

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KLORPROMAZİN VE PENTOBARBİTON KOMBİNASYONU İLE
RATLARDA OLUŞTURULAN TREMORLARA, STEREOTAKSİK METOD İLE
UYGULANAN ÇEŞİTLİ MADDELERİN ETKİLERİ**

Dr. A. Akçahan GEPDİREMEN

Uzmanlık Tezi

Erzurum-1993

**Bu tezin hazırlanması uğruna
hayatlarından olan yaklaşık 150
albino sıçanın aziz hatırasına...**



TEŐEKKÜR

Bu çalıőmamın gerçekleőtirilmesinde, hem araç ve gereç, hem de engin nörofarmakoloji bilgisinden faydalanmam konusunda hiçbir kısıtlama getirmemiş olan değerli meslektaőım, Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Farmakoloji Anabilimdalı Yardımcı Doentlerinden sayın Eyüp Sabri Akarsu baőtta olmak üzere, aynı Anabilim Dalı'nın tüm öğretim görevlileri ve personeline sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Yine bu tezin yazımı ve baskıya hazırlanmasında ve diğer tüm teknik alanlarda çok değerli yardımlarını gördüğüm sayın hocam, Doçent Doktor Nur Banoğlu'na ve kürsümüzün diğer değerli öğretim elemanları ile tüm emeği geçenlere teőekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Daha önceki çalışmalarımızda, kobayda ve sol pençe tercihli kedilerde tanımlanan 3,5 mg/kg klorpromazin ve 20 mg/kg pentobarbiton'un intraperitoneal enjeksiyonları ile indüklenmiş tremorlar, bu çalışmada ratlarda da aynı prosedür ile oluşturuldu. Daha sonra GABA'erjik Diazepam 2 mikrogram/mikrolitre, Dopaminerjik Amantadin 10 mikrogram/ mikrolitre ve Antikolinerjik Atropin 20 mikrogram/ mikrolitre dozlarında Caudate Putamen, Globus Pallidus ve Lateral Posterior Thalamik Nükleusa stereotaksik metod ile enjekte edildi. Buradaki amaç; Cortiko- striato-pallido- thalamo- cortical feed back halkasındaki muhtemel hasarı ortaya koyarak, bu tremorların kaynağını anatomik ve biokimyasal olarak açıklayabilmektir.

Dokuz ayrı grup içerisinde sadece globus pallidus'a Diazepam enjekte edilen gruptaki deney hayvanlarının tremor amplitüdlerinin ortalamaları, eşleme testi ile kontrol ölçümlerindekilerden anlamlı derecede farklı bulundu. 1. Dakika için; $p < 0,0005$, 10. dakika için; $p < 0,0005$, 20. dakika için; $p < 0,005$ ve 30. dakika için $p < 0,05$ bulundu. Diğer taraftan tremor frekanslarının kontrol değerleri ile karşılaştırılmalarında hiçbir grupta anlamlı değişiklik saptanamadı.

Bu çalışmanın ve daha önceki çalışmaların ışığında; klorpromazin ve pentobarbiton ile indüklenmiş tremor modelinin, basal ganglionların fizyolojik mekanizmalarını hasara uğratarak ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Özellikle bu çalışmada elde edilen verilere ve basal ganglionların anatomi ve fizyolojileri hakkındaki klasik bilgilere dayanarak, bu tremorların muhtemel kaynaklarını; subthalamik nükleus, dorsal rafe nükleus ve pedunkulopontin nükleustan biri veya birkaçı olarak söylemek mümkün olmuştur.

SUMMARY

We have described a new tremor model induced by 3,5 mg/kg chlorpromazine and 20 mg/kg pentobarbitone intraperitoneally in guinea pigs and left handed cats. In this study; we have produced similar tremors in rats by same dosages of chlorpromazine and pentobarbitone intraperitoneally. Than we examined the effects of GABA'ergic diazepam 2 microgram/ microlitres, dopaminergic amantadine 10 microgram/ microlitres and anticholinergic atropine 20 microgram/ microlitres in the caudate putamen, Globus pallidus and lateral posterior thalamic nucleus stereotaxically, so that show any beneficial effect in the Cortico- striato- pallido- thalamo- cortical feed back loop.

In 9 groups, we have had significant responces in globus pallidus- diazepam group only in the mean scores of amplitudes by paired test. In comparison with the control measurment, for 1. minute; $p < 0,0005$, for 10. minute; $p < 0,0005$, for 20. minute; $p < 0,005$ and for 30. minute $p < 0,05$ were found in globus pallidus- diazepam group. At the other hand, there wasn't any significant difference of frequency of the tremors in any of the groups we had studied.

Results of this study and former studies on the tremors induced by chlorpromazine and pentobarbitone, indicate a reversible impairment in the basal ganglia's physiologic mechanisms. As a result of all and in accordance of the knowledges on the basal ganglia's anatomy and physiology, we have to take in the consideration; the subthalamic nucleus, dorsal raphe nucleus and pedunculo pontine nucleus to be probable source of the tremors.

GİRİŞ VE AMAÇ

Chlorpromazine ve Pentobarbitone kombinasyonu ile oluşturulan yeni tremor modeli hem kobay (1,2), hem de kedilerde (3) tanımlanmıştır. Bildirilen dozlarda aynı ilaç kombinasyonlarını kullanarak benzer tremor modelini ratlarda oluşturduk. Bu çalışmamızda; ratlarda oluşturulan tremorlara, çeşitli basal ganglion çekirdeklerine stereotaksik yöntemle uygulanan antikolinergik, dopaminerjik ve GABA'erjik olduğu bilinen maddelerin etkilerini inceledik.

Chlorpromazine (3,5mg/kg) ve pentobarbitone (20mg/kg)'un kombinasyonu ile kobayda oluşturulan postural, intermitten tremorların spinalizasyon sonrasında tamamen ortadan kalkması, bu olayın supraspinal kaynaklı olduğuna yorumlanmış ve antikolinergik doğadaki biperidenin i.v. uygulanmasının tremor amplitüd ve frekansını azalttığı, dopaminerjik amantadinin ise çok daha etkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada GABA'erjik doğadaki baklofenin i.v. kullanımının bu tremorlara en etkin cevabı verdiği saptanmıştır (2). Normal şartlarda spontan olarak meydana gelen tremor patlamalarının sesli uyaranlarla da başlatılabildiği tespit edilmiş, biperiden kullanımını takiben verilen sesli uyaranlarla oluşturulan tremor patlamalarının başlangıcında, biperidene bağlı bir gecikme saptanmıştır. Diğer taraftan, bu tremorun oluşumunda klorpromazinin mutlaka gerekli olmadığı, tek başına düşük doz pentobarbitonun supine pozisyonundaki kobaylarda intermitten tremor patlamalarına yol açtığı anlaşılırken, klorpromazinin tek başına tremor oluşturma yeteneğinin olmadığı saptanmıştır (1). Aynı grup tarafından yürütülen bir diğer çalışmada klorpromazin ve pentobarbiton ile sol pençe tercihli kedilerde benzer tremorlar oluşturulmuştur. Ambidekster ve sağ pençe tercihli kedilerde ise aynı doz ilaç uygulamasının görünür bir tremorojenik etki yapmadığı bildirilmiştir. Bu tremorların frekansının 12/dk olduğu, dört ekstremitede birden izlendiği, özellikle de bu ekstremitelerin proksimal kas gruplarında daha belirgin görüldüğü belirtilmiştir. Sol pençe tercihli kedilerdeki bu tremorların şiddetlerinin, intravenöz olarak uygulanan liorsesal (GABA'erjik), atropin ve biperiden (antikolinergik) ile azaldığı saptanmıştır (3).

Aynı türden deney hayvanlarıyla yapılan bu çalışmalarda; klorpromazin ve pentobarbiton kombinasyonlarının veya en azından düşük doz pentobarbiton'un

kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikal feed back halkasında bir hasara sebep olarak, parkinson benzeri bu tremorlara yol açabilecekleri söylenmektedir.

1983 yılında ABD'de MPTP (1- Methyl- 4- Phenyl- 1,2,3,6- tetrahydro-pyridine) adlı maddenin parkinson benzeri semptomlara yol açtığı bulunmuştur (4,5,6). İlerletilen çalışmalar sonucunda MPTP'nin, monoamino oksidaz enzimi tarafından MPP⁺ adlı neurotoksine dönüştürülerek diskinezi, bradikinezi, anterofleksiyon postürü, musküler rijidite ve postural tremor gibi parkinsonien bulgulara sebep olduğu anlaşılmıştır. Ancak bu tablo sadece insan ve Afrika yeşil maymun türlerinde meydana gelmiştir (7). Bu türlerin postmortem patolojik incelemesinde; Substantia Nigra pars compacta'daki melatonin içeren liflerin kaybı, Striatum ve Substantia nigra'da dopamin eksikliği ve Locus Coeruleus ve Raphe'de nöron hasarına rastlanmıştır. Elektrofizyolojik çalışmalar ise, MPTP verilmiş hayvanlarda hem Globus Pallidus Internus, hem de Subthalamik nucleus'ta normalden farklı olarak tonik nöronal aktivite artışı saptanmıştır. Globus Pallidus Eksternusta ise aksine, bu tonik deşarjlarda anlamlı azalma olmuştur. Yine basal ganglion efferentlerinde artmış tonik deşarjlar izlenmiştir. MPTP ile parkinson yapılmış maymunlarda, Subthalamik nukleusun ibotenik asit ile lezyone edilmesinin kontrlateral tarafta akinezi, bradikinezi, tremor ve rijiditeyi dramatik bir biçimde ve irreversibl olarak geriye döndürdüğü bildirilmiştir (7).

Diğer taraftan MPTP'nin rodentlerdeki etkileri, primatlardakilerle karşılaştırıldığında bazı farklılıklara rastlanılmaktadır (8). Ratlarda MPTP, tek dozluk triptamin kullanımında ortaya çıkan semptomların aynısını göstermektedir. Bu semptomlar "Straub tail", geriye doğru karakteristik hareket ve immobilité olarak tanımlanabilir. Aynı bulgulara kobay ve farelerde de rastlamak mümkündür. MPTP'nin rodentlerde tremor yapıcı etkisine rastlanmamıştır. Gerek rodentlerde gerekse primatlarda bu maddenin, striatumda dopamin seviyesini düşürerek, bazı beyin çekirdeklerinde serotonin seviyesini arttırdığı bulunmuştur. Markey, basal ganglion çekirdeklerinin ve özellikle striatal neuronların, rodent ve primatlarda farklı rollere sahip olduklarını, bundan dolayı da bu özgün nörotoksinin, türlere göre farklı tablolarda karşımıza çıkabileceğini söylemiştir.

Şizofrenik hastalarda kullanılan dopamine reseptör blokleri ilaçların en sık görülen yan etkilerinden birinin akinezi, bradikinezi, rijidite ve tremor semptomlarıyla karşımıza çıkan Parkinsonien bir tablo olduğu bilinmektedir (9,10). Ayrıca haloperidolün, ön kolları ile bir güç transdüserine sürekli olarak basan ratlarda, atropin sulfat ile önlenebilen tremorlara yol açtığı bildirilmiştir (11).

Klorpromazin ve pentobarbiton kombinasyonu ile indüklenmiş postural tremorların, basal ganglionların fizyolojisinde oluşan bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (2). Tüm ekstremitelerde ani başlayan ekstensor kontraksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu, parkinsonien tremorlardan farklı bir izlem olsa da, basal ganglionların rodent ve primatlardaki rollerinin birbirinden çok farklı olması da gözönünde bulundurulmalıdır.

Daha önce kobayda oluşturulan intermittent tremorları, bu çalışmada kemiriciler grubunun bir diğer üyesi olan ratlarda oluşturmayı başardık. Basal ganglionların ana reseptif çekirdeği Caudate-Putamen, ana efferent çekirdeği Globus Pallidus ve kortekse iletildikleri ara istasyon olan Talamusun Lateral Posterior çekirdeği, bu çalışmadaki hedef koordinatlar olarak seçilmişlerdir. Çalışmanın amacı; ratlarda oluşturulan parkinsonien tremorların, basal ganglionlar içerisinde hangi anatomik birimde ve hangi nörotransmitterin eksikliği veya fazlalığında ortaya çıktığını, stereotaksik metod kullanarak saptamaktır. Dört bacaklı hayvanlarda bir tremor modeli oluşturulması, motor kontrolün fizyolojik, farmakolojik ve patolojik anlaşılmasında ve anlatılmasında araştırmacılara yeni sahalara açacaktır. Daha önceki çalışmalarımızda elde ettiğimiz bilgilere, bu çalışmada kullanılan stereotaksik metod yardımı ile yeni ve değişik katkılarda bulunduğumuza inanıyoruz.

Burada kullanılan "Diazepam" GABA agonisti olup, a ve b reseptör subtiplerini nonselektif olarak etkilemektedir. Atropin antikolinergik amaçla kullanılmış olup, GABA ve Asetilkolin bu sistemde birbirleri ile bir denge içerisinde buldukları sürece, hipo veya hiperkinetik bozukluklarla karşılaşmamaktadır. Kullanılan bu iki maddenin, klorpromazin ve pentobarbiton kombinasyonundaki tremorlarda kullanılma amacı, bu dengenin bir taraf lehine bozulmuş olabileceği tahmininden kaynaklanmaktadır. Diğer taraftan bu dengenin modülasyonunda en önemli görev, Substantia Nigra kaynaklı dopamine ait olmaktadır. Bu sebeple stereotaksik metodla verilen üçüncü madde olarak Dopamin seçilmiştir.

GENEL BİLGİLER:

Sir William Richard Gowers ve Sir Frederick Peterson, literatüre tremor ile ilgilenen ilk bilim adamları olarak geçmişlerdir. Gowers, 1886'da histerik, parkinsonien, hipertiroidili ve alkolik hastalarda tremorları tanımlamış ve bu tremorların ayırıcı özelliklerini yayınlamıştır (12). Diğer taraftan Peterson, sebebi farklı tremorların frekans ve amplitüd farklarını tanımlamayı başarmıştır (13). Günümüzde tremor için "eklem çevresindeki ritmik, osilatuar hareketler" tanımı kullanılmaktadır. Tremorlar aktivite ile olan ilişkisine bakılarak karakterize edilebilmektedir. Dinlenme esnasındaki tremor için en karakteristik örnek Parkinson tremoru iken (ki bu tremora rijidite ve istemli hareketlerde bozukluklar eşlik etmektedir), postural tremorların kardinal sebebi olarak benign esansiyel veya familyal tremor gösterilebilmektedir. Hareket ile ortaya çıkan intensiyonel tremor ise serebellum veya beyin sapı kaynaklı lezyonlar tarafından meydana getirilmektedir (74).

