Hz.) motor kötüleşme yanında sözel akıcılıkta daha iyi skorlar elde etmişlerdir. STN'nin yüksek frekanslı stimülasyonu talamokortikal devreleri etkileyerek sol inferior frontal girus aktivitesini inhibe ediyor olabilir. İlginç şekilde bu çalışmada hastalar, düşük frekanslı uyarımda hiç uyarım olmamasına oranla sözel akıcılıkta daha iyi performans göstermişlerdir. Bu çalışmadaki veriler, subtalamik çekirdeğin farklı uyarılma frekanslarında farklı modülatör fonksiyonu olduğu fikrini desteklemektedir. Düşük frekansta, hiç uyarım olmamasına göre daha iyi performans elde edilmesi, elektrot lezyonu ile aktivitesi bozulan çekirdeğin doğal konumuna benzer bir frekansa getirilmesi ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda her iki elektrot açık, her iki elektrot kapalı, sağ açık ve sol açık olmak üzere dört ayrı şekilde yapılan stimülasyonun hem fonemik hem de kategorik akıcılığı değiştirmediği sonucuna ulaşılmıştır. Mevcut uyarım frekansları hasta için önceden belirlenmiş olan ve en iyi motor faydanın sağlandığı frekans olup her hastaya göre farklılıklar arz etmektedir. Bu stimülasyon frekansları, STN'nin kognitif işlev frekansının çok üzerindedir. Her iki elektrotun ya da soldaki elektrotun açık olduğu durum ile sağdaki elektrotun açık olduğu durum arasında fark olmaması soldaki STN ile sağdaki STN arasında sözel akıcılığa katkı bakımından bir fark olmamasından değil, kanımızca stimülasyonun elektrot yerleşiminin yarattığı etki üzerine fazladan bir etki yapmamasındandır. Sözel akıcılık ile sağ taraftaki STN'nin ilişkisi belirsizdir ve elde ettiğimiz sonuçlar ile yapılabilecek bir yorum yoktur.

Görsel – Uzaysal Oryantasyon

Çalışmamızda görsel – uzaysal oryantasyonu değerlendirmek için kullanılan Benton'un Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nde her dört stimulatör durumuna göre hastaların performanslarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Farklı lokalizasyonlardaki lezyonlarda da bozulma bildirilmişse de bu fonksiyonun sağ paryetal korteks ile ilişkisi kesin olarak ortaya konmuştur. ÇYBT'nin nöroanatomik korelatlarını belirlemek için yapılan bir çalışmada kötü performans, sağ posterior paryetal ve sağ oksipitoparyetal bölgedeki hasarla ilişkilendirilmiştir (Tranel ve ark. 2009).

Elde ettiğimiz verilere göre sağ taraftaki subtalamik çekirdeğin stimülasyonu bu performans üzerinde herhangi bir değişiklik yapmamıştır. Bu sonuçlar diğer fonksiyonlara göre az sayıda çalışılmış olmasına rağmen literatürdeki çalışmalar ile uyumludur. Görsel – uzaysal oryantasyonda ameliyat öncesi ve sonrasını da karşılaştıran Morrison ve arkadaşları sözel akıcılığın aksine stimülasyondan bağımsız elektrot implantasyonunda da herhangi bir olumsuz etki bildirmemişlerdir.

Yapılan birçok pre-postoperatif kognisyon çalışması içinde görsel – uzaysal oryantasyonun, preoperatif döneme göre postoperatif dönemde bozulduğunu gösteren sadece bir çalışma vardır (Alegret ve ark. 2001). Bu çalışmada Alegret ve arkadaşları 15 hasta üzerinde ÇYBT kullanmış ve ameliyat sonrası dönemde bozulmaya işaret eden bu neticenin doğrulanması gerektiğini belirtmişlerdir. İleri çalışmalarda bu sonuç doğrulanmamıştır.

Değişik elektrotları açıp kapatarak uzaysal yönelimi ölçen ise bir adet çalışma vardır (Witt ve ark. 2006). Subkortikal infarktları olan hastalarda da görsel – uzaysal yönelimde bozulma olduğu fikrinden yola çıkan Witt ve arkadaşları, STN DBS sonrası stimülasyon durumuna göre tasarlanmış çalışmalarında sol taraftaki elektrot açık iken aynı tarafa olan yönelimde bozulma tespit etmişlerdir. Elde edilen sonuç, fark büyük olmasa da istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuç ile STN'nin görsel – uzaysal oryantasyon ilişkili devrelerde rol aldığı yorumunu yapmışlardır.

