



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**L-DOPA İNDÜKLÜ SIÇAN DİSKİNEZİ MODELİNDE KETAMİNİN
ROLÜ**

NURDAN TEKİN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. REZZAN GÜLHAN
SİNİR BİLİMLERİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**L-DOPA İNDÜKLÜ SIÇAN DİSKİNEZİ MODELİNDE KETAMİNİN
ROLÜ**

NURDAN TEKİN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. REZZAN GÜLHAN
SİNİR BİLİMLERİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2024

 Sağlık Bilimleri Enstitüsü	DOKTORA TEZ ONAY FORMU	Doküman No: SBE-DR-9f
		İlk Yayın Tarihi: 18.01.2022
		Revizyon Tarihi: 09.05.2022
		Revizyon No: 01
Kurum	: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
Program türü	: Doktora	
Anabilim Dalı	: Nörolojik Bilimler	
Tez Sahibi	: Nurdan Tekin	
Sınav Tarihi ve Saati	: 06.08.2024 13:00	
Tez Başlığı	: L-DOPA indüklü sıçan diskinezi modelinde ketaminin rolü	
Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.		
JÜRİ ÜYELERİ	Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza
Danışman	Prof. Dr. Rezzan Gülhan	
Üye	Prof. Dr. Adnan Dağçınar	
Üye	Prof. Dr. Medine Gülcebi İdrizoğlu	
Üye	Prof. Dr. Filiz Onat	
Üye	Prof. Dr. Safiye Çavdar	
Üye	Doç. Dr. Devrim Öz Arslan	
ONAY		
Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.		
Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü		

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Nurdan Tekin

TEŞEKKÜR

Bu doktora tezinin hazırlanmasında bana destek olan danışmanım Prof. Dr. Rezzan Gülhan'a, tez jürime, çalışma arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim. Sabırları, rehberlikleri ve katkılarıyla bu süreci mümkün kıldılar. Herkese en içten şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışması, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 1002 Hızlı Destek Programı kapsamında 232S232 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	iii
TABLO LİSTESİ	iv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1.Bazal Ganglia	5
4.1.1. Bazal ganglia döngüleri	5
4.1.2. Dopamin ve L-DOPA	7
4.1.3. Dopaminin bazal gangliadaki rolü	9
4.2.Parkinson Hastalığı	10
4.2.1. Klinik özellikleri	12
4.2.2. Etiyoloji ve risk faktörleri	14
4.2.2.1.Çevresel faktörler	15
4.2.2.2.Genetik faktörler	16
4.2.2.3.Enfeksiyon	16
4.2.3. Hastalık patogenezi	17
4.2.3.1.α-sinüklein hatalı katlanması ve agregasyon	18
4.2.3.2.Mitokondrial disfonksiyon	18
4.2.3.3.Disfonksiyonel protein yıkım sistemi	19
4.2.3.4.Nöroinflamasyon.....	20
4.2.4. Patoloji.....	21
4.2.5. Parkinson hastalığında bazal gangliadaki değişiklikler.....	24
4.2.6. Parkinson hastalığında güncel tedavi	26
4.2.6.1.Levodopa.....	30
4.2.6.2.Dopamin reseptör agonistleri	33
4.2.6.3.Katekol-O-metiltransferaz (KOMT) ve monoamin oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörleri.....	34
4.2.6.4.Amantadin	35
4.2.6.5.Antikolinerjik ilaçlar	35
4.2.6.6.Cerrahi tedavi	36
4.3.Parkinson Hastalığında Levodopa Tedavisi ile İlişkili Komplikasyonlar	36

4.3.1. Levodopa indüklü diskinezi	37
4.3.2. LID'in altında yatan nöral mekanizmalar	39
4.3.3. Dopamin ve dopamin reseptörlerinin rolü	39
4.3.4. Glutamatın ve glutamat reseptörlerinin rolü	40
4.3.5. L-DOPA indüklü diskinezide tedavi stratejileri	41
4.3.5.1. Levodopa Tasarrufu (<i>sparing</i>)	41
4.3.5.2. Sürekli Dopaminerjik Taşıma	42
4.3.5.3. Levodopaya dopamin agonistlerinin eklenmesi	42
4.3.5.4. Amantadin ve diğerleri	43
4.4. Parkinson Hastalığında Hayvan Modelleri	45
4.4.1. Toksin temelli modeller	46
4.4.1.1. 6-Hidroksidopamin (6-OHDA)	46
4.4.1.2. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP)	50
4.5. L-DOPA İndüklü Diskinezi Modelleri	51
4.5.1. Sıçan L-DOPA indüklü diskinezi modeli	52
4.6. Ketamin	54
5. GEREÇ ve YÖNTEM	57
5.1. Deney Hayvanlarının Özellikleri ve İzolasyon Koşulları	57
5.2. Kimyasallar ve İlaçlar	57
5.3. Deney Protokolü	57
5.4. Solüsyon Hazırlanması	59
5.5. Stereotaksik Cerrahi	59
5.6. PH Validasyonu ve Diskinezi Oluşturulması	60
5.7. Davranışsal Testler	60
5.7.1. Apomorfinle tetiklenen rotasyon testi	60
5.7.2. Silindir testi	61
5.7.3. Anormal İstemsiz Hareket (AIH) skorlaması	61
5.8. Beyin Dokularının Elde Edilmesi	64
5.9. İmmunohistokimyasal Çalışma	64
5.9.1. Beyin kesme	64
5.9.2. İmmunohistokimya yöntemi	64
5.9.3. Tirozin hidroksilaz immunoreaktivitesinin değerlendirilmesi	66
5.10. Verilerin Analizi	66
6. BULGULAR	68
6.1. Dopaminerjik Lezyonun Davranışsal Testlerle Doğrulaması	68