Daha önceden basal ganglionların motor integrasyona katılan önemli bir subkortikal kompleks olduğu bilinmekte idi. Ancak bu konuya artan ilgi, Parkinson hastalığının bu sistemle ilişkisinin anlaşıldığı zamanlara denk düşmektedir. Gerçekten fonksiyon bozukluğu hipokinetik düzensizliklerden (ör. Parkinson), hiperkinetik bozukluklara dek (ör. Huntington koresi, Hemiballismus), çok geniş bir spektruma sahip olan basal ganglionlar telencephalon, diencephalon ve orta beyin arasındaki ilişkiyi sağlayan bir grup subkortikal çekirdekten ibarettir (14). Klinik gözlemlerden anlaşılacağı üzere basal ganglionlar, hareketlerin kontrolü ile görevlidir. Parkinson, Huntington hastalığı ve hemiballismuslu hastaların postmortem incelemeleri sonucu, bu hastalarda üç tip motor bozuklukla karşılaşmaktadır;

A-Tremor ve diğer istemsiz hareketler,

B-Postür ve kas tonusundaki değişiklikler,

C-Paralizi görülmeksizin güçsüzlük ve hareket yavaşlaması.

Bunlardan sonra basal ganglionların, hareket kontrolünde görevli "ekstrapiramidal motor sistemin" major komponentini oluşturduğunu söyleyebiliriz. Ekstrapiramidal sistemin piramidal sistemden bağımsız, ama paralel olarak çalıştığı düşünülmektedir. Böylece iki ayrı motor sendrom karşımıza çıkmaktadır. Spastisite ve paralizi ile karakterize olan *piramidal yol sendromu* ve paralizi olmaksızın immobilitate, istemsiz hareketler ve kas rijiditesi ile karakterize edilebilen *ekstrapiramidal sendrom* (75). Ancak istemli hareketlere beynin diğer bölümlerinin katılıyor olması sonucu beyin sapı, kırmızı nükleus, ve serebellum hasarlarında da benzer hareket bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca piramidal ve ekstrapiramidal yolların, hareket kontrolünde yaygın işbirliği içerisinde oldukları bilinmektedir. Basal ganglionlar, hastalıklarının yaygınlığı sebebi ile nörolojik bilimler için çok önemlidir.

1980'li yıllarda basal ganglion ultrastrüktürel kemoanatomisinde çok önemli değişiklikler kaydedilmiştir. Basal ganglionların, motor sistemin diğer birçok anatomik biriminden farklı olarak spinal kord ile direkt afferent veya efferent bağlantısı bulunmamaktadır. En son şekliyle basal ganglionların anatomik birimlerini; genel reseptif alan olarak, Caudate putamen (Nucleus caudatus+Putamen veya Neostriatum olarak adlandırılabilir) ve genel efferent merkezi Pallidum olmak üzere iki ana birime ayırabiliriz. Basal ganglionlara dahil edilmesi mümkün olan birçok nükleus, işlevlerini bu iki anatomik birim üzerinden yürüterek bu sisteme indirekt olarak katılmaktadır. Bu sisteme katılan anatomik birimlerin özelliklerini incelersek:

Neostriatum: Burası basal ganglionların genel reseptif alanı olup, buradaki neuronlar üç ana tipe ayrılmaktadır (15);

- 1) Spiny
- 2) Aspiny
- 3) Large cell (Tanımlanamayan tip)

Bu hücrelerin her üçü de GABA immunoreaktant'dırlar. Ayrıca Substans-P ve Enkefalin immunoreaktantlığı da hücre tiplerinin tanınmasında yardımcı olmaktadır. En fazla oranda izlenen hücre; Spiny 1 tipidir. Bu hücre tipinin somasında, GABA ve Enkefalin kolokalizasyonu bilinmektedir (16). Ayrıca striatumdaki tüm Substans-P immunoreaktant neuronların Spiny 1 tipine uygun olduğu bulunmuştur (17). Spiny 1'ler neostriatumun fonksiyonel birimi olarak tanımlanırlar ve gerek striatum içi, gerekse diğer çekirdeklerden çok sayıda projeksiyonlar alırlar. Spiny 1'ler hem kendi aralarında, hem de Aspiny tipindeki hücrelerle kollateralizasyon yapmaktadırlar. Spiny

1'lerde bulunan Ca-binding proteinlerin, striatuma gelen kortikal orijinli "glutamaterjik" afferentlerin regülasyonunu sağladığı düşünülmektedir (18,19). Spiny 1'ler orta boyda (10-20 mikrometre) soması olan (20) , uzun aksonlu, organelden fakir ve küçük sitoplasmalı, merkezi yerleşimli ve çentiksiz nükleusu olan nöronal birimlerdir (19). 4-6 adet primer dendritleri bulunur. Bu hücelere gelen eksitatör doğadaki afferentlerin %45'inin dendritik gövde ile, %34'ünün dendritteki dikensi çıkıntılarla ve %20'sinin neural perikarya ile sinaps yaptığı bulunmuştur (17). Dopaminerjik afferentlerin ise %30'u Spiny 1'lerin gövdesinde, %70'i ise dikensi çıkıntılarının boyun kısmında sonlanırlar.

Spiny II'ler neostriatumun uzun aksonlu ve dikensi çıkıntıları, Spiny 1-lerden az olan ve orta-geniş boyutlardaki neuronal birimlerdir. Bu hüceler ince uzun ve/veya üçgeni morfolojidedirler. Aksonları çok dalıdır. Bunların Spiny 1'lerle çok yakın ilişkili oldukları saptanmıştır (21). Bunların nörokimyası çok açık olmamakla birlikte, bazı Substans-P (+) nöronların bu tipe ait olabilecekleri savunulmuştur. Çok fazla olmasa da, primat neostriatumunda GABA(+)'lik gösteren hücelere rastlanmıştır. Ratlarda ise, özellikle ventral striatumda olmak üzere, primatlardakine benzer şekilde GAD(+) hücelere rastlanmaktadır (22). Ayrıca ChAT(+)'liği gösteren hücrelerin varlığı çoğu araştırmacılar tarafından kabul edilmekte (23,24,25) ve tüm striatal nöronların %1'ini oluşturmakta olup diğer spiny'lerin aksine, afferentlerini thalamustan alırlar. Thalamustaki nöronların ibotenik asit ile yıkılmasının striatumda ChAT aktivitesini azaltması, bu konuda bir delil olarak kabul edilmektedir (26).

Aspiny 1'ler orta boyda, egzantrik nükleuslu, boğumlu dendritleri olan neuronal birimlerdir. Son yıllarda primatlarla yapılan çalışmalar ile, direkt GABA antikoruyla karşı, Spiny 1'in verdiği daha yüksek pozitiflik gösterdiği bulunmuştur (27). Ratlarda ve primatlarda, Neuropeptid-Y'ye (28,29,30), Somatostatin'e (31,32), Kolesistokinine (33), ve Substans-P'ye (34) immunoreaktant oldukları bulunmuştur. Adı geçen bu peptidler, genellikle GABA(+) Aspiny 1 hücrelerde birbirleri ile kolokalizasyon yaparlar. Spiny 1 ve Aspiny 1'lerin ayırımında, GABA immunositokimyası kullanılmaktadır (27). Striatuma Neuropeptid-Y'nin enjeksiyonunun, dopamin turnoverini arttırdığı saptanmıştır (35).

Büyük, yuvarlak, eksantrik ve çentikli çekirdekli, organelden zengin, fazlaca Nissl hücreleri içeren, yoğun stoplasmalı striatal nöronlar "Aspiny II" olarak tanımlanır. Özellikle nucleus caudatus'un rostral bölgelerinde ChAT immunoreaktivitesi gösterirler (36). Kolinerjik doğadaki hücelere, basal ganglionlar içerisinde sadece striatumda bulunur ve striatumun subkortikal ve diğer hedef alanlarına projeksiyon yapmazlar.

Aspiny III ise striatumda en gizemli hücre tipini oluşturmaktadır. Orta boy golgi materyali, düzgün olarak uzanan dendritleri ve çok sayıda aksonal dallanmaları ile karakterize edilebilir. Vasoaktif-intestinal-peptide immuno- reaktant olduğu bazı yazarlarca ifade edilmektedir (37). Bu hücelere gelen afferentlerin çoğunluğunun simetrik doğada oluşu dikkat çekicidir. Striatumda salgılanan Vasoaktif intestinal peptid'in, buradaki kolinerjik sistemi etkileyip etkilemediği ve/veya lokal enerji metabolizmasının regülasyonunda rol oynayıp oynamadığı henüz bilinmemektedir (38).

Large cell veya tanımlanamayan tip ise Tirozin hidroksilaz immunoreaktant olup, Neostriatumun kenar kısımlarından identifiye edilmiştir (39). Bu tip hücrelerin tanımı bugüne kadar sadece primatlarda yapılabilmektedir. Bu hücreler küçük somalı ve büyük çentikli çekirdekleri olan hücreler olarak tanımlanmaktadır. Elimizde bu hücre tipine ait daha fazla bilgi mevcut değildir.

Bütün bu hücre tipleri ve basal ganglionlardaki diğer hücrelerin gerek basal ganglion içi, gerekse basal ganglion dışındaki hedeflerle ilişkilerinin eksitator veya inhibitör olduğunu, yeni tekniklerin ışığında morfolojik olarak saptamak mümkün olmaktadır. Buna göre;

- a. Asimetrik morfolojideki sinaps'lar: Eksitator yapıda,
- b. Simetrik morfolojideki sinaps'lar: İnhibitör yapıdadır.

Dopaminerjik afferentler haricinde Spiny I'ler genellikle asimetrik, Spiny II, Aspiny I, Aspiny II, Aspiny III'ler ise simetrik doğada sinaps yapmaktadırlar.

Bütün bu histolojik tanımlardan sonra, bu birimlerin oluşturduğu caudate putamen'in dış anatomik birimlerle ilişkilerini sağlayan afferent ve efferentlerden söz etmek faydalı olacaktır.

Striatum'un afferentleri; Daha önce de söz edildiği gibi, basal ganglionların esas reseptif alanı striatum olarak kabul edilmektedir. Buraya birçok çekirdekten projeksiyonlar gelse de, en önemli basal ganglion afferenti korteks'tir. Ayrıca Thalamus ve Substantia Nigra Compacta'dan da masif projeksiyonlar almaktadır. Globus Pallidus, Subthalamik Nükleus, Dorsal Raphe Nükleus ve Pedunculopontin Nükleus'tan ise daha az yoğunlukta projeksiyonların varlığı saptanmıştır (43). Korteks'ten gönderilen bu inputların glutamaterjik olduğu fikri hemen hemen kesinleşmiştir. Bu glutamaterjik ve eksitator doğadaki afferentlerin kabaca görevinin;

striatal neuronlarda GABA salınımını uyararak, buradaki dengenin Asetilkolin lehine bozulmasını engellemek olduğu bilinmektedir. Ayrıca Substantia Nigra'nın kontrolündeki Dopaminerjik D1 ve D2 reseptör subtiplerinin buradaki dengenin sağlanmasına katkıları, henüz tartışmalı olsa da, bilinmektedir. Diğer taraftan, önemi son yıllarda daha iyi anlaşılan Subthalamik Nucleusun'da, spontan spike üretim kapasitesi ile, bu sistemi dengede tutmada önemli görevlere sahip olduğu açıktır.

Serotonin'in striatal neuronların, presinaptik Dopaminerjik ve Kolinergic terminallerinde aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bu 5HT(+) yapıların, dendritik uzantı ile veya dikensi çıkıntılarla çoğunlukla asimetric sinapslar yaptığı, diğer bir deyişle; serotoninerjik afferentlerin çoğunun eksitator olduğu bilinmektedir. Sık olmamakla beraber, özellikle 5HT(-) doğadakiler olmak üzere simetric (inhibitör) sinapsların varlığı bildirilmiştir. Serotonin'in birbirine ters etkileri ise, striatum içinde de 5HT 1 ve 5HT 2 olarak iki ayrı reseptör subtipinin işlediği yönünde delildir (40).

Nörotransmitter ve metabolik ürünlerinin immunositokimyasal ayırımındaki güçlük nedeni ile, kortiko-striatal afferentlerin doğası hakkında kesin bilgiler vermek mümkün olmamaktadır. Ancak yukarıda da sözünü ettiğimiz gibi, bu afferentlerin glutamaterjik olduğu yönünde elimizde kuvvetli deliller vardır. Tüm striatal afferentlerin %40-50'sini kortikal olanlar oluşturmaktadır (41). Bunlar spiny'lerdeki dikensi çıkıntılarla asimetric sinapslar yaparlar. Aynı Spiny hücrelerinin aynı dikensi çıkıntısının lateral kısmında sonlanan Dopaminerjik afferentlerin varlığı bilinmektedir. Kortiko-striatal hedeflerin çoğunluğunun GAD immunoreaktif Spiny'ler olduğu, sadece % 2'sinin ChAT immunoreaktif nöronlara ulaştığı bulunmuş olup, kortiko-striatal projeksiyonların esas hedefinin GABA'ergic nöronlar ve GABA salınımı olduğu anlaşılmaktadır (42). Sensorimotor korteks kaynaklı projeksiyonlar, çoğunlukla putamen'e ulaşırken, Prefrontal, Temporal, Parietal ve Cingulate korteksin assosiyatif birimleri Nucleus Caudatus'ta sonlanmaktadır. Amigdala, Hipokampus, Limbik ve Paralimbik kortikal alanlar ise çoğunlukla Striatum'un ventral alanlarına projekte olmaktadır (43). Daha sonra da ayrıntıları ile bahsedileceği gibi, ayrı kortikal alanları temsilen gelen bu lifler, striatum içerisinde de ayrı demetler halinde iletildikleri için, Striatum'u da; sensorimotor, assosiyatif ve limbik alanlara ayırmak mümkün olacaktır. Korteksten iletilen stimuluslar striatumda nörotransmitterlerle ifade edilebilir bir hal alırlar. Hatta bazı yazarlar bu sistemi " korteks'in kontrolü altında, farklı inputların getirildiği nörotransmitter spesifik kompartmanlar " olarak tarif etmektedirler.

Centromedian ve parafasikuler çekirdekleri de içeren İntralaminer Thalamik nükleus, neostriatum'a projeksiyon gönderen bir diğer anatomik yapıdır. Bu iletilerin Substans-P, Kolesistokinin ve Vazoaktif intestinal peptid'e immunoreaktant oldukları

ve belki de bu maddeleri striatum'da açığa çıkardıkları düşünülmektedir (44,45). Thalamik terminallerin, spiny nöronlarının dikensi çıkıntıları ve distal dentritik shaft ile ilişkiye girdikleri saptanmıştır. Bu thalamo-striatal liflerin %50'sinin, striatumdaki ChAT immunoreaktant nöronlarla sinaps yaptıkları savunulmaktadır. Bu liflerin simetrik (inhibitör) morfolojide oldukları düşünülüyor (46). Ancak aksine, bu inputların eksitatör olduğunu savunan bilim adamları da vardır (47).

Neostriatum'a daha az olarak, Amygdala ve Piriform korteks'ten gelen afferentler kolesistokinin immunoreaktantlardır (33). Bunlar, striatal hücrelerle asimetrik sinapslar yaparlar (48). Bu hücreler, CGRP (Calcitonin gene related peptid) immunoreaktant liflerle zengin pleksuslar yaparlar. CGRP'nin, frontal korteks'te Dopamin metabolizmasını düzenlediği ve Substans-P'nin kuvvetli bir inhibitörü olduğu bilinmektedir (49). Histaminerjik innervasyon, kesinlik kazanmamış olsa da, Posterior Hipotalamik nöronların %20-25'inin projeksiyonları ile oluşturulduğu sanılmaktadır (50). Pedunculopontine nükleus'tan kolinerjik ve Substantia Nigra reticulata ve/veya Globus Pallidus'dan da GABA immuno-aktif projeksiyonların varlığı bilinmektedir (51).