Aslında subkortikal yapıların uzaysal yönelim ile ilişkili olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Talamik veya striatal lezyonların ihmale neden olduğu bildirilmiştir (Healton ve ark. 1982, Rafal ve Posner 1987). Ancak insanlarda izole subtalamik çekirdek lezyonu ile ihmal bildiren bir çalışma bildiğimiz kadarı ile yoktur. Henderson ve arkadaşları (1999) tarafından parkinsonlu olmayan ratlarda yapılan bir subtalamik çekirdek lezyon çalışmasında, karşı taraftaki uyarana ihmal rapor edilmiştir. Grabli ve arkadaşlarının (2004) yaptığı bir başka çalışmada ise GPe'lerine bikukulin enjekte edilmiş maymunlarda insanlardaki lezyon – yönelim ilişkisinin aksine karşı tarafa olan yönelimde artış tespit edilmiştir. Witt ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada sol taraftaki stimülasyon ile sola olan yönelimin bozulmasını sol anterior singulat korteks üzerinden non-dominant hemisfere olan bağlantılar ile açıklamaya çalışmışlardır. Kanımızca bu yorum yeterli açıklama sağlamamaktadır ve bu hususta daha kapsamlı görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sorduğumuz soru gruplarının içinde zor ve çok zor soruların olması ile görsel – uzaysal oryantasyonunun yanı sıra frontal bir işlev olan yürütücü işlevlerin de işin içine katıldığını söyleyebiliriz. Daha önce yapılan görüntüleme çalışmalarında da ÇYBT içindeki zor sorularda paryetal ve oksipital aktivitenin yanı sıra dorsolateral prefrontal kortekste de aktivite saptanmıştır (Kesler ve ark. 2004). STN'nin kognisyon ile ilişkisinin frontal ilişkili olduğu düşünülürse, ÇYBT'nin bilhassa zor sorularında bir fark olması beklenebilir. Çalışmamızda ÇYBT'deki soru zorluğu dağılımı eşitlenmiş olsa da zor sorulardan oluşan ayrı bir soru grubu kullanılmamıştır.

Subtalamik çekirdeğin yoğun motor, limbik ve asosiyatif bağlantıları vardır. Eğer bu çekirdeğin non – dominant paryetal lob ile bir ilişkisi olacaksa bu, asosiyatif alt birimi ile ilişkili olsa gerektir. Her ne kadar bu asosiyatif bağlantılar içinde tüm korteksten sinyaller alan talamus ile çeşitli bağlantılar olsa da subtalamik çekirdek için daha çok frontal korteks ilişkili asosiyasyondan söz edilebilir. Bu hodolojik bilgi, STN ilişkili hastalıklar ve stimülasyonun klinik sonuçları ile de uyumludur. Yönelim ile ilişkili çalışmalarda sağ paryetal lobun motor korteks, frontal bakış merkezi, singulat girus ve sensoriyal alanlar ile bağlantısı gösterilmişse

de STN üzerinde fikir birliğine varılmış bir görüş yoktur. Bu çalışmanın yazarlarının STN ile paryetal lob arasında olası bir bağlantıdan haberleri yoktur.

Çalışmamızın, elde ettiği neticeler üzerinde etkili olabilecek bazı zayıf yönleri mevcuttur. Hastaların ameliyat öncesi değerlendirmeleri yapılmadığından elektrot lezyonu etkisi değerlendirilmemiştir. Mevcut çalışma ile bahsedilen kognitif fonksiyonların sadece stimülasyon ve stimülasyon tarafı ile olan ilişkileri araştırılmıştır. Buna ek olarak hastaların kognitif durumlarını tespit etmek için uyguladığımız testlerin ilgili anatomik bölgenin aktivitesini ne kadar ölçtüğü tartışılabilir. Biz hastalarımıza uyguladığımız fonemik ve semantik sözel akıcılık testlerinde elektrot stimülasyon desenine göre bir fark tespit etmedik. Uyguladığımız yöntem, literatürde sözel akıcılığı değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden farklı değildir. Ancak verilen görev karmaşılaştıkça, performansın kötüleşeceği ve eğer stimülasyon parametreleri arasında bir fark var ise bu farkın belirginleşeceği düşünülebilir. Nitekim Alberts ve arkadaşları da (2008) yaptıkları çalışmada hastalara “*dual-task*” yöntemi ile hem motor hem de kognitif görevi aynı anda vermişler, görev karmaşılaştıkça bilateral stimülasyonda unilateral stimülasyona oranla kötüleşme bildirmişlerdir. Değişik zorluklarda görevleri kullanmak, günlük hattaki performansı daha iyi yansıtacağı gibi, aktivitenin anatomik lokalizasyonu hakkında daha iyi fikir verebilir. Görsel – uzaysal oryantasyonu ölçmek için kullanılan ÇYBT testi, non – dominant paryetal lob ilişkili testler içinde öne çıkan testlerden biridir. Çalışmamızda bu testin içinden dörder soru seçilmiştir. Her dört grupta birbirine eş zorluk derecelerinde olan dört soru kullanılmıştır. Sorular, eğitim düzeylerine göre önceden belirlenmiş olduğundan soru grupları arasında zorluk farkı olmadığını daha rahatlıkla söyleyebiliriz. Ancak sorulan soru sayısı, konu edilen fonksiyonun stimülasyon paternine göre değişip değişmediğini belirlemek için yeterli olmayabilir.