Substantia Nigra pars compacta (SNc), çoğunluğu dopamin içeren liflerden ibarettir. Bu hücreler fuziform şekilli, iki ince dendritik uzantısı olan, ince, kompakt ve horizontal band şekli ile, SNr'nin GABA'erjik hücrelerinden kolayca ayrılabilen bir yapıya sahiptirler. Masif olarak kontralateral caudate nucleus ve putamen'i innerve ederken, dorsal mesostriatal dopaminerjik yolu oluşturmaktadır. Ventral mesostriatal dopaminerjik yol ise; Ventral tegmental alandan ventral striatum'a uzanmaktadır. Striatum'da D₁ ve D₂ reseptör subtipleri bulunmaktadır. D₁'in adenilat siklazı stimüle, D₂'nin ise inhibe ettiği bilinir (52). Dopamin'in Caudate nöronlar üzerindeki inhibitör etkisi genel olarak kabul edilmektedir. D₂ reseptörünün selektif olarak, glutamatın presinaptik salınımı ile meydana gelen eksitasyon yapıcı etkisini modüle ettiği bilinmektedir. D₁ reseptör aktivasyonu ise intrinsek membran aktivitesinde azalma yapmaktadır. Striatonigral ve nigrostriatal yolun eksite edilmesini modüle etmektedir. Striatumun dopaminerjik afferentlerinin aynı zamanda tirozin hidroksilaza da immunoreaktant oldukları bilinmektedir. Dopaminerjik sinapsların çoğunluğu simetrik tipte iken, sadece %1'i asimetriktir (53). Bunların %30'u spiny'lerin gövdesindeki birimlerde, %70'i ise boyun kısmında sonlanmaktadır. Dorsal striatumda, asetilkolinin salınımı ve turnoveri glutamat ve GABA tarafından etkilenebilirken, ventral striatumdaki asetilkolinin ise dopamin etkisi altında modüle edildiği düşünülmektedir (54). Ventral striatumdaki kolinerjikler, orta thalamus çekirdeklerinden eksitatör projeksiyonlar almakta, bu eksitatör projeksiyonların stimülasyonunun ise Dopamin

utilizasyonunu arttırdığı bilinmektedir (55). Ventral striatumda kolinerjik aktivite Dopamin aracılığı ile sağlanmaktadır. Bunların sonucunda, ventral striatal nöronlara projekte olan thalamik afferentlerin, buradaki Dopamin salınımını potansiye ettiği sanılmaktadır. Caudate putamenin Dopaminerjik projeksiyonlarının lezyone edilmesi, buradaki Dopamin terminallerinin ve özellikle pars compacta kaynaklı presinaptik D₂ reseptörlerinin yok olmasına yol açmaktadır (56). Caudate putamendeki D₂ reseptörlerin çoğunluğu postsinaptik ve kolinerjik internöronlarla kolokalizedir. D₁ reseptörler ise dopaminerjik nöronlardan afferentler alan nonkolinerjik hücrelerde, postsinaptik lokalizasyonludur (57).

Buradan anlaşılacağı gibi basal ganglionların, diğer birçok yapının yanında esas olarak korteks ile yakın ilişkisi vardır. Korteksteki internöronal ilişkilerin modülasyonundan da D₃ reseptörü sorumlu tutulmaktadır. D₃ reseptörünün en çok bulunduğu bölgeler; olfaktör tuberkül, nucleus accumbens, Calleja adacığı ve hypothalamus gibi limbik alanlardan ibarettir. D₃ reseptöre ait mRNA ise caudate putamen ve cingulate, frontal ve prefrontal kortikal alanlarda yoğun olarak bulunmuştur. Substantia Nigra reticulata'daki nöronların çoğu ve compacta'dakilerin bazılarının GABA immunoreaktant oldukları kesinleşmiştir. Ayrıca Substantia Nigra'nın sınıra yakın kısımlarında ya da içinde kolinerjik nöronların varlığı, ChAT immuno sitokimyasal yöntemi ile saptanmıştır. Bu nöronlar yapısal olarak Pedunculo pontin nükleustakilere benzemektedir. Bu yüzden SN'daki bu nöronların, pontomezencephalic tegmental sistemin ektopik elemanları olabileceği iddia edilir. Dopaminerjik nöronların SNC'deki soma ve dendritleri ile SNr'deki dendritleri korteks'in (glutamaterjik), striatum'un (Substans-P), raphe nükleusunun (5-HT) ve Pedunculopontin nükleusların (Asetilkolin) eksitatör etkileri altında iken striatum ve globus pallidus'un (her ikisi de GABA'erjik) inhibitör etkileri ile karşı karşıyadır. Substantia Nigra pars reticulata, Globus pallidus kaynaklı GABA(+) projeksiyonlarla innerve edilir. Buraya ulaşan butonlar, geniş, mitokondriden zengin ve pleomorfik vesiküllüdürler. Simetrik doğada sinaps yaparlar. Pallido-nigral yolda GABA'nın rolü artık daha iyi bilinmektedir (58). Primatlarda ise aynı GABA(+) butonların striatal kaynaklı olduğu söylenmektedir. Butonlardan bazılarının GABA yanısıra Enkefalin'e de immunoreaktant oldukları bulunmuştur (59). Bu da bu butonların striatal kaynaklı olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca Spiny 1 striatal nöronlar kaynaklı, özellikle SNC'nin ventrolateral bölümünde bulunan "nörotensin" immunoreaktant butonların varlığı, kedilerde saptanmıştır. Bu maddenin de dopaminerjik nöronları ve dopamin metabolizmasını aktive ettiği bilinir (60).

Pallidum: Globus pallidus, basal ganglionların efferent bölümünü temsil eder. Internal (GPi) ve external (GPe) olarak iki birimden meydana gelmiştir. Ayrıca ventral subkomissural parçasını da, ventralis (GPv) adı altında globus pallidus'a dahil etmek mümkündür. Bütün pallidal nöronlar, neurotransmitter olarak GABA'yı kullanmaktadırlar. Globus pallidus'un en önemli afferentleri Striatum ve Subthalamik nükleustan olanlardır. Daha az olarak da Substantia Nigra compacta, Dorsal raphe nükleus, ve Peduncülopontine nükleus'tan da afferentler, pallidumu innerve etmektedir. Neostriatum'dan pallidumu innerve eden projeksiyonların GABA, Enkefalin ve/veya Substans-P ve çok az miktardaki nöronların da Nörotensin'e immunoreaktant oldukları anlaşılmıştır (61). Bu afferentlerin %80'inin GABA immunoreaktant olduğu, pallidal nöronlarla simetrik, yani inhibitör sinaps yaptıkları bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile pallidal afferentlerin 5-HT, dopamin, Ca bağlayan protein ve Ca gene related peptid'e seropozitiflik gösteren popülasyonları da bulunmuştur. Dopaminerjik projeksiyonların kaynağının, Substantia nigra-Ventral tegmental alan olduğu bulunmuştur. Primatlardaki bu yolağın en ilginç yanı ise, MPTP ile meydana getirilen nigrostriatal destrüksiyondan etkilenmemesidir (64). Ratlarda ise Dopaminerjik innervasyonun kaynağının nigro-striatal yolağın bir kollaterali olduğu anlaşılmıştır (65). CGRP'erjik aksonlara, globus pallidusun caudal bölümlerinde yoğun olarak rastlanmış olup, asimetrik sinaps yaptıkları bulunmuştur (62). Peduncülopontin nükleustan gelenlerin ise ChAT (+) oldukları ve globus pallidusa kolinerjik innervasyon sağladıkları, Subthalamik nükleus kaynaklı olanların da glutamaterjik doğada olup, pallidal dendritik uzantı ile asimetrik sinaps yaptıkları bulunmuştur (63). Diğer taraftan pallido-subthalamik projeksiyonların Glisinerjik olduğu hakkında kuvvetli deliller mevcuttur. Bu hücrelerde GABA ve glisin beraber işlev gördükleri düşünülmektedir. Gerek GPi, gerekse GPe uzun ve diskoid şekilli dendritlere sahip, az sayıdaki geniş nöronlardan meydana gelmişlerdir. Özellikle primatlarda, daha sonra ayrıntılı olarak anlatılacağı gibi, globus pallidus, paralel işlev teorisine ileri derecede uymaktadır. Striatal nöronlardan ayrı demetler halinde gönderilen projeksiyonlar, meduller laminaya doğru paralel bandlar şeklinde uzanarak sonlanmaktadır. Aynı anatomik yapı, Subthalamik nükleus ve beyin sapından iletilen projeksiyonlarda da izlenmektedir (43). Bu paralel işlem thalamusa da aynı şekilde iletilmekte olup, nigro-thalamik ve cerebellothalamik projeksiyonlardan tamamen ayrı bölgelerde ilerleyip, sonlanmaktadır. Bu paralel işlemin ratlardaki varlığı bilinmemektedir.

GPe'un en önemli efferenti Subthalamik nükleusa yöneliktir. Daha az olarak da striatum ve substantia nigra'ya da projeksiyonları bulunmaktadır. GPi ise yoğun olarak ventral thalamik nüklei, centromedial, lateral habenula ve peduncülopontine nucleusa

projekte olmaktadır. GPv subthalamik nükleus ve substansia nigra'nın yanısıra mediodorsal thalamik nükleus, lateral habenula, hypothalamus ve amigdala gibi limbik sistemle ilişkili yapılara efferentleri bulunmaktadır. Globus pallidus internus, basal ganglionların efferent projeksiyon merkezidir. Ventroanterior ve ventrolateral hedeflerine ulaşmadan önce, ki bu GPi efferentlerinin %20'sini oluşturmaktadır, projeksiyonların orta hattı çaprazladığı bulunmuştur. Diğer bütün pallidal efferentlerin ipsilateral oldukları bilinmektedir (66).

Subthalamik nükleus: Basal ganglion yapıları içerisinde, son yıllarda üzerinde en çok durulanı, subthalamik nükleustur (STN). Bu yapıya basal ganglionların sürücü gücü de denmektedir. Çoğunlukla orta boy, daha az olarak ta küçük boy yıldızlı nöronlardan oluşmuştur (67). Özellikle primatlarda gelişmiş olup, bir hypothalamus derivesidir. STN'nin esas afferenti frontal, ipsilateral-temporal ve oksipital korteks olup, asimetrik doğada sinaps yaparlar, yani eksitator projeksiyonlardır. Striatum'dan başka korteks'ten direkt afferent alan tek basal ganglion yapısıdır. Buradaki aracı transmitterin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bir diğer major afferent ise Globus pallidus eksternus'tur. Bu afferentlerin çoğunluğu GABA immunoreaktant olup, daha az olarak L-Enkefalin ve Glisin'e de seropozitiflik gösterebilmektedir (68). Pallido-STN projeksiyonların, STN'deki spontan ateşlemeyi azalttığı bulunmuştur. Ayrıca Pedunculopontin nükleusun da STN'ye kolinerjik projeksiyonlar verdiği anlaşılmıştır.

STN'nin efferentlerine gelince, Substansia Nigra reticulata ve Globus Pallidus eksternus olarak iki adettir. Nonprimatlarda bunlara endopeduncular nükleusuda eklemek mümkündür (69). Çok daha az olarak da STN'dan Globus pallidus internus ve Pedunculopontin nükleusa projeksiyonların varlığı bulunmuştur. STN nöronları 10-35/sn spike üreterek düzenli sayılabilecek bir aktiviteye sahiptirler (70). SNr'daki Dopamin salınımının, refleks olarak STN'deki spike üretimini arttırdığı, bunun aksine STN'nin elektriksel veya kimyasal uyarımının SNr'de Dopamin salınımına sebep olduğu bulunmuştur (71). Primatlarda STN'nin lezyone edilmesi sürekli ve anormal ekstremite hareketlerine yol açmaktadır. Bu olayı; STN'nin GP ve SN'yı uyararak thalamusta oluşturduğu indirekt inhibisyonun, bu lezyon sebebiyle oluşturulamaması şeklinde açıklamak mümkündür. Sonuçta thalamo-kortikal eksitator hat, inhibitör doğadaki dengeleyici mekanizmanın etkisinden yoksun kalmaktadır. Diğer bir deyişle, STN harabiyeti, pallidum ve SN'nin uyarımıyla oluşturulan inhibisyonun major gücünü ortadan kaldırarak, thalamo-kortikal eksitator halkanın kontrolsüz çalışmasına yol açmaktadır (72).

Motor Thalamus: Thalamus, striatuma masif afferentler gönderir. Globus pallidus ve Subthalamik nükleus'a da daha az olmak üzere projeksiyonları vardır. Thalamusun, bu sisteme en çok katılan çekirdekleri anterior intralaminer, centromedian ve parafasikuler (CM-PF) merkezlerdir. Ayrıca orta hat ve posterior grup çekirdeklerin de daha az olarak katıldığı bilinmektedir. Primatlarda, özellikle CM-PF birimler bu sisteme masif afferentler vermektedir. CM çekirdek, özellikle GPI'den afferentler almakta ve striatumun sensorimotor bölümünde oblik, paralel bandlar şeklinde sonlanmaktadır. PF çekirdeği ise tek bir kaynaktan değil, limbik sistemle ilişkisi olduğu bilinen çeşitli yapılardan projeksiyonlar almaktadır. Özellikle dorsal ve ventral kısımlarından kaynaklanan lifler, striatumun asosiyatif ve limbik alanlarına projekte olur. Subparafasikuler bölümden anlamlı miktarda projeksiyon limbik alanlara ulaşmaktadır. Ayrıca CM-PF'nin korteks ile de bağlantısı vardır. Bu durumda CM-PF'nin basal ganglionlar içerisinde hayati bir önemi olduğu tahmin edilmektedir. CM, sensorimotor halkanın, PF ise asosiyatif-limbik halkanın düğüm noktasıdır (43). VM çekirdeğin ise ratlarda deneysel rijidite oluşumunda önemli rolü olduğu bulunmuştur. Bu çekirdeğe GABA'erjik veya NMDA reseptör antagonisti enjekte edilmesinin, ekstremiteelerde rijiditeye sebep olduğu bilinmektedir. Ayrıca VM çekirdekteki GABA mekanizmasının, kataleptojen etkisi kesinlik kazanmıştır. Superior kollikulunda VM'dakine benzer bir yol ile ekstremite rijiditesinde rol oynadığı anlaşılmıştır.

Özetle, basal ganglion motor devresi fonksiyonel olarak gruplandırılmış şekliyle;

1)Presentral motor alanlar (Toplayıcı motor alanlar, motor ve premotor korteksin bazı bölümleri)

2)Putamen (Presentral motor alandan gelen uyarıları toplayan basal ganglion giriş bölümü)

3)Substansia Nigra Pars Retikulata (SNr) ve Globus Pallidus internus (GPi). Bu gruptaki çekirdekler Putamen'den projeksiyonlar alırlar ve basal ganglionların çıkış çekirdekleri olarak adlandırılırlar.