Çalışmamız, sözel akıcılık ve stimulatör durumunu araştıran çalışmalar içinde en fazla hasta sayısı olan çalışmadır. Ancak diğer çalışmalarda kullanılan dinamik görüntüleme yöntemi kullanılmamıştır. Sonuçlar, bildirilerle genel olarak uyumludur. Yapılan çalışmalarda STN DBS ile sözel akıcılıkta kötüleşme onlarca çalışma ile gösterilmiş olduğundan, elektrotların stimülasyon desenleri üzerine

yapılan çalışmalara geçilmiştir. Sebebi bilinemese de elektrotları açıp kapatarak yapılan çalışmalarda benzer sonuçların bildirilmesi, bu konuda da fikir birliği oluşturmaktadır. Görsel – uzaysal oryantasyon konusu nispeten daha az çalışılmıştır ve bu konuda bilgilerimiz azdır. YBT ile STN’nin frontal ilişkisini netleştirmek için bizim yaptığımız gibi içinde kolay ve zor sorulardan oluşan farklı sorular olan, ancak daha fazla soru sayısı olan ve görüntülemenin de yapılabil-diği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Bilateral STN DBS ameliyatı olmuş Parkinson hastalarının fonemik akıcılıkları her iki elektrot açıkken, her iki elektrot kapalı iken, sadece sağ elektrot açıkken ve sadece sol elektrot açıkken değerlendirilmiş ve elektrot stimulasyon durumuna göre ortalama kelime sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Bilateral STN DBS ameliyatı olmuş Parkinson hastalarının semantik akıcılıkları her iki elektrot açıkken, her iki elektrot kapalı iken, sadece sağ elektrot açıkken ve sadece sol elektrot açıkken değerlendirilmiş ve elektrot stimulasyon durumuna göre ortalama kelime sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
3. Bilateral STN DBS ameliyatı olmuş Parkinson hastalarının görsel – uzaysal oryantasyon performansları Benton’un Çizgi Yönünü Belirleme Testi ile her iki elektrot açıkken, her iki elektrot kapalı iken, sadece sağ elektrot açıkken ve sadece sol elektrot açıkken değerlendirilmiş ve elektrot stimulasyon durumuna göre performansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

ÖZET

Amaç: Bilateral subtalamik çekirdek üzerine uygulanan derin beyin stimulasyonu ameliyatı olmuş Parkinson hastalarında sözel akıcılık ve görsel – uzaysal oryantasyon bilişsel fonksiyonlarının, elektrot stimulasyon şekillerine göre nasıl değiştiğini ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve yöntem: Bilateral STN DBS ameliyatı olmuş, demans, depresyon ve anksiyete bozukluğu ekarte edilmiş Parkinson hastalarına ilaç “on” döneminde iken; her iki elektrot açık, her iki elektrot kapalı, sağ açık ve sol açık olmak üzere dört ayrı durumda sözel akıcılık ve görsel – uzaysal oryantasyon testi uygulanmıştır. Elde edilen veriler bu dört değişkene göre istatistiki olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalara uygulanan MMDD ve HADÖ sonucunda altı hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Geriye kalan 29 hastanın serebral dominansları sol taraf bulunmuştur. Uygulanan fonemik ve semantik sözel akıcılık testleri ortalama puanlarında elektrot stimulasyon paternlerine göre anlamlı fark saptanmamıştır. Görsel – uzaysal oryantasyonu belirlemek için uygulanan ÇYBT’de yapılan hata sayıları arasında, stimulasyon paternlerine göre anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç; Subtalamik çekirdeklere yerleştirilmiş olan elektrotların açık ya da kapalı olmasının, dominant frontotemporal korteks ile ilgili bir fonksiyon olan sözel akıcılık ve non-dominant paryetal korteks ile ilgili bir fonksiyon olan görsel – uzaysal oryantasyon üzerine bir etkisi yoktur.