4)Globus Pallidus eksternus (GPe) ve Subthalamik nükleus (STN).

5)Ventrolateral Thalamusun bazı bölümleri (GPi ve SNr'den aldıkları projeksiyonları presentral motor alana iletirler).

Yukarıda da sözünü ettiğimiz gibi somatasensoryel korteks, primer motor korteks, arcuate premotor alan ve suplemer motor alan gibi değişik kortikal alanlardan Putamen'e odaklanan projeksiyonlar, basal ganglionlar içerisinde yakın bölgelere denk gelse de, kesinlikle aynı alana yansımazlar. Putamenin; GPi , GPe ve SNr'ye gönderdiği uyarılar, Thalamus'ta kendilerini temsil eden farklı çekirdekler aracılığı ile yine suplemer motor alan, primer motor korteks ve motor kortekse iletilerek, siklusu tamamlamaktadırlar. Korteks'ten basal ganglionlara gelen stimuluslar farklı alt anatomik birimlere dağılmakla kalmayıp, farklı kimyasal ortamlara da yönlendirilirler. Böylece kortikal uyarılar, basal ganglionlarda neurotransmitterlerle ifade edilebilir bir hal alırlar. Basal ganglionlara gelen uyarıların şekillendirilmesi ile görevli nöropeptidlerden çoğunun ortaya çıkması, dopaminin kontrolü altında gerçekleşmektedir. Striatum'a gelen dopaminerjik uyarılar, striatal nöronların bir denge içinde işlemini sağlamakta ve bunu da, buradaki peptidlerin salınmasını kontrol ederek yapmaktadır.

Basal ganglionlar içerisindeki direkt-indirekt kontrol sistemlerinden söz etmek gerekirse;

A)Direkt yol: GABA ve Substans-P içeren putamen nöronlarından köken alıp, GPi ve SNr'nin motor alanlarına aracı birim olmaksızın ulaşır.

B)İndirekt yol: GABA ve enkefalin içeren putamen nöronlarından köken alıp, GPe ve STN'yi de içeren bazı ara istasyonları takiben basal ganglion çıkış çekirdeklerine ulaşmaktadır.

Görüldüğü gibi basal ganglionlardan thalamusa doğru olan iletişimde baskın neurotransmitter GABA'dır. Normal şartlar altında direkt-indirekt sistemler belli bir denge içerisinde çalışmaktadır. Bu dengenin bir tarafa kaymasının basal ganglionlara ait hipo ve hiperkinetik düzensizliklere yol açtığı bilinmektedir. Direkt yol, hareketle ilişkili aktivitenin kaynaklandığı presentral motor alanlara (+) feed back yapıcı stimuluslar gönderirken, indirekt yolun aktivitesi presentral motor alanlara (-) feed back yapar.

Son yıllarda basal ganglion yapıları arasındaki seri bağlantıların önemi yanında, her ayrı devrenin içerisinde fonksiyonel paralel yapılanmaların varlığı konuyu daha karmaşık hale getirmektedir. Kortikal deasosiasyon ve sensorimotor bölgelerden gelen afferentlerin, korteks-basal ganglia-thalamusu birbirine bağlayan kısmen kapalı ve en az beş adet birbirinden ayrı devrede yol aldığına dair görüşler de kesinlik kazanmaya başlamıştır (7). Bu görüşlere göre farklı basal ganglio-thalamo-kortikal devrelerin,

paralel yapılanmaları sebebiyle skeletomotor, okülomotor, cognitive ve limbik yapılarda dahil olmak üzere çok sayıdaki değişik fonksiyona birden aynı anda katılımı izah edilebilmektedir. Bu beş ayrı devrenin içindeki inhibitör ve dışı doğru olan akım, iki ayrı ayrı yönde işleyen direkt ve indirekt koridorlar aracılığı ile, birbirlerinden bağımsız olarak modüle edilirler. Her ayrı devredeki direkt yol aktivasyonu disinhibisyona yol açarak thalamusu, kolliküler ve tegmental nöronları aktive etmektedir. İndirekt yolun aktivasyonu ise STN'ye inhibitör etki oluşturarak thalamusta inhibisyon oluşturur. Buradan da anlaşılacağı gibi direkt ve indirekt devreler, thalamik hedefler üzerinde birbirlerine ters etkiler göstererek bir denge içerisinde kalmaktadırlar.

Bunların sonucunda motor hareket devresi, bir taraftan direkt koridor ile hareket kalıbını güçlendirmekte, diğer taraftan indirekt koridor aracılığı ile birbiriyle çelişen mesajları baskılamakta ve korteksten başlatılan motor hareket kalıplarının düzenlenmesinde ikili bir rol oynamaktadır. Sonuç olarak indirekt yolda azaltılan geçiş, pallidothalamik inhibisyonu azaltarak hiperkineziye yol açar. Ters olarak da direkt yolda azaltılan aktivite, hipokinetik bir karakterle karşımıza çıkmaktadır (73).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 200-300 gram ağırlığındaki erkek Wistar türü erişkin sıçanlar kullanıldı. GABA'erjik Diazepam, Dopaminerjik Amantadine ve Antikolinerjik Atropin'in stereotaksik yöntemle caudate putamen, globus pallidus ve lateral posterior thalamik nükleusa mikroenjeksiyonunun, klorpromazin ve pentobarbital kombinasyonu ile oluşturulan tremorlara etkilerini incelemek amacı ile herbiri beş veya altı sıçandan meydana gelmiş dokuz ayrı grup oluşturuldu. Bireysel farklılıklar gözönüne alınarak kontrol grubu oluşturmak yerine, mikroenjeksiyonlar öncesi her hayvan için ayrı kontrol kayıtları yapılarak, mikroenjeksiyonları takip eden 1. 10. 20. ve 30. dakikalarda alınan kayıtlarla ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bu durumda herbiri beş veya altı hayvandan meydana gelen şu gruplar oluştu;

- a) Caudate Putamen'e GABA'erjik madde enjekte edilenler.
- b) Caudate Putamen'e Dopaminerjik madde enjekte edilenler.
- c) Caudate Putamen'e Antikolinerjik madde enjekte edilenler.
- d) Globus Pallidus'a GABA'erjik madde enjekte edilenler.
- e) Globus Pallidus'a Dopaminerjik madde enjekte edilenler.
- f) Globus Pallidus'a Antikolinerjik madde enjekte edilenler.
- g) Thalamus'a GABA'erjik madde enjekte edilenler.
- h) Thalamus'a Dopaminerjik madde enjekte edilenler.
- ı) Thalamus'a Antikolinerjik madde enjekte edilenler.

Stereotaksik çalışmanın yapıldığı sıçanlar, çalışmanın en az iki hafta öncesinden başlayarak 07⁰⁰ ile 19⁰⁰ saatleri arasında günışığına açık, serbest miktarda su ve yiyecek bulunan ortamlarda hazırlandı. Anatomik bölge lokalizasyonları "Paxinos ve Watson'un Sıçan Stereotaksik Atlas'ı" kullanılarak şu şekilde tespit edildi (76);

Caudate Putamen	Coronal: +0,2
	Lateral: +3,4
	Horizontal: +5,1
Globus Pallidus:	Coronal: -1,3
	Lateral: +3,
	Horizontal: +7,1
Lateral Posterior Thalamik Nükleus:	Coronal: -1,8
	Lateral: +2.0
	Horizontal: +5,4

Sıçanlar intraperitoneal uygulanan 50 mg/kg Pentobarbital ile anesteziye edildikten sonra, stereotaksik kulak tıkaçları yardımı ile stereotaksik cihaza fikse edildiler. Daha önceden traşlanmış olan baş derisi orta hattın bir bisturi yardımı ile açılarak ciltaltı dokuları kemik dokudan ayrıldı. Bu sayede hedef nokta olan Bregma görülebilir duruma getirildi. Bregma yardımı ile hedef koordinatlar saptanarak, stereotaksik drill yardımı ile enjeksiyon kanülleri ve fiksasyon kanülleri kraniuma yerleştirildi. Bunların stabilizasyonunu sağlamak amacı ile ince bir tabaka halindeki dental akril, fiksasyon kanüllerini kapatacak şekilde kemik tabakanın üzerine dökülerek donması sağlandı. Bu sayede post operatif ve pre eksperimental arası süre olan 5-7 günde kanüllerin hayvan tarafından çıkartılması veya yerlerinin değiştirilmesi riski ortadan kaldırılmıştır. Ayrıca enfeksiyon riskini minimuma indirmek amacı ile, enjeksiyon kanülünün ucu, bir polietilen sonda ile deney anına kadar kapalı tutulmuştur. Operasyon sonrası ilk 3 saatlik sürede sıçanlar yoğun gözlem altında tutulmuş, daha sonra ise 07⁰⁰ -19⁰⁰ saatlerinde gün ışığı alan kafeslerde 5-7 gün arası tutulmuşlardır.

Bu sürenin sonunda deneysel periyod başlatılmış ve 3,5 mg/kg intraperitoneal klorpromazin ve 10 dakika sonrasında da 20 mg/kg intraperitoneal pentobarbital ile tremorlar oluşturulmuş (Tremorlar son enjeksiyondan 20-30 dk sonra ortaya çıkmaktadır) ve hayvanlar tremorların en iyi şekilde gözlemlendiği supine pozisyonunda sabitlenmiştir. Daha sonra sıçanların alt ekstremitelerinden bir tanesi, bir çelik tel aracılığı ile bir güç transdüserine (Grass Force Displacement Transducer- FT03C)

bağlanmış ve bu yolla tremorları poligraflara (Grass Model 7 ve Beckman Polygraph) iletmek ve kayıtlarını yapmak mümkün olmuştur. Her sıçanda tremorların ortaya çıkışını 5 dk takiben ilk kayıtlar yapılmış ve arkasından intrakranial enjeksiyonları uygulayabilmek amacı ile, enjeksiyon kanülünün ucundaki polietilen uzantılar sıcak bir enjektör ucu ile eritilerek enjeksiyona hazır duruma getirilmiştir. Verilen maddelerin konsantrasyon ve hacimleri şu şekildedir:

- Diazepam: 2 mikrogram/ 1 mikrolitre
- Amantadine: 10 mikrogram/ 1 mikrolitre
- Atropin: 20 mikrogram/ 1 mikrolitre

Bu maddelerden Amantadin ve Atropin, serum fizyolojik içerisinde eritilerek çözelti haline getirilmiş, Diazepam ise yine serum fizyolojik içerisinde suspansiyon haline getirilerek kullanılmıştır. Bu çalışma için maddelerin bu tremor modelinde etkili olup olmadığı hedeflendiğinden, her madde için tek ve yüksek bir konsantrasyon seçilmiş olup, etkili olanların doz-cevap eğrilerinin çıkartılması daha ileri çalışmalara bırakılmıştır.

Mikroenjeksiyon öncesinde, tremor başlangıcını 5 dk takiben yapılan ilk kaydın arkasından, yukarıda belirtilen konsantrasyonlardaki maddeler 1'er mikrolitrelik hacimlerde ve kanüller aracılığı ile, saptanan koordinatlara enjekte edilmişlerdir. Bu enjeksiyon için "Hamilton 701LT Microliter Syringe" 10 mikrolitre hacimli mikroenjektörler kullanılmıştır. Enjeksiyonlar sonrasında sırası ile 1. 10. 20. ve 30. dakikalarda yaklaşık 2'ser dakika süre ile ve 10, 25, 50 mm/saniye hızlarında kayıtlar yapılmıştır. Amplitüd ve frekans hesaplamaları genellikle 50 mm/sn'lik kayıtlardan ölçülmüştür. Mikroenjeksiyonun ve kayıtların tamamlanmasından sonra sıçanlar kafeslerine geri götürülmüş ve ortalama 2 gün süre ile, histolojik tetkik öncesinde burada muhafaza edilmişlerdir.

Histolojik tetkikler öncesinde sıçanlar 250 miligram/1cc'lik Ethyl Carbamate (Ethyl Urethane)'ın serum fizyolojik içerisindeki çözeltisinden 780 miligram/kg'lık intraperitoneal anestezi doz hesaplaması ile uyutulduktan sonra batin ve göğüs boşluğu açılarak, Aorta Descendens diyafram hizasından bağlandı. Sağ atrium auriculası kesilerek yapılacak perfüzyonun geri dönüşümü temin edildi. 5 cc'lik serum fizyolojik, sol ventrikülden perfüze edilerek, incelenecek dokulardaki artefakt görülme riski minimuma indirilmeye çalışıldı. Eksperimental safhada mikroenjeksiyon amacı ile kullanılan kanülden, aynı mikroenjektör ve aynı mikroenjektör uçları yardımı ile aynı hacimde, yani 1 mikrolitre %3'lük FeCl₃ verilir iken aynı anda sol ventrikülden

%10'luk Formol içerisinde hazırlanmış %3'lük KFeCN çözeltisinin 2-3 cc'lik miktarı ile perfüze edildi. Bu işlemin amacı; mikroenjeksiyon uygulanan alanda, kanül ucunda olası presipitasyonları Prusya Mavisi reaksiyonu ile göstererek, enjeksiyon koordinatlarının doğruluğunun sağlanmasını yapmak idi. Daha sonra kranium açılarak bütün olarak çıkartılan beyin, %10'luk formol çözeltisine alınarak bir hafta süre ile fikse edildi. Parafin bloklardan elde edilen 4-5 mikronluk kesitlere, genel histolojik yapıyı gözleyebilmek amacı ile Hematoksilen-Eosin ve Krezil fast viyole boyama yöntemleri uygulandı (77). Preparasyonların Olympus Vanox PM-10-A fotomikroskobu ile mikrofotografaları çekildi.

Tüm gruplarda mikroenjeksiyon ile verilen ilaçların, klorpromazin ve pentobarbitone kombinasyonları ile oluşturulan tremorlara etkilerini değerlendirmek için başlangıç, yani ilaçsız değerleri sırası ile 1,10,20 ve 30. dakikalardaki ilaçlı değerler ile her grup için ayrı ayrı olacak şekilde "paired" (eşleme) testi ile karşılaştırıldı (78).

BULGULAR:

Daha önceden 3,5 miligram/kg klorpromazin ve 20 miligram/kg pentobarbital kombinasyonları ile kobay ve kedilerde oluşturulan Parkinson benzeri tremorları, aynı doz kombinasyonu ile erkek Wistar sıçanlarda da oluşturmayı başardık. Kobay ve kedilerde olduğu gibi, sıçanlarda da enjeksiyonları 10-15 dakika takiben tremorlar başlamakta, ancak farklı olarak 2-3 saat içerisinde sonlanmaktadır. Tremorlar, en iyi supine pozisyonunda izlenen, patlayıcı tarzda, her dört ekstremiteye aynı anda yayılan ve ekstensor aktivite artışına yol açan santral sinir sistemi kaynaklı deşarjlar olarak tanımlanabilir.

Çalışmamızda 200-300 gram arası ağırlıklara sahip erkek Wistar sıçanları kullanılmıştır. Materyal ve metod bölümünde de belirtildiği gibi deneyler; Caudate Putamen'e Diazepam, Caudate Putamen'e Atropin, Caudate Putamen'e Amantadin, Globus Pallidus'a Diazepam, Globus Pallidus'a Atropin, Globus Pallidus'a Amantadin, Lateral Posterior Thalamik Nükleus'a Diazepam, Lateral Posterior Thalamik Nükleus'a Atropin ve Lateral Posterior Thalamik Nükleus'a Amantadin verilenler olmak üzere dokuz ayrı grupta yürütüldü. Her grupta ilaç verilmeden önceki (Kontrol) ve ilaçtan 1, 10, 20 ve 30 dakika sonraki amplitüd ortalamalarına ait çizelgeler grafik 1-9 ile gösterilmişlerdir. Bu değerler 0,1 MV/CM'lik sensitivitede elde edilen kayıtlardan, milimetre cinsinden ölçülen amplitüd ortalamalarıdır.

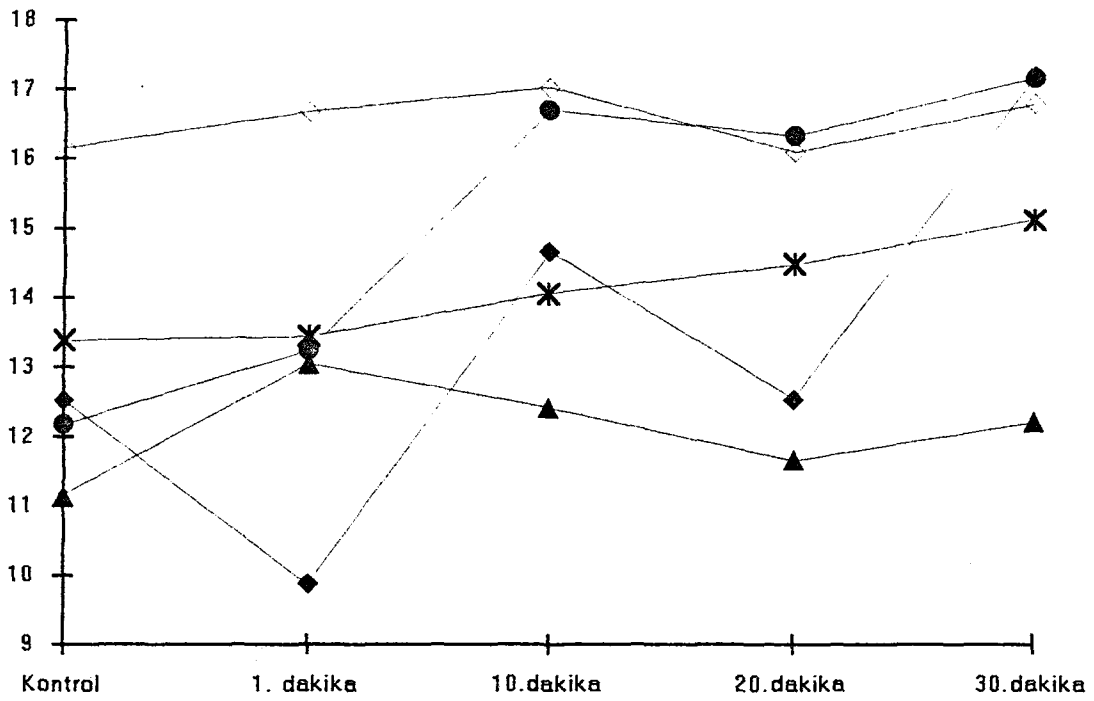
Daha önceki bulgularımızda, bu tremorların spinalizasyon sonrasında alt ekstremitelerde kaybolması ve spinalizasyonun üst seviyelerinde devam etmesi sonuçlarına dayanarak supraspinal kaynaklı olduklarını belirtmiş idik. Bu çalışmada ise, stereotaksik lokalizasyon saptanması ve mikroenjeksiyon teknikleri kullanılarak çok daha spesifik sonuçlar almak mümkün oldu. Buradan elde edilen sonuçlar da klorpromazin ve pentobarbital kombinasyonu ile oluşturulan bu tremorların, basal ganglia-thalamo-kortikal nöromediatör ve nöromodülatör sistemlerinde geçici olarak meydana gelen bir çeşit hasarlanma ile ortaya çıktığı hipotezini destekler niteliktedir.

Sıçanlarda oluşturulan bu tremorların frekansları 16-22/sn olarak tespit edilmiş olup, belirtilen lokalizasyonlara verilen her üç maddenin de belirtilen frekans değerlerini değiştirme potensinde olmadığı saptanmıştır.

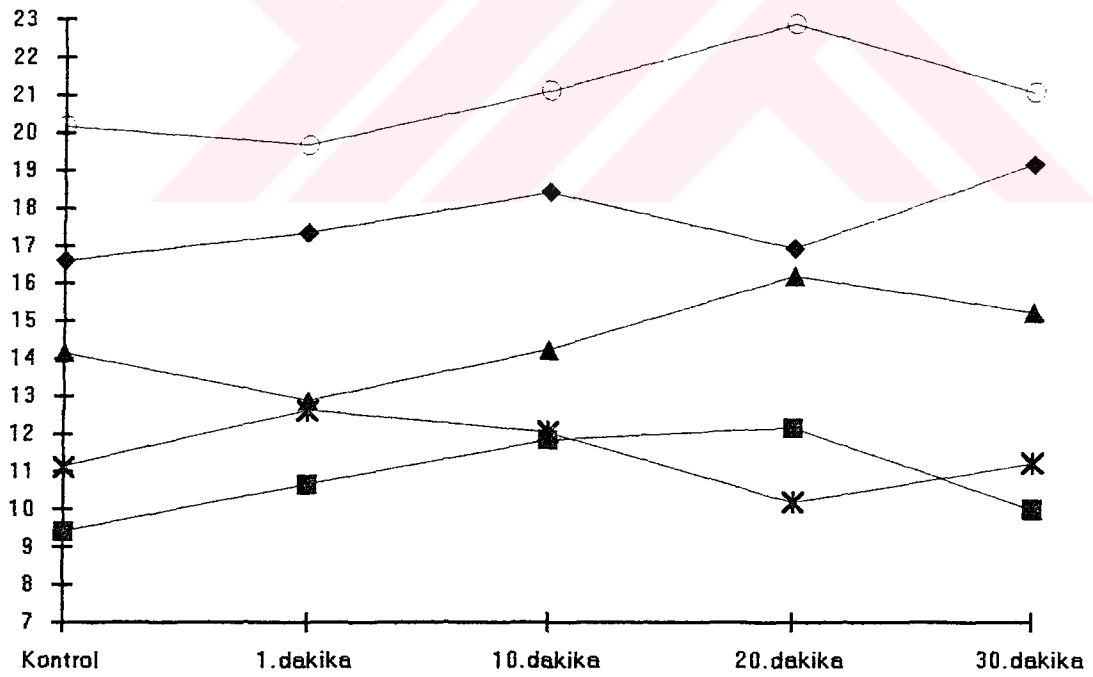
Tremorlardan yapılan ölçümler, 0,1 MV/CM' lik sensitivitede milimetre birimi ile skorlanmış ve her grupta yer alan beş veya altı deney hayvanının ilaçsız amplitüd ve frekans ortalamaları, ilaç verildikten sonraki 1. 10. 20 ve 30. dakikalarda yapılan kayıtlardan ölçülen frekans ve amplitüd ortalamaları ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar yapılırken eşleme (paired) testi kullanılmıştır. Dokuz ayrı grubun hiçbirinde anlamlı frekans değişikliklerine rastlanamamış ve frekanslar ilaç sonrasında da 18-22/saniye sınırlarının dışına çıkmamıştır. Diğer taraftan amplitüd ortalamalarının ilaç verilmeden önceki değerlerinin, ilaç verildikten sonraki çeşitli zaman dilimlerinde yapılan ölçümlerle karşılaştırılmalarında; dokuz grup içerisinde sadece Globus Pallidus'a diazepam (2 mikrogram/ 1mikrolitre) verilen grupta, bütün zaman periyodlarında olmak üzere yüksek derecede anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Bu değerler tablo 1'den de izlenebileceği gibi; ilaçsız değerler ile ilaçlı 1. dakika değerleri arasında $p<0,0005$, ilaçsız değerler ile ilaçlı 10. dakika değerleri arasında $p<0,0005$, ilaçsız değerler ile ilaçlı 20. dakika değerleri arasında $p<0,005$ ve ilaçsız değerler ile ilaçlı 30. dakika değerleri arasında $p<0,05$ sonuçları elde edilmiştir.

Tablo 2'den de görüleceği gibi, Caudate putamen'e diazepam (2 mikrogram/ mikrolitre) enjeksiyonu öncesi yapılan amplitüd ortalamalarının, enjeksiyonu takibeden 1, 10, 20 ve 30. dakikalardaki amplitüd ortalamaları ile karşılaştırılmaları sonucu tüm zaman dilimleri için $p>0,05$ ile anlamlı olmayan ilişkiler ortaya çıkmıştır.

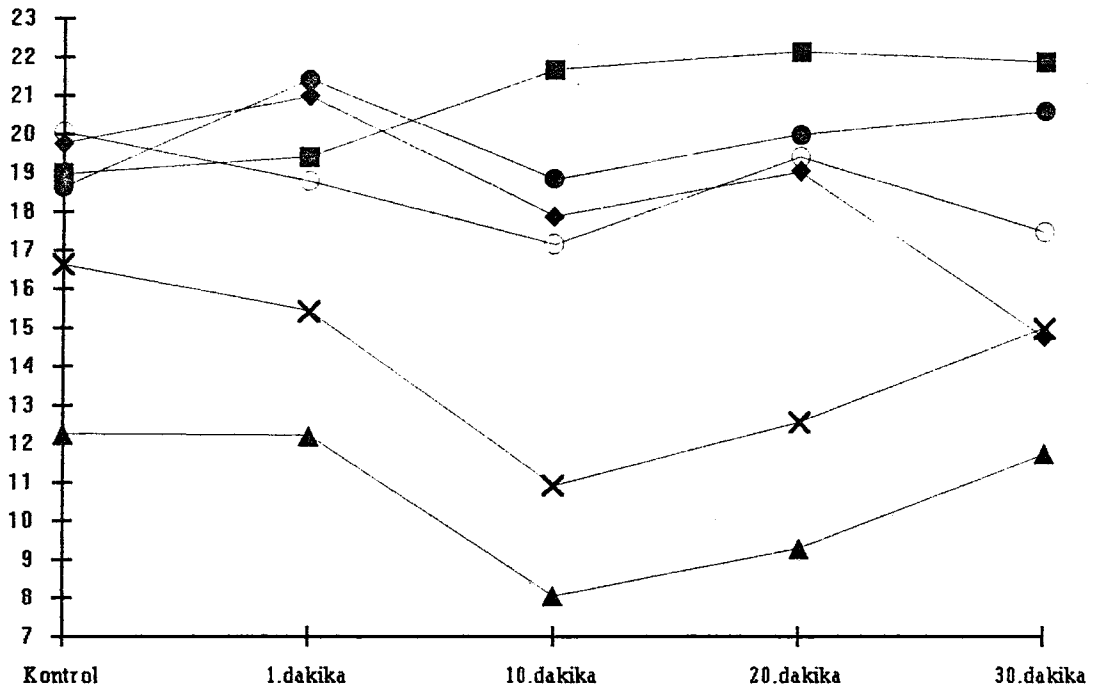
Diğer yedi gruptaki amplitüd ortalaması değerleri ise grafiklerden daha açık izleneceği gibi, ilaçsız değerler ile kıyaslandığında zaman ile doğru orantılı olarak genellikle artma, daha az olarak da aynı kalma eğiliminde oldukları için herhangi bir istatistiksel işleme tabi tutulmamışlardır.