Anahtar kelimeler: STN DBS, sözel akıcılık, görsel – uzaysal oryantasyon

SUMMARY

Objective: To assess the effects of stimulation changes on verbal fluency and visuospatial orientation in patients that have undergone bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease.

Material and Method: Twenty – nine patients were tested in four different conditions as both electrodes open, both closed, right open and left open for their verbal fluency and visuospatial orientation in their drug “on” period, after their depression, anxiety and dementia were ruled out. Results are statistically compared in three different education levels.

Results: All patients' dominant hemisphere were found left in their cerebral dominance test. In four different conditions designed as “both electrodes open”, “both are closed”, “only right open” and “left open”, the mean scores in letter fluency test are 9.5, 9.6, 9.6 and 9.6 respectively. In semantic fluency, 15.1, 15, 13.3, 14.2 scores are found in these four conditions. The mean score of wrong answers in four conditions they gave in four questions for testing visuospatial orientation were 1.8, 1.9, 2 and 1.8 respectively. The results were compared in Friedman test and found insignificant statistically.

Conclusion: We have found no difference in scores of letter and semantic fluency and visuospatial orientation test in four different conditions of stimulation.

Keywords: STN DBS, verbal fluency, spatial orientation

KAYNAKLAR

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):730-6.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2004;61:1906-1911.

Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2005;20:1255-1263.

Alberts JL, Voelcker-Rehage C, Hallahan K, Vitek M, Bamzai R, Vitek JL. Bilateral subthalamic stimulation impairs cognitive-motor performance in Parkinson's disease patients. *Brain*. 2008 Dec;131(Pt 12):3348-60.

Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumià J, Tolosa E. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2001 Aug;58(8):1223-7.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Reviews of Neuroscience*. 1986;9:357-81.

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*. 1990;85:119-46.

Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*. 1990 Jul;13(7):266-71.

Araujo NB, Barca ML, Engedal K, Coutinho ES, Deslandes AC, Laks J. Verbal fluency in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and major depression. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):623-7.

Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, Arnulf I, Benabid AL, Agid Y, Pollak P. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Annals of Neurology*. 1999 Aug;46(2):217-23.

Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*. 2006 Mar 1;26(9):2424-33.

Asanuma K, Tang C, Ma Y, Dhawan V, Mattis P, Edwards C, Kaplitt MG, Feigin A, Eidelberg D. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2006 Oct;129(Pt 10):2667-78.

Athey RJ, Porter RW, Walker RW. Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age and Ageing* 2005;34:268-273.

Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007 May 15;22(7):974-81

Aydemir Ö. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1997;8(4):280-287

Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of Neurology* 1978;35:364–367.

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

Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990 Sep 21;249(4975):1436-8.

Bickel S, Alvarez L, Macias R, Pavon N, Leon M, Fernandez C, Houghton DJ, Salazar S, Rodríguez-Oroz MC, Juncos J, Guridi J, Delong M, Obeso JA, Litvan I. Cognitive and neuropsychiatric effects of subthalamotomy for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2010 Sep;16(8):535-9.

Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 2000 Sep;62(1):63-88.

Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1214-20.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.

Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery*. 1999 Dec;45(6):1375-82.

Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2006;77:585-589.

Castelli L, Perozzo P, Zibetti M et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *European Neurology*. 2006;55(3):136-44

Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, Caglio M, Rizzi L, Ducati A, Bergamasco B, Lopiano LApathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. *Journal of Neurology*. 2007 Sep;254(9):1238-43.

Caviness JN, Aarsland D. Developing predictive biomarkers for dementia of Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011 Dec;11(12):1661-3.

Chapman LJ, Chapman JP. The measurement of handedness. *Brain and Cognition*. 1987 Apr;6(2):175-83.

Cilia R, Siri C, Marotta G, De Gaspari D, Landi A, Mariani CB, Benti R, Isaia IU, Vergani F, Pezzoli G, Antonini A. Brain Networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECD-SPECT study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007 Jul;13(5):290-4.