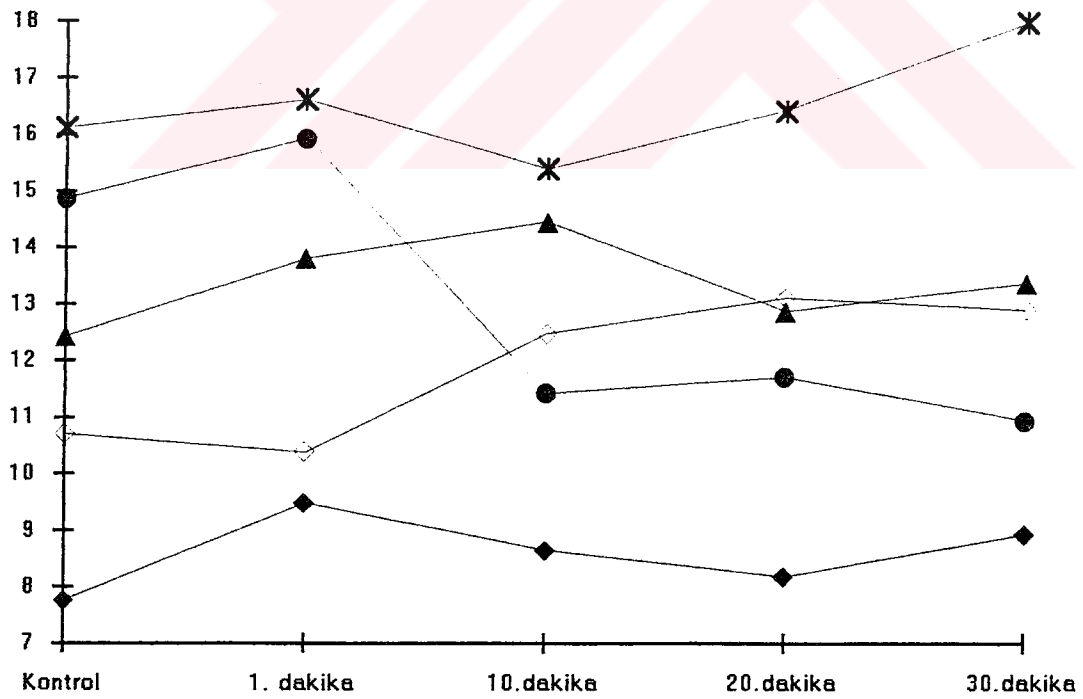
Grafik 1: Neostriatum-Atropin



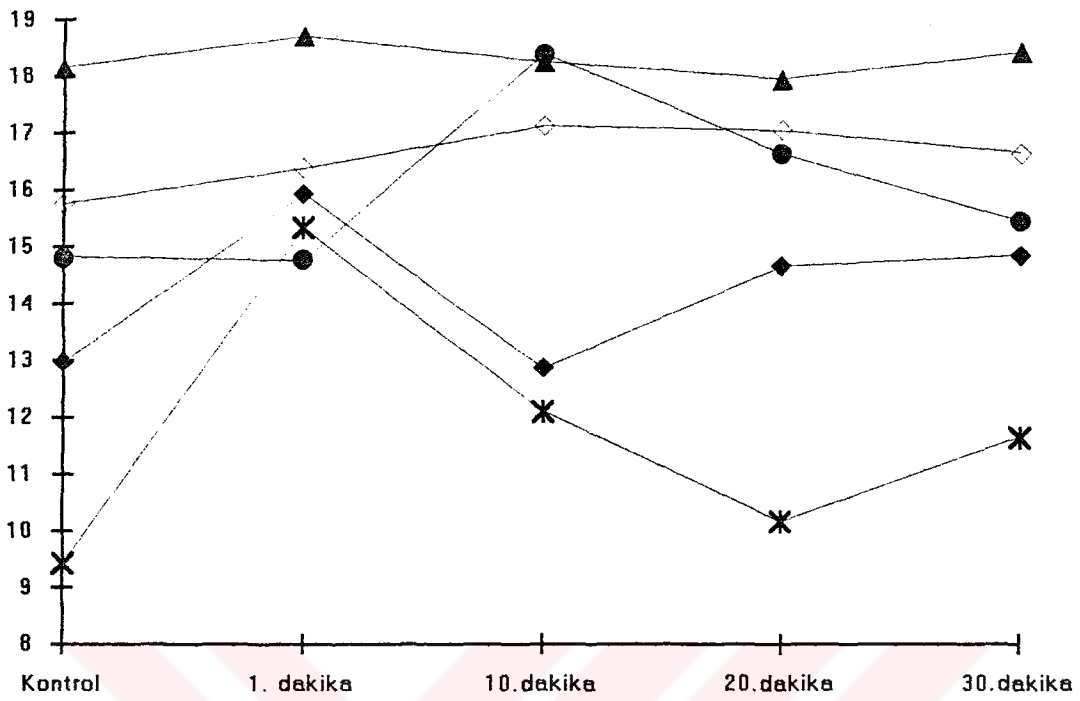
Grafik 2: Neostriatum-Amantadin



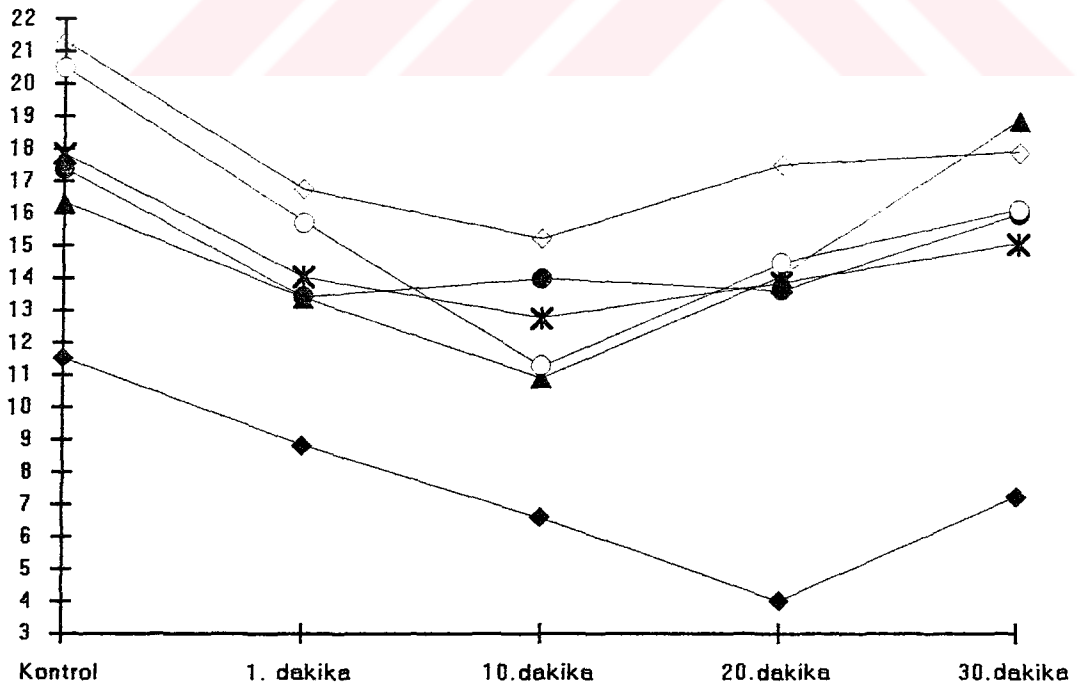
Grafik 3: Neostriatum- Diazepam



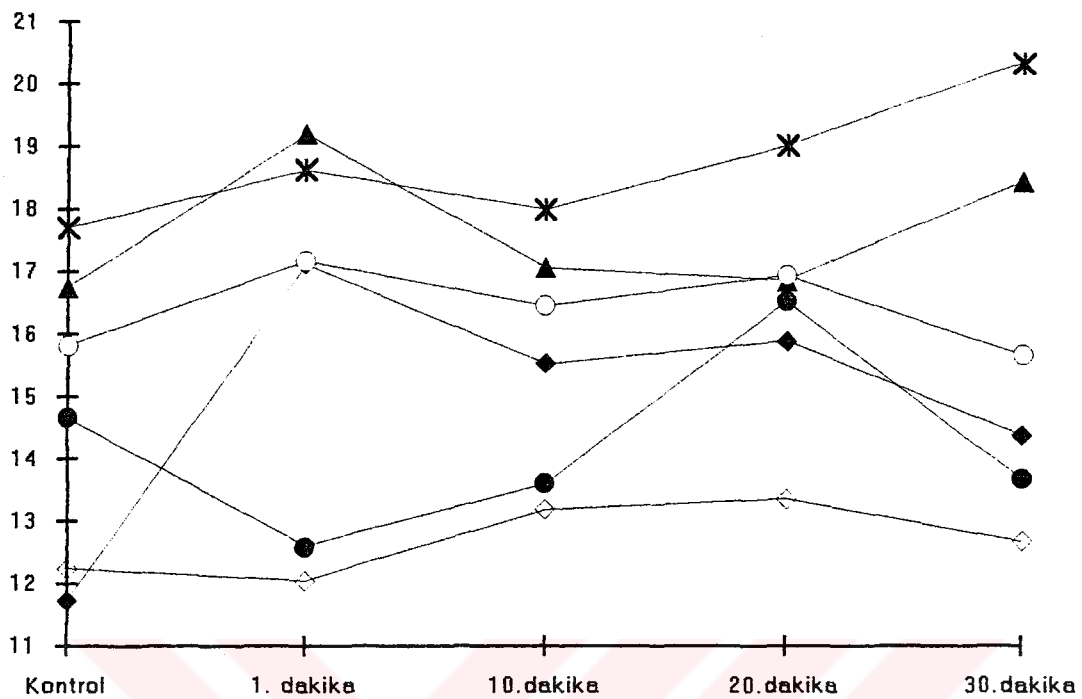
Grafik 4: Globus Pallidus-Atropin



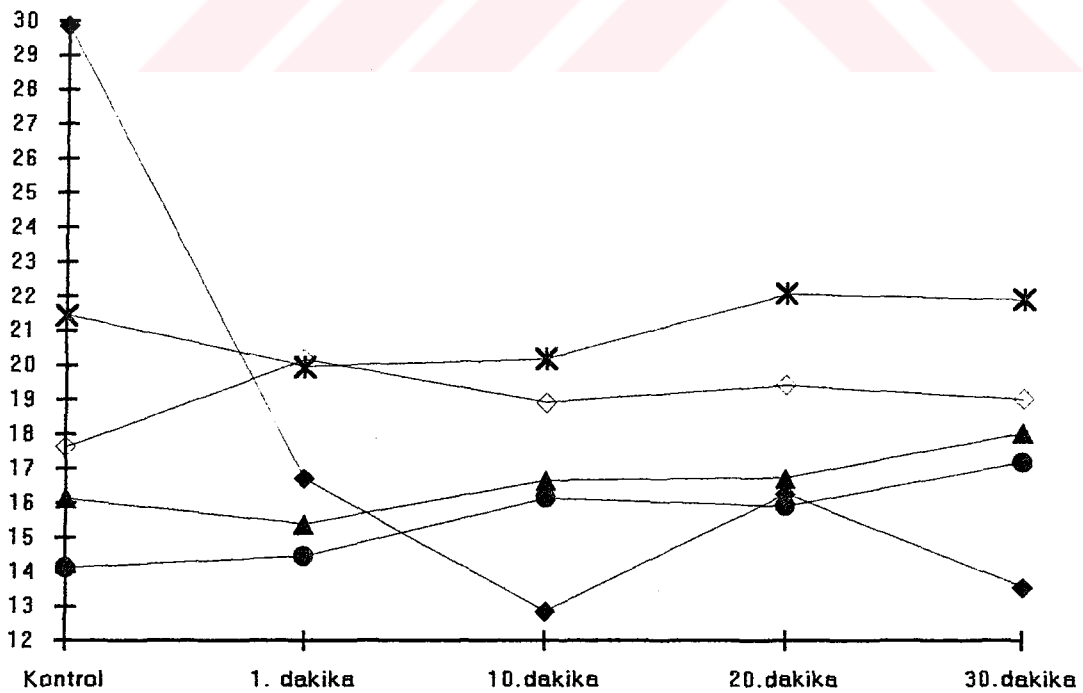
Grafik 5: Globus Pallidus-Amantadin



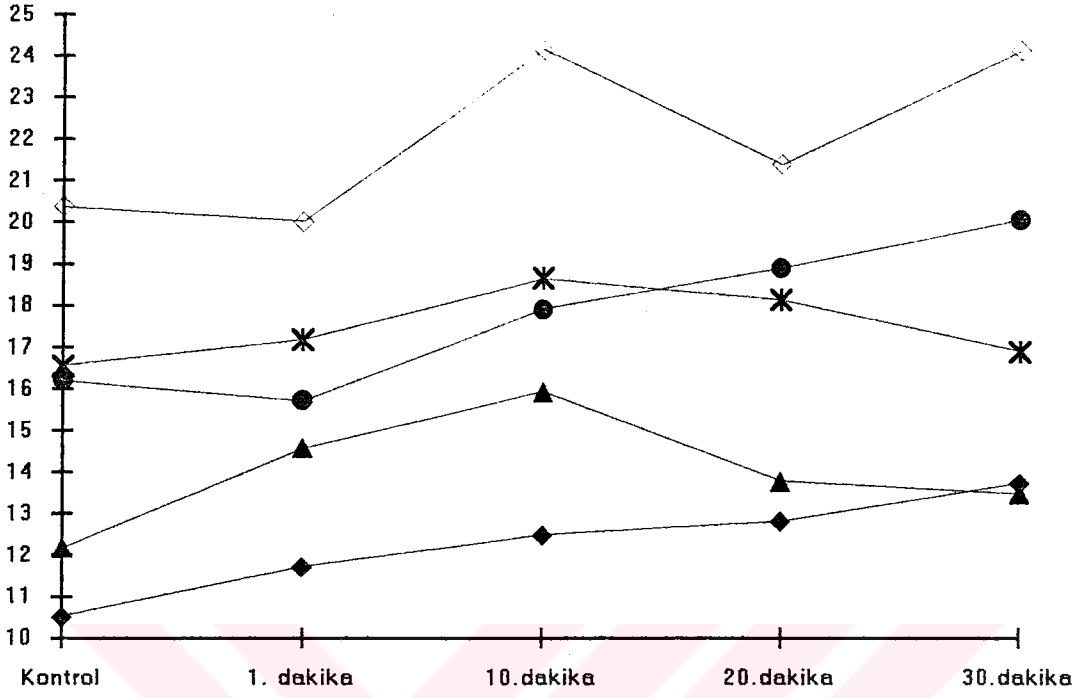
Grafik 6: Globus Pallidus-Diazepam



Grafik 7: Thalamus-Atropin



Grafik 8: Thalamus-Amantadin



Grafik 9: Thalamus-Diazepam

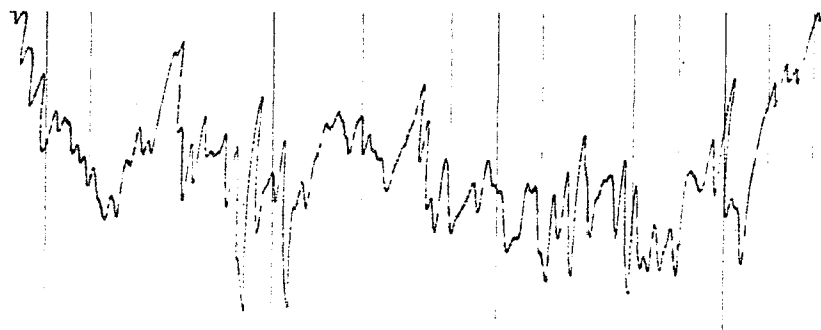
Her sembol ayrı bir hayvanı temsil etmektedir. Y skalasında gösterilen değerler milimetre cinsinden tremor amplitüd ortalamalarıdır.

	1. dakika	10. dakika	20. dakika	30. dakika
t değeri	11.043	7.146	4.002	2.174
p değeri	<0.0005	<0.0005	<0.005	<0.05

Tablo 1: Globus Pallidus-Diazepam Grubunun Kontrol Değerleri İle Karşılaştırılması.

	1. dakika	10. dakika	20. dakika	30. dakika
t değeri	-2.009	1.593	0.608	0.703
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo 2: Neostriatum-Diazepam Grubunun Kontrol Değerleri İle Karşılaştırılması.



Trase 1: Globus Pallidus-Diazepam Kontrol, 50 mm/sn, 200 mv/2cm



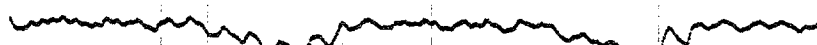
Trase 2: Globus Pallidus-Diazepam Kontrol 1.Dakika, 50 mm/sn, 200 mv/2cm



Trase 3: Globus Pallidus-Diazepam Kontrol 10.Dakika, 50 mm/sn, 200 mv/2cm



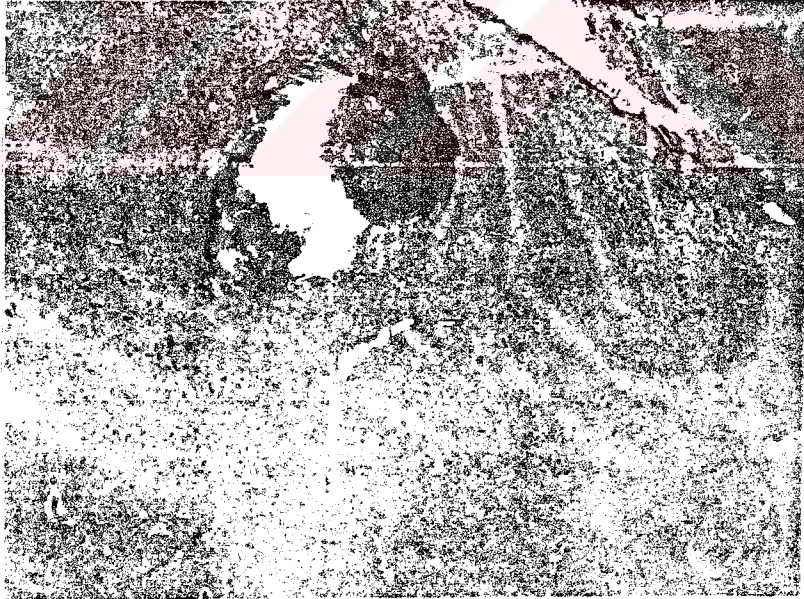
Trase 4: Globus Pallidus-Diazepam Kontrol 20. Dakika, 50 mm/sn, 200 mv/2cm



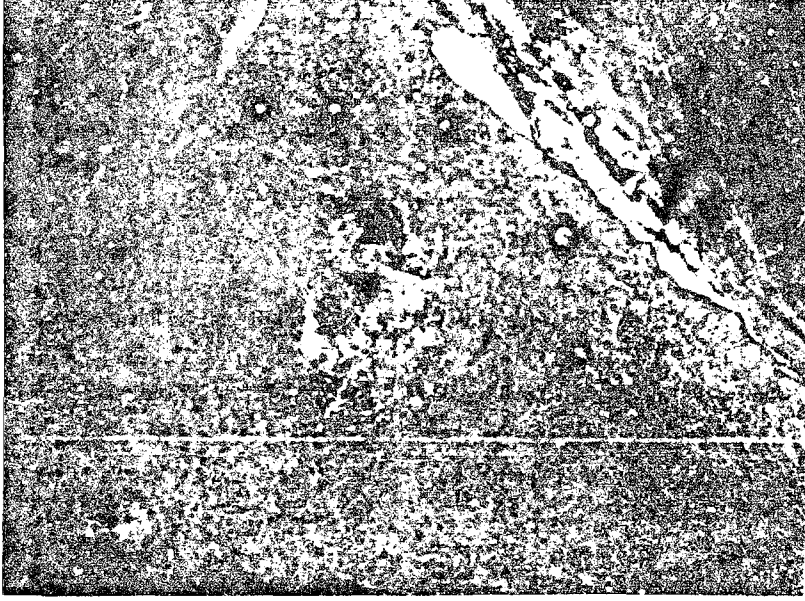
Trase 5: Globus Pallidus-Diazepam Kontrol 30.Dakika, 50 mm/sn, 200 mv/2cm



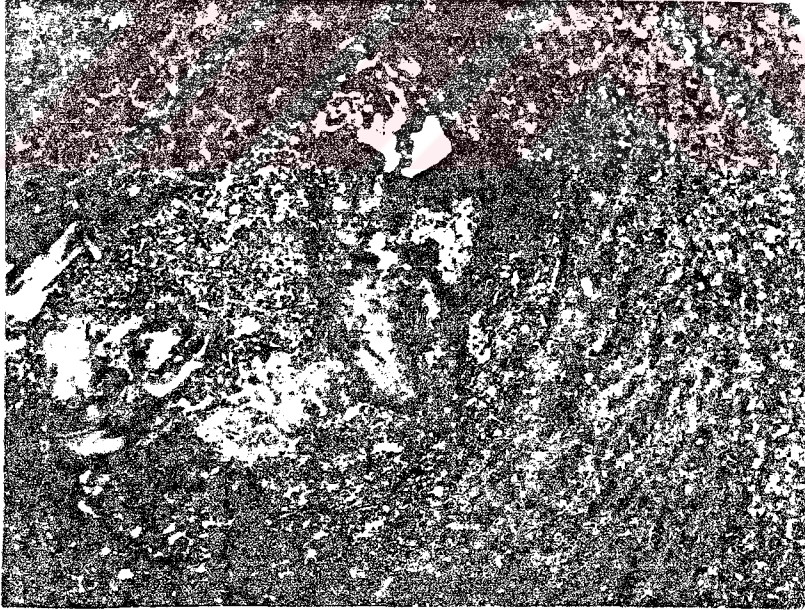
Resim 1: Hematoksilen-Eosin X 50 Pallidum
(Sağda 4. Ventrikül Boşluğu İzleniyor.)



Resim 2: Krezil Fast Viyolet ile Prusya Mavisi Reaksiyonu (+)
X50 Pallidum
(Sağ Üstte 4. Ventrikül Boşluğu İzleniyor.)



Resim 3: Krezil Fast Violet X50 Pallidum
(Sağ Üstte 4. Ventrikül Boşluğu İzleniyor.)



Resim 4: Hematoksilen-Eosin X125 Pallidum
(Prusya Mavisi Reaksiyonu +)

TARTIŞMA

Bu çalışmada 3,5 miligram/kg klorpromazin ve 20 miligram/kg intraperitoneal pentobarbiton kombinasyonları ile oluşturulan postural tremorlara, stereotaksik mikroenjeksiyon yöntemi ile Caudate nucleus, Globus pallidus ve Lateral posterior thalamik nükleus'a uygulanan GABA_{a+b}'erjik Diazepam, Antikolinerjik Atropin ve Dopaminerjik Amantadin'in etkileri incelendi. Çalışmadaki amaç; basal ganglionlar içerisinde bir denge halinde bulunan GABA, Dopamin ve Asetilkolinin, klorpromazin ve düşük doz pentobarbiton ile ortaya çıkan muhtemel hipo veya hiperaktivitelerini ortaya koymaktı.

Daha önceki çalışmalarımızda kobay ve kedilerde 3,5 mg/kg klorpromazin ve 20 mg/kg pentobarbiton kombinasyonları ile tesadüfen bulunan tremorları tanımlamıştık. Daha sonraki bir çalışmada ise; kobaylarda bu tremorların oluşması için klorpromazinin mutlak gerekli olmadığı ve sadece 20 mg/kg'lık pentobarbiton dozu ile tremorların ortaya çıkartılabildiğini belirtmiştik (1,2,3). Bu tremorlar en iyi supine pozisyonunda gözleendiği için, parkinson tremorlarında olduğu gibi bunlara da postural tremor denilmekte, antagonistik kaslardan yapılan karşılıklı kayıtlardan ise bunların ekstensor hakimiyetinde geliştiği ve fleksor kas gruplarının olaya daha az katıldığı anlaşılmaktadır. Ayrıca kobayda tremorların ortaya çıkmasından sonra L-1 seviyesinden yapılan spinalizasyonun, alt ekstremitelerde tremoru geri dönüşümsüz olarak durdurması, üst ekstremitelerde ise devam etmesi, bu tremorların supraspinal kaynaklı olduğuna işaret etmektedir.

Ellenbrock ve Cools, sıçan ventral striatumuna 0,5-1 mikrogram haloperidol enjekte ederek, ön ekstremitelerden elektromiyografik kas aktivitesi artışı saptadıklarını bildirmektedirler (79). Ancak bu ve daha önceki çalışmalarda 3,5 miligram/kg intraperitoneal klorpromazin ile herhangi bir tremorojenik aktivite oluşturulamamış ve tremor oluşumu için 20 miligram/kg dozundaki intraperitoneal pentobarbitonun mutlaka gerekli olduğu anlaşılmıştır. Kobayda oluşturulan tremorlar üzerine, GABA'erjik baklofenin intravenöz uygulanmasının dramatik bir iyileşmeye sebep olduğu ve bu ajanın antikolinerjik biperiden ve dopaminerjik amantadine HCl'den çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (2). Bütün bu bilgilerin ışığında, bu tremorların kortiko- striato-pallido-thalamo-kortikal çember veya bu çembere basal ganglionlar dışından katılan diğer anatomik birimlerin dengelenmiş fizyolojilerinin,

klorpromazin ve pentobarbiton kombinasyonu ile bozulduğu ve esas patolojinin basal ganglion çekirdekleri içerisindeki nöromodülatör ve nöromediatör sistemlerde ortaya çıktığı kabul edilebilir.

Bu çalışmada aynı tremor modeli sıçanlarda oluşturulmuştur. Hayvanların halihazırda anestezi durumunda bulunmalarının, deneysel analizlere olanak tanınması da ayrı bir avantajdır. Üç ayrı anatomik lokalizasyonun herbirine sabit volümlerde üçer ayrı madde verilmesi ile yapılan çalışmada sadece globus pallidusa verilen diazepam, tüm zaman dilimleri için çok anlamlı derecede etkili olmuştur. Bu sonuç üzerine ilk olarak düşünülecek olasılık; düşük doz pentobarbiton'un korteksi inhibe etmesi sonucu, kortiko- striato- pallidal glutamaterjik afferentlerin striatum ve pallidumdaki nöronlardan GABA salgılatamaması ve bunun eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan relatif asetilkolin artışıdır. İnhibitör GABA'nın azalması ile asetilkolinin eksitatör rolü ön plana çıkıyor ve tremor oluşturuyor olabilir. Ancak gerek daha önceki çalışmalarımızda izlediğimiz; korteksin diazepam ile reversibl inhibisyonu yerine, aspire edilerek irreversibl olarak inhibe edilmesinin benzer tremorlara yol açmaması, gerekse bu çalışmada diazepamın caudate putamen'e enjeksiyonu ile tremorlar üzerine anlamlı hiçbir sonuç elde edilememesi, bizi tremorların esas kaynağı konusunda globus pallidus ve bu birimin anatomik ilişkide olduğu basal ganglionlar dışındaki çekirdeklere yönelmektedir. Bu çekirdekler ise subthalamik nükleus, substansia nigra compacta, dorsal rafe nükleus ve pedunculopontine nükleustur (61). Bu nükleuslardan substansia nigra'dan gelenlerin globus pallidus nöronları ile simetrik, yani inhibitör doğada ilişkiye girmeleri ve her üç anatomik lokalizasyona da ayrı ayrı uyguladığımız dopaminerjik amantadine anlamlı cevaplar alınamaması, bizi bu nükleusun tremor kaynağı olabilme ihtimalinden tamamen uzaklaştırmaktadır. Geriye kalan yapılar ise, subthalamik nükleus ve beyin sapı yapılarından pedunculopontine nükleus ve dorsal rafe nükleus'tur.

Subthalamik nükleus; saniyede 10-35 spike üretme yeteneğinde olan (70) ve gerek substansia nigra retikulata ve gerekse globus pallidus eksternus ile çok sayıda afferent ve efferentlere sahip olup, bu anatomik yapıya basal ganglionların sürücü gücü de denilmektedir (63). Pallido-subthalamik projeksiyonlar GABA'erişik doğada olup, subthalamik nükleustaki spontan ateşlemeyi inhibe edici yapıdadır. Subthalamo-pallidal projeksiyonlar ise glutamaterjik ve eksitatör karakterdedir (68). Subthalamik nükleus, globus pallidus ve substansia nigra üzerinden thalamusta, özellikle de ventromedian ve parafasikuler çekirdeklerinde indirekt bir inhibisyon oluşturmaktadır. Primatlarda subthalamik nükleus'un lezyone edilmesi ile bu inhibisyon sistemi yıkılmakta ve sürekli ve anormal ekstremite hareketleri meydana gelmektedir (72).

Basal ganglionlar içerisinde bu kadar etkin bir göreve sahip olan subthalamik nükleus, klorpromazin ve düşük doz pentobarbiton kombinasyonları ile oluşturulan tremorlar için de açıklayıcı olabilir. Primatlarda subthalamik nükleus'a eksitotoksik maddeler vererek irreversibl şekilde oluşturulan anormal ekstremite hareketleri, ratlarda kullanılan pentobarbitonun etkisi ile subthalamik nükleusun spontan ateşlemelerini reversibl olarak inhibe ediyor ve bu etki ile oluşan disinhibisyon ise, thalamus son noktasında eksitator bir cevap olarak karşımıza çıkıyor olabilir. Veya düşük doz pentobarbiton etkisi ile subthalamik nükleusta meydana gelen inhibisyon sonucu, subthalamo- pallidal afferentlerin eksitator uyarıları ile pallidumdaki nöronlardan salgılatılması gereken GABA salgılatılmıyor ve dengeyi asetilkolin lehine bozuyor olabilir.

Globus pallidus'taki dengenin GABA aleyhine bozulması, beyin sapı çekirdeklerinden pedunculopontine nükleus ve/veya dorsal rafe nükleus'un globus pallidus'a subthalamik nükleus aracılığı ile, veya direkt yoldan etkileri ile ortaya çıkıyor olabilir.

Parkinsonlu hastaların serebral ve serebellar kortekslerinde GABA'nın anlamlı derecede azalmış olduğu ve basal ganglionlardaki glutamik asit dekarboksilaz aktivitesi ile tremorların şiddeti arasında yüksek derecede ilişki olduğu bildirilmiştir (81). Diğer taraftan MPTP ile deneysel Parkinson oluşturulmuş maymunlarda, subthalamik nükleus'un selektif olarak ibotenik asit ile lezyone edilmesi, oluşan tremor ve rijiditeyi kontrilateral ekstremitelere önlediği gibi, akinezi ve bradikineziyi de dramatik bir biçimde durdurmaktadır (7). Primatlarda MPTP vererek oluşturulan parkinson tablosunun, bu çalışmada sıçanlarda klorpromazin ve pentobarbiton kombinasyonu ile oluşturulan tablodan farklılıklarını, bu iki tür arasındaki anatomofizyolojik farklılıklarla izah etmek mümkündür. Ancak bu çalışmanın dopamin ile yapılan bölümlerinde, bu maddenin klorpromazin ve pentobarbiton kaynaklı tremorlar üzerine etkili olmadığını gösterilmesi ve buna bağlı olarak substansia nigra ve nigrostriatal yolağın bu olayın dışına çıkartılabilmesi bizi, biraz önce sözünü ettiğimiz subthalamik nükleus, pedunculopontine nükleus ve dorsal rafe nükleus üçlüsünden bir veya birkaçını daha kapsamlı olarak, bu tremorların kaynağı olarak düşünmeye yöneltmektedir.

Barbitüratlar için doza bağlı olarak oluşan sedasyon, hipnoz, anestezi ve koma basamaklarına ve özellikle de hipnoz ve anestezi basamakları arasına tremorojen etkilerini de eklemek, bu konunun daha kapsamlı deneysel verilerle donatılması sonucu çok yakında gerçekleştirilecektir.

KAYNAKLAR:

- 1) Tan, Ü., Gepdiremen, A., Kutlu, N., Cankaya, A.: A simple tremor model induced by pentobarbitone in guinea pig. *Intern J Neuroscience*. 61: 77-81, 1991.
- 2) Tan, Ü., Gepdiremen, A., Banoğlu, N., Kutlu, N.: Intermittent tremor-bursts induced by chlorpromazine and pentobarbitone in guinea pigs: A new tremor model. *Intern J Neuroscience*. 61: 221-228, 1991.
- 3) Tan, Ü., Gepdiremen, A., Kutlu, N., Cankaya, A.: Parkinsonien-like tremor induced by a combined application of chlorpromazine and pentobarbitone in cats with left paw preference. *Intern J Neuroscience*. 63:157-162, 1992.
- 4) Burns, R.S., Chiueh C.C., Markey S.P., et al.: A primate model for parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by MPTP. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 80: 4546-4550, 1983.
- 5) Langston, J.W., Forno, L.S., Rebert C.S., et al.: Selective nigral toxicity after systemic administration of MPTP in the squirrel monkey. *Brain Res*. 292: 390-394, 1984.
- 6) Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W., et al.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine analog synthesis. *Science*. 219: 979-990, 1983.
- 7) DeLong, M.R.: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *TINS*. 13: 281-285, 1990.
- 8) Markey, S.P.: MPTP: A new tool to understand parkinson's disease. *Discussions in Neuroscience*. 3: 11-49, 1986.
- 9) Sovner, R. and DiMascio, A.: Extrapyramidal syndromes and other neurological side effects of psychotropic drugs. Eds: Lipton, M.A., DiMascio, A. and Killam K.F., In: *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven Press, New York. 1978, 1021-1032.
- 10) Hoffman, W.F., Labs, S.M. and Casey, D.E.: Neuroleptic induced parkinsonism in older schizophrenics. *Biological Psychiatry*. 22: 427-439. 1987.
- 11) Fowler, S.C., Liao, R. and Ksjoldager, P.: A new rodent model for neuroleptic induced pseudoparkinsonism: low doses of haloperidol increase forelimb tremor in the rat. *Behavioral Neuroscience*. 104: 449-456. 1990.