Contarino MF, Daniele A, Sibilia AH, Romito LM, Bentivoglio AR, 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 JA, Sagar HJ, Sullivan EV. Short-term memory and temporal ordering in early Parkinson's disease: effects of disease chronicity and medication. *Neuropsychologia*. 1993 Sep;31(9):933-49.

Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arévalo A, Cappa SF, Padovani A. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*. 2007 Jun;14(6):632-7.

Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 1988;1:24-36.

Damasio AR, Damasio H, Chui HC. Neglect following damage to frontal lobe or basal ganglia. *Neuropsychologia*. 1980;18(2):123-32.

Daniele A, Albanese A, Contarino MF et al. 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 JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006 Jul;108(5):461-4

De Gaspari D, Siri C, Di Gioia M et al. Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2006 Jun;12(5):289-95

de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Archives of Neurology*. 2005;62:1265-1269

de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006 Jun;5(6):525-35.

DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *Journal of Neurophysiology*. 1985 Feb;53(2):530-43.

DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*. 1990 Jul;13(7):281-5

Demakis GJ, Mercury MG, Sweet JJ, Rezak M, Eller T, Vergenz S. Qualitative analysis of verbal fluency before and after unilateral pallidotomy. *Clinical Neuropsychology*. 2003 Aug;17(3):322-30.

Duvasion RC. History of Parkinsonism. *Pharmacology and Therapeutics*; 32:1-17. 1937

Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *European Journal of Neurology*. 2009 Dec;16(12):1278-84.

Emre M., D. Aarsland, R. Brown et al., "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease," *Movement Disorders*, 2007.vol. 22, no. 12, pp. 1689–1707,

Emre M. (2010) *Parkinson Hastalığı* Güneş Tıp Kitapevi Yayınları: Ankara

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

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

Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;991:1–14.

Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2008;23 Suppl 3:S497-508.

Fedele E, Mazzone P, Stefani A, Bassi A, Ansaldi MA, Raiteri M, Altibrandi MG, Pierantozzi M, Giacomini P, Bernardi G, Stanzione P. Microdialysis in Parkinsonian patient basal ganglia: acute apomorphine-induced clinical and electrophysiological effects not paralleled by changes in the release of neuroactive amino acids. *Experimental Neurology*. 2001 Feb;167(2):356-65.

Ferraye MU, Debû B, Fraix Vet al. 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 WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Experimental Brain Research*. 2004 Jun;156(3):274-81.

Folstein MF, Folstein S, Mc Hugh PR. "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12:189-198

Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127:550-560.

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

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

Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Network*. 2006 Oct;19(8):1120-36.

Frith CD, Friston K, Liddle PF, Frackowiak LS. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991;29:1137–48.

Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology and Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jun;75(6):834-9.

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.

Gan J, Xie-Brustolin J, Mertens P et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: three years follow-up. *Journal of Neurology*. 2007 Jan;254(1):99-106

García Ruiz PJ. Prehistory of Parkinson's disease. *Neurologia*. 2004 Dec;19(10):735-7.

Gourovitch ML, Kirkby BS, Goldberg TE, Weinberger DR, Gold JM, Esposito G, van Horn JD, Berman KF. A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*. 2000;14: 353–60.

Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Féger J, François C, Tremblay L. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*. 2004 Sep;127(Pt 9):2039-54..

Granziera C, Pollo C, Russmann H, Staedler C, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Sub-acute delayed failure of subthalamic DBS in Parkinson's disease: the role of micro-lesion effect. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2008;14(2):109-13.

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

Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:273-281.

Halpern CH, Rick JH, Danish SF, Grossman M, Baltuch GH. 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.

Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *Journal of Neuroscience*. 2003 Mar 1;23(5):1916-23

Heaton EB, Navarro C, Bressman S, Brust JC. Subcortical neglect. *Neurology*. 1982 Jul;32(7):776-8.

Heilman KM, Valenstein E. Frontal lobe neglect in man. *Neurology*. 1972; 22:660-664

Henderson JM, Annett LE, Ryan LJ, Chiang W, Hidaka S, Torres EM, Dunnett SB. Subthalamic nucleus lesions induce deficits as well as benefits in the hemiparkinsonian rat. *European Journal of Neuroscience*. 1999 Aug;11(8):2749-57.

Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, Weinert D, Pfister G, Müller D, Mehdorn HM, 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.

Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, Sigvardt KA. Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2005;27:516-528.

Hilker R, Portman AT, Voges J et al. 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

Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, Beauchamp NJ, Gailloud P, Murphy K, Cooper O, Metter EJ. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain*. 2002 May;125(Pt 5):1094-104.

Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders*. 2004;19:1043-1049.

Hughes et al. *Neurology*. 2001 Nov;57(10 Suppl 3):S34-8

Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Lozano AM. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 1998 Oct;44(4):622-8.

Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Tolosa E. Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011 Nov 15;310(1-2):70-4.

Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Benabid AL, Pollak P, Limousin-Dowsey P. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*. 2000 Jun;123 (Pt 6):1142-54.

Joel D, Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research, Brain Research Reviews*. 1997 Feb;23(1-2):62-78.

Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009 Feb;15(2):88-93.

Junqué C, Alegret M, Nobbe FA, Valldeoriola F, Pueyo R, Vendrell P, Tolosa E, Rumià J, Mercader JM. Cognitive and behavioral changes after unilateral posteroventral pallidotomy: relationship with lesional data from MRI. *Movement Disorders*. 1999 Sep;14(5):780-9.

Karakaş S, Eski R, Başar E (1996) Türk Kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT bataryası. 32. *Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı*. İstanbul, Ufuk Matbaası.

Karnath HO, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. *Brain*. 2002 Feb;125(Pt 2):350-60.

Kesler SR, Haberecht MF, Menon V, Warsofsky IS, Dyer-Friedman J, Neely EK, Reiss AL. Functional neuroanatomy of spatial orientation processing in Turner syndrome. *Cerebral Cortex*. 2004;14:174-180.

Lacritz LH, Cullum CM, Frol AB, Dewey RB Jr, Giller CA. Neuropsychological outcome following unilateral stereotactic pallidotomy in intractable Parkinson's disease. *Brain and Cognition*. 2000 Apr;42(3):364-78.

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

Langston JW, Forno LS, Rebert CS, 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 Feb 6;292(2):390-4.

Lévesque JC, Parent A. GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Movement Disorders*. 2005 May;20(5):574-84.

Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*. 2005;96:84-94.

Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *Journal of Neuroscience*. 2003 Jul 16;23(15):6351-6.

Liang GS, Chou KL, Baltuch GH et al. 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

Lueken U, Schwarz M, Hertel F, Schweiger E, Wittling W. Impaired performance on the Wisconsin Card Sorting Test under left- when compared to right-sided deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2008 Dec;255(12):1940-8.

Magariños-Ascone CM, 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.

Marceglia S, Fumagalli M, Priori A. What neurophysiological recordings tell us about cognitive and behavioral functions of the human subthalamic nucleus. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011 Jan;11(1):139-49.

Mallet N, Ballion B, Le Moine C, Gonon F. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *Journal of Neuroscience*. 2006 Apr 5;26(14):3875-84.

Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):188-94.

Mikos A, Bowers D, Noecker AM, McIntyre CC, Won M, Chaturvedi A, Foote KD, Okun MS. Patient-specific analysis of the relationship between the volume of tissue activated during DBS and verbal fluency. *Neuroimage*. 2011 Jan;54 Suppl 1:S238-46.

Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, Robertson RG, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience*. 1989;32(1):213-26.

Modolo J, Henry J, Beuter A. Dynamics of the subthalamo-pallidal complex in Parkinson's disease during deep brain stimulation. *Journal of Biological Physics*. 2008 Aug;34(3-4):251-66.

Monakow KH, 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 (2010). *Deep Brain Stimulation Programming: Principles and Practice*. Oxford University Press. New York

Montgomery EB Jr. Subthalamic nucleus neuronal firing rates in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012 Jan 20. doi: 10.1002/mds.24901.

Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):85-90.

Morrison CE, Borod JC, Brin MF, Raskin SA, Germano IM, Weisz DJ, Olanow CW. A program for neuropsychological investigation of deep brain stimulation (PNIDBS) in movement disorder patients: development, feasibility, and preliminary data. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*. 2000 Jul;13(3):204-19.

- Morrison CE, Borod JC, Perrine K, Beric A, Brin MF, Rezai A, Kelly P, Sterio D, Germano I, Weisz D, Olanow CW. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2004 Mar;19(2):165-81.
- Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004;63:2091-2096.
- Muslimović D, Post B, Speelman JD, De Haan RJ, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2009 May;15(3):426-37.
- Nalçacı E, Kalaycıoğlu C, Güneş E, Çiçek M. Reliability and validity of a handedness questionnaire. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002 Summer;13(2):99-106
- Nauta HJ, Cole M. Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat. *Journal of Comparative Neurology*. 1978 Jul 1;180(1):1-16
- Nobili F, Morbelli S, Arnaldi D, Ferrara M, Campus C, Brugnolo A, Mazzei D, Mehrdad N, Sambuceti G, Rodriguez G. Radionuclide brain imaging correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease (PD). *Journal of the Neurological Sciences*. 2011 Nov 15;310(1-2):31-5.
- Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, Rodríguez M, Olanow CW. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Annals of Neurology*. 2008 Dec;64 Suppl 2:S30-46.
- Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, Jacobson CE 4th, Wang X, Gordon CW Jr, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Ward H, Rodriguez RL, Foote KD. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Annals of Neurology*. 2009 May;65(5):586-95.

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, 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.

Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, et al. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. *Journal of Neurosurgery*. 2003 Jul;99(1):71-7

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Brain Research Reviews*. 1995 Jan;20(1):128-54.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *London Sherwood, Neely & Jones* 1817.

Parks RW, Loewenstein DA, Dodrill KL, Barker WW, Yoshii F, Chang JY, Emran A, Apicella A, Sheramata WA, Duara R. Cerebral metabolic effects of a verbal fluency test: a PET scan study. *Clinical Experimental Neuropsychology*. 1988 Oct;10(5):565-75.

Parrao T, Chana P, Venegas P, Behrens MI, Aylwin ML. Olfactory Deficits and Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Disorders*. 2012 Feb 16.

Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*. 2006 Jul;5(7):578-88.

Péran P, Rascol O, Démonet JF, Celsis P, Nespoulous JL, Dubois B, Cardebat D. Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003 Feb;18(2):150-6.

Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B et al. 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.

Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, Bonnet AM, Pollak P, Benabid AL, Agid Y. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000 Aug 8;55(3):411-8.

Portman AT, van Laar T, Staal MJ et al. 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

Pourfar M, Tang C, Lin T, Dhawan V, Kaplitt MG, Eidelberg D. Assessing the microlesion effect of subthalamic deep brain stimulation surgery with FDG PET. *Journal of Neurosurgery*. 2009 Jun;110(6):1278-82.

Rafal RD, Posner MI. Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 1987 Oct;84(20):7349-53.

Rafols, J. A. and Fox, C. A. (1976), The neurons in the primate subthalamic nucleus: A Golgi and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*. 168: 75–111.

Remple MS, Bradenham CH, Kao CC, Charles PD, Neimat JS, Konrad PE. Subthalamic nucleus neuronal firing rate increases with Parkinson's disease progression. *Movement Disorders*. 2011 Aug 1;26(9):1657-62.

Rodríguez-Ferreiro J, Menéndez M, Ribacoba R, Cuetos F. Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia*. 2009 Dec;47(14):3271-4.

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

Rothlind JC, Cockshott RW, Starr PA, et al. Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2007 Jan;13(1):68-79.

Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL, Brodie JD. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1998 Apr;64(4):492-8.

Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, Haslinger B, Tronnier VM, Krause M, Pfister R, Boecker H, Ceballos-Baumann AO. Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study. *Annals of Neurology*. 2003 Oct;54(4):445-50.

Schuurman PR, Bruins J, Merkus MP, Bosch DA, Speelman JD. A comparison of neuropsychological effects of thalamotomy and thalamic stimulation. *Neurology*. 2002 Oct. 22; 59(8): 1232-9.

Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML et al. 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

Signorini M, Volpato C. Action fluency in Parkinson's disease: a follow-up study. *Movement Disorders*. 2006 Apr;21(4):467-72.

Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1830-6.

Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, et al. Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1996;61:381-387.

Stefani A, Fedele E, Galati S, Raiteri M, Pepicelli O, Brusa L, Pierantozzi M, Peppe A, Pisani A, Gattoni G, Hainsworth AH, Bernardi G, Stanzione P, Mazzone P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease patients: biochemical evidence. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*. 2006;(70):401-8.

Stefani A, Peppe A, Pierantozzi M, Galati S, Moschella V, Stanzione P, Mazzone P. Multi-target strategy for Parkinsonian patients: the role of deep brain stimulation in the centromedian-parafascicularis complex. *Brain Research Bulletin*. 2009 Feb 16;78(2-3):113-8.

Stefani A, Fedele E, Pierantozzi M, Galati S, Marzetti F, Peppe A, Pastore FS, 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 HA, Wu SS, Foote KD, Hass CJ, Fernandez HH, Malaty IA, Rodriguez RL, Dai Y, Zeilman PR, Jacobson CE, Okun MS. 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.