- 12) Gowers, W.R.: A manual of disease of the nervous system (American ed.). Ed: Blakistan, P., Philadelphia, 1988, 995-1013.
- 13) Peterson, F.A.; Contribution to the study of muscular tremor. *J Nerv Ment Dis.* 16: 99-112. 1989.
- 14) Albin, R.L., Young, A.B. and Penney, J.B.: The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS.* 12: 366-374, 1989.
- 15) Kubota, Y., Inagaki, S., Kito, S., et al.: Innervation of substance P neurons by catecholaminergic terminals in the neostriatum. *Brain Res.* 375: 163-167. 1986.
- 16) Pasik, P., Pasik, T. and DiFiglia, M.: The internal organization of the neostriatum in mammals. Eds: Divac, I. and Oberg, R.G.E. In:"The Neostriatum". Pergamon Press, Oxford, 1979, pp. 5-36.
- 17) Izzo, P.N., and Bolam, J.P.: Cholinergic synaptic input to different parts of spiny striatonigral neurons in the rat. *J Comp Neurol.* 269: 219-234. 1988.
- 18) Gerfen, C.R., Baimbridge, K.G. and Miller, J.J.: The neostriatal mosaic: compartmental distribution of calcium binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey. *Proc Natl Acad Sci USA.* 82: 8780-8784. 1985.
- 19) DiFiglia, M.: Synaptic organisation of cholinergic neurons in the monkey neostriatum. *J Comp Neurol.* 255: 245-258. 1987.
- 20) Chang, H.T., and Kitai, S.T.: Projection neurons of the nucleus accumbens: an intracellular labeling study. *Brain Res.* 347: 112. 1985.
- 21) Danner, V.H., and Pfister, C.: Investigation on the cytoarchitecture of the nucleus accumbens septi of the rat. *Anat Anz.* 150: 264, 1981.
- 22) Kubota, Y., Inagaki, S., Kito, S., et al.: Dopaminergic axons directly make synapses with GABA'ergic neurons in the rat neostriatum. *Brain Res.* 406: 147-156. 1987.
- 23) Bolam, J.P., Wainer, B.H., and Smith, A.D.: Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi impregnation and electron microscopy. *Neuroscience.* 12: 711-718, 1984.
- 24) Phelps, P.E., Houser, C.R., and Vaughn, J.E.: Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase within the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study of cholinergic neurons and synapses. *J Comp Neurol.* 238: 286-307, 1985.

- 25) Kubota, Y., Inagaki, S., Shimada, S., et al.: Neostriatal cholinergic neurons receive direct synaptic inputs from dopaminergic axons. *Brain Res.* 413: 179-184, 1987.
- 26) Barrington-Ward, S.J., Kilpatrick, I.C., Phillipson, O.T., et al.: Evidence that thalamic efferent neurons are non-cholinergic: a study in the rat with special reference to the thalamostriatal pathway. *Brain Res.* 299: 146-151, 1984.
- 27) Pasik, P., Pasik, T., Holstein, G.R., et al.: GABA'ergic elements in the neuronal circuits of the monkey neostriatum: a light and electron microscopic immunocytochemical study. *J Comp Neurol.* 270: 157-170, 1988.
- 28) Smith, Y., and Parent, A.: Neuropeptid Y immunoreactive neurons in the striatum of cat and monkey: morphological characteristics, intrinsic organization and colocalization with somatostatin. *Brain Res.* 372: 241-252, 1986.
- 29) Kowall, N.W., Ferrante, R.J., Beal, M.F., et al.: Neuropeptid Y, somatostatin and reduced nicotinamid adenin dinucleotid phosphate diaphorase in the human striatum: a combined immunocytochemical and enzyme histochemical study. *Neuroscience.* 20: 817-828, 1987.
- 30) Aoki, C., and Pickel, V.M.: Neuropeptide Y containing neurons in the rat striatum: ultrastructure and cellular relations with tyrosine hydroxylase containing terminals and with astrocytes. *Brain Res.* 459: 205-225, 1988.
- 31) DiFiglia, M. and Aronin, N.: Quantitative electron microscopic study of immunoreactive somatostatin axons in the rat striatum. *Neurosci Lett.* 50: 325-331, 1984.
- 32) Chesselet, M.F. and Graybiel, A.M.: Striatal neurons expressing somatostatin-like immunoreactivity: Evidence for a peptidergic interneuronal system in the cat. *Neuroscience.* 17: 547-571, 1986.
- 33) Takagi, H., Mizuta, H., Inagaki, S., et al.: The occurrence of cholecystokinin-like immunoreactive neurons in the rat neostriatum: Light and electron microscopic analysis. *Brain Res.* 309: 346-349, 1984.
- 34) Bolam, J.P., Ingham, C.A., Izzo, P.N., et al.: Substance P-containing terminals in synaptic contact with cholinergic neurons in the neostriatum and basal forebrain: a double immunocytochemical study in the rat. *Brain Res.* 397: 279-289, 1986.
- 35) Beal, M.F., Frank, R.C., Ellison, D.W., et al.: The effect of neuropeptide Y in striatal catecholamines. *Neurosci Lett.* 71: 118-125, 1986.
- 36) DiFiglia, M., Pasik, T., and Pasik, P.: Ultrastructure of golgi impregnated and gold-toned spiny and aspiny neurons in the monkey neostriatum. *J Neurocytol.* 9:471-492, 1980.

- 37) Theriault, E., and Landis, D.M.D.: Morphology of striatal neurons containing VIP- like immunoreactivity. *J Comp Neurol.* 256: 1-13, 1987.
- 38) Magistretti, P.J., Morrison, J.H., Shoemaker, W.J., et al.: Vasoactive intestinal polypeptide induces glycogenolysis in mouse cortical slices: A possible regulatory mechanism for the local control of energy metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 78: 6535-6539, 1981.
- 39) Dubach, M., Schmidt, R., Kunkel, D., et al.: Primate neostriatal neurons containing tyrosine hydroxylase: immunohistochemical evidence. *75:204-210,* 1987.
- 40) Soghomonian, J.J., Descarries, L., and Watkins, K.C.: Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features: a radioautographic and immunocytochemical study. *Brain Res.* 481: 67-86, 1989.
- 41) Walaas, S.I., Jahn, R., and Greengard, P.: Quantitation of nerve terminal populations: synaptic vesicle-associated proteins as markers for synaptic density in the rat neostriatum. *Synapse.* 2:516-520, 1988.
- 42) Meredith, G.E., Blank, B. and Groenewegen, H.J.: The distribution and compartmental organisation of cholinergic neurons of nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience.* 31:327, 1989.
- 43) Parent, A.: Extrinsic connections of the basal ganglia. *TINS.* 13: 254-258, 1990.
- 44) Sugimoto, T., Takada, M., Kaneko, T., et al.: Substance P-positive thalamocaudate neurons in the centro median- parafascicular complex in the cat. *Brain Res.* 323: 181-184, 1984.
- 45) Sugimoto, T., Itoh, K., Yasui, Y., et al.: Coexistence of neuropeptides in projections neurons of the thalamus in the cat. *Brain Res.* 347: 381-384, 1985.
- 46) Phelps, P.E., and Vaughn, J.E.: Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase in rat ventral striatum: a light and electron microscopic study. *J Neurocytol.* 15: 595, 1986.
- 47) Chang HT.: Anatomical analysis of electro-physiologically characterized neurons in the rat striato-pallidal system. Ed: Wouterlood, F.G. In: "Approaches to the analysis of neuronal microcircuits and synaptic interactions. Handbook of Chemical Neuroanatomy" . Elsevier Science Publish ,Amsterdam. 1990.
- 48) Okoyama, T., Kubota, Y., Kito, S., et al.: A light and electron microscopic study of calcitonin gene related peptide in the rat caudate putamen. *Brain Res Bull.* 22: 657-663, 1989.
- 49) LeGreves, P., Nyberg, F., Terenius, L., et al.: Calcitonine gene related peptide is a potent inhibitor of substance P degradation. *Eur J Pharmacol.* 115:309-311, 1985.

- 50) Steinbusch, H.W.M., Sauren, Y., Groenewegen, H., et al.: Histaminergic projections from the premammillary and posterior hypothalamic region to the caudate putamen complex in the rat. *Brain Res.* 368:389-393, 1986.
- 51) Woolf, N.J., and Butcher, L.L.: Cholinergic systems in the rat brain: III. projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain. *Brain Res Bull.* 16:603-637, 1986.
- 52) Stoof, J.C., and Keibarian, J.W.: Two dopamine receptors: Biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Science.* 35:2281-2285, 1984.
- 53) Voorn, P., Jorritsma-Byham, B., VanDijk, C., et al.: The dopaminergic innervation of the ventral striatum in the rat: A light and electron microscopic study with antibodies against dopamine. *J Comp Neurol.* 251: 81-87, 1986.
- 54) Henselmans, J.M.L., Stoof, J.C. and Hoogland, P.V.J.M.: Regional difference in the D2 receptor mediated inhibition of the release of acetylcholine in the nucleus accumbens but not in the neostriatum of the rat. *Dutch Fed Meetings.* 29:165-171, 1988.
- 55) Jones, M.W., Kilpatrick, I.C. and Phillipson, O.T.: Regulation of dopamine function in the nucleus accumbens of the rat by the thalamic paraventricular nucleus and adjacent midline nuclei. *Exp Brain Res.* 76: 572-578, 1989.
- 56) Filloux, F., Dawson, T.M. and Wamsley, J.K.: Localization of nigrostriatal dopamine receptor subtypes and adenylate cyclase. *Brain Res Bull.* 20: 447-459, 1988.
- 57) Scheel-Kruger J.: Dopamine- GABA interactions: Evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and limbic system. *Acta Neurol Scand.* 73:107-119, 1988.
- 58) Takada, M., and Hattori, T.: Glycine: an alternative transmitter candidate of the pallidosubthalamic projection neurons in the rat. *J Comp Neurol.* 262:165-172, 1987.
- 59) Holstein, G.R., and Pasik, P.: Synaptology of immunocytochemically- identified GABAergic and enkefalinergic terminals in monkey substantia nigra. *Soc Neurosci Abstr.* 13: 28, 1987.
- 60) Woulfe, J. and Beaudet, A.: Immunocytochemical evidence for direct connections between neurotensin containing axons and dopaminergic neurons on the rat midbrain tegmentum. *Brain Res.* 479:402-406, 1989.

- 61) Sugimoto, T., and Mizuno, N.: Neurotensin in projection neurons of the striatum and nucleus accumbens, with reference to coexistence with enkephalin and GABA: an immunohistochemical study in the cat. *J Comp Neurol.* 257:383-395, 1987.
- 62) Chang, H.T., and Luo, H.: Calcitonin gene related peptide (CGRP) in the rat substantia innominata and globus pallidus: a light and electron microscopic immunocytochemical study. *Brain Res.* 495:167-172, 1989.
- 63) Kitai, S.T., and Kita, H.: Anatomy and physiology of the subthalamic nucleus: a driving force of the basal ganglia. Eds: Carpenter, M.B. and Jayaraman, A. In: "The basal ganglia II. Structure and function- Current concepts". *Adv Behav Biol.*, Vol 32. Plenum press- New York. 1987, pp:357-373.
- 64) Parent, A.: Dopaminergic innervation of the basal ganglia in normal and parkinsonian monkeys. Eds: Schneider, J.S. and Gupta, M. In: "Current concepts in parkinson disease research". Hans Huber Press, Toronto. 1989.
- 65) Lindvall, O., and Björklund, A.: Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway. *Brain Res.* 172:169-173, 1979.
- 66) Parent, A., and DeBellefeuille, L.: Organisation of efferent projection from the internal segment of the globus pallidus in primates as revealed by fluorescent retrograde labelling method. *Brain Res.* 245: 201-214, 1982.
- 67) Kita, H., and Kitai, S.T.: Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J Comp Neurol.* 260: 435-452, 1987.
- 68) VanderKooy, D., and Hattori, T.: Single subthalamic nucleus project to both the globus pallidus and substantia nigra in the rat. *J Comp Neurol.* 192:751-790, 1980.
- 69) Feger, J., Vézole, I., Renwart, N., et al.: The rat subthalamic nucleus: electrophysiological and behavioral data. Ed: Crossman, A.R. In: "Current problems in neurology". *Neural mechanisms in disorders of movement.* John Libbey, London. 1989, pp: 37-43.
- 70) Feger J., Robledo, P., and Renwart, N.: The subthalamic nucleus: New data, new questions. Ed: Bernardi, G. In: "The basal ganglia III. Advances in behavioral biology". Plenum Press, New York. 1990, pp:99-108.
- 71) Mintz I., Hammond, C., and Féger, J.: Exitatory effect of iontophoretically applied dopamine on the rat subthalamic nucleus. *Brain Res.* 375:172-175, 1986.

- 72) DeLong M.R., and Georgepulos, A.P.: Motor functions of the basal ganglia. Eds: Brookhart, J.M., and Mountcastle, V.B. In: "Handbook of physiology, the nervous system, II, Part 2". American Physiol Soc, Bethesda, Maryland. 1981, pp:1017-1071.
- 73) Garret, E.A., and Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. TINS. 13:266-270, 1990.
- 74) Aminoff, M.J.: Pharmacologic management of parkinsonism and other movement disorders. Ed: Katzung, B.G. In: "Basic and clinical pharmacology". Appleton and Lange, New York. 1989, p: 334-344.
- 75) Coté, L., and Crutcher, M.D.: The basal ganglia. Ed: Kandel, R.E., Schwartz, J.H., and Jessell, T.M. In: "Principles of neural science". Elsevier Science Publish, London. 1991, p: 647-659.
- 76) Paxinos, G., and Watson, C.: "The rat brain in stereotaxic coordinates." Academic Press Inc., Orlando, Florida. 1986.
- 77) Bancroft, J.D., and Stevens, A.: "Theory and practice of histological techniques". Churchill Livingstone, London. p:343. 1982.
- 78) Goldstein, A.: "Biostatistics and introductory text". The Mc Millan Co. New York. 1971.
- 79) Ellenbrock, B.A., and Cools, A.: The differential role of the dorsal and ventral striatum in the regulation of the forelimb and hindlimb muscle tone. Society for Neurosci. 66:8-19, 1988.
- 80) Nestoros, J.N.: Ethanol specifically potentiates GABA mediated neurotransmission in feline cerebral cortex. Science. 209: 708-710, 1980.
- 81) Rinne, U.K.: Recent advances in research on parkinsonism. Acta Neurologic Scandinavica. 57: 77-113, 1978.