Taner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 1997;137-152.

Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology*. 2005 Aug;76(6):393-413.

Theodosopoulos PV, Marks WJ Jr, Christine C, Starr PA. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003 Jul;18(7):791-8.

Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's Disease in Eskisehir, Turkey. *European Journal of Neurology*. 1995; 2(1):44-45.

Tranel D, Vianna E, Manzel K, Damasio H, Grabowski T. Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2009 Feb;31(2):219-33.

Tröster AI, Woods SP, Fields JA, Hanisch C, Beatty WW. Declines in switching underlie verbal fluency changes after unilateral pallidal surgery in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*. 2002 Nov;50(2):207-17.

Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Sparks J, Rodnitzky RL, Dawson JD. Impaired visual search in drivers with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2006 Oct;60(4):407-13.

Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*. 2003 Jun 1;157(11):1015-22.

Vallar G, Perani D, Cappa SF, Messa C, Lenzi GL, Fazio F. Recovery from aphasia and neglect after subcortical stroke: neuropsychological and cerebral perfusion study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1988 Oct;51(10):1269-76.

Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk T et al. 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 FJ, Villemure JG, Temperli P et al. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):396-401.

Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2004 May;61(5):697-700.

Witt K, Kopper F, Deuschl G, Krack P. Subthalamic nucleus influences spatial orientation in extra-personal space. *Movement Disorders*. 2006 Mar;21(3):354-61.

Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, Südmeyer M, Maarouf M, Treuer H, Gross J, Lehrke R, Koulousakis A, Voges J, Sturm V, Schnitzler A. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Archives of Neurology*. 2006 Sep;63(9):1273-6.

Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait and Posture*. 2002 Aug;16(1):1-14.

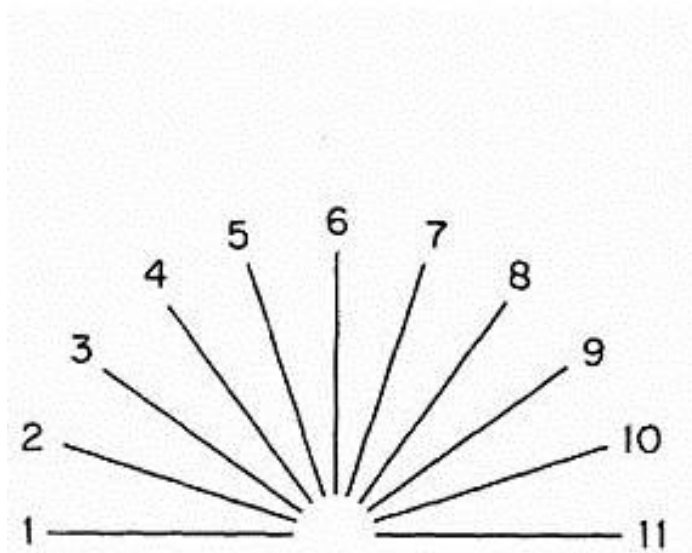
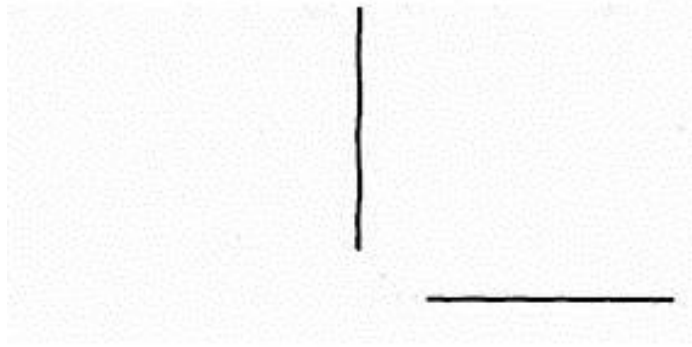
Yurgelun-Todd DA, Waternaux CM, Cohen BM, Gruber SA, English CD, Renshaw PF. Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *American Journal of Psychiatry*. 1996 Feb;153(2):200-5.

Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Kirsch-Darrow L, Bowers D. Cognitive declines one year after unilateral deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease: a controlled study using reliable change. *Clinical Neuropsychology*. 2009 Apr;23(3):385-405.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983 Jun;67(6):361-70.

EKLER

EK-1: Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testindeki alıştırma sorularından biri. Hastadan istenen, üst taraftaki çizgilerin aşağıdaki referans çizgilerden hangilerine uyduğunu göstermesidir.



EK -2: Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testindeki orta zorluktaki sorularından biri