6.2.İmmunohistokimyasal Analiz ile Model Validasyonu.....	70
6.3.Tekrarlayan L-DOPA Uygulamasının AIH Skorlarına Etkisi	71
6.4. Tekrarlayan L-DOPA Uygulamasının AIH alt tip (ALO AIH) Skorlarına Etkisi.....	72
6.5. Diskinezi Oluşturulmuş Sıçanlarda Ketamin Tedavisinin AIH Skorlarına Etkisi.....	74
6.6.Diskinezi Oluşturulmuş Sıçanlarda Ketamin Tedavisinin AIH alt tip Skorlarına Etkisi	75
6.7.Ketamin Tedavisinin Kümülatif AIH Süresine ve Genliğine Etkisi.....	77
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	78
8. KAYNAKLAR	87
9. ÖZGEÇMİŞ	129
10. BİLİMSEL FAALİYETLER	130
11. EKLER	133

KISALTMALAR LİSTESİ

6-OHDA	:	6-Hidroksidopamin hidrobromid
AIH	:	Anormal istemsiz hareket
AMPA	:	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
cAMP	:	Siklik adenzin monofosfat
DARPP-32	:	Dopamin-ve-cAMP tarafından dzenlenen nronal fosfoprotein
DAT	:	Dopamin transporter
DBS	:	Derin Beyin stimölasyonu
EPSP	:	Eksitatuvar post-sinaptik potansiyel
GABA	:	Gama-aminobütirik asit
GPe	:	Globus pallidus eksterna
GPI	:	Globus pallidus interna
HFS	:	Yüksek frekanslı stimölasyon (High Frequency Stimulation)
KOMT	:	Katekol-O-metil transferaz
KBB	:	Kan beyin bariyeri
L-DOPA	:	3,4-dihidroksi-L-fenilalanin, levodopa
LID	:	L-DOPA ile indüklenen diskinezi
LTP	:	Long-term potentiation
LTD	:	Long-term depression
MAO	:	Monoamin oksidaz
MFB	:	Medial ön beyin demeti
MPPP	:	1-metil-4-fenil-4-propiyonpiperidin
MPTP	:	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MSN	:	Medium spiny nron
NAT	:	Noradrenalin taşıyıcı
NMDA	:	N-metil-D-aspartat
PH	:	Parkinson hastalığı

PKA	:	Protein kinaz A
SF	:	Serum fizyolojik
SN	:	Substansia nigra
SNpc	:	Substansia nigra pars kompakta
SNpr	:	Substansia nigra pars retikülata
SSS	:	Santral sinir sistemi
STN:	:	Subtalamik nükleus
TH	:	Tirozin hidroksilaz
UPS	:	Ubiquitin-proteazom sistemi
VA	:	Talamusun ventral anterior çekirdeği
VLa	:	Ventrolateral çekirdeğinin anterior kısmı
VTa	:	Ventral tegmental alan

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1.	Bazal ganglia döngülerinde klasik model.....	7
Şekil 2.	Dopamin biyosentezi.....	9
Şekil 3.	Parkinson hastalığının klinik semptomları ve zaman içindeki seyri.....	13
Şekil 4.	Parkinson hastalığında önerilen bazal ganglia döngüsü.....	25
Şekil 5.	Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları....	27
Şekil 6.	L-dopa indüklü diskinezi bazal ganglia döngüleri.....	39
Şekil 7.	Dopaminerjik nöronda 6-OHDA'nın nörotoksik etkisinin şematik gösterimi.....	48
Şekil 8.	Amfetamin ve apomorfin uygulamasının tetiklediği rotasyon davranışının şematik gösterimi.....	50
Şekil 9.	LID modeli için geliştirilen AIH amplitüt ölçeğinin görselleştirmesi.....	54
Şekil 10.	Deney tasarımı.....	58
Şekil 11.	Ketamin tedavi şeması.....	59
Şekil 12.	MFB'ye 6-OHDA uygulanan sıçanlarda silindir testi skorları.....	69
Şekil 13.	Diskinezi oluşturulmuş sıçanlarda AIH ve rotasyon skorları arasındaki ilişki.....	69
Şekil 14.	SNpc'de tirozin hidroksilaz immunoreaktivitesi.....	70
Şekil 15.	Tekrarlayan L-DOPA tedavisinin AIH skorlarına etkisi.....	71
Şekil 16.	Tekrarlayan L-DOPA tedavisinin total AIH alt tip (ALO) diskinezi skorlarına etkisi.....	73
Şekil 17.	Diskinezi oluşturulmuş sıçanlarda ketamin tedavisinin AIH skorlarına etkisi.....	75
Şekil 18.	Diskinezi oluşturulmuş sıçanlarda ketamin tedavisinin AIH alt tip (ALO) skorlarına etkisi.....	76
Şekil 19.	Ketamin tedavisinin AIH süresi ve genliğine etkisi.....	77

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1.	Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri.....	14
Tablo 2.	Braak evreleri.....	23
Tablo 3.	Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların endikasyonları, dozları ve sık gözlenen advers etkileri.....	29
Tablo 4.	L-DOPA ilişkili motor komplikasyonlar.....	37
Tablo 5.	Diskinezi yönetiminde tedavi stratejileri.....	44
Tablo 6.	Nörotoksin tabanlı hayvan Parkinson hastalığı modelleri.....	46
Tablo 7.	L-DOPA ile indüklenen hayvan diskinezi modelleri.....	52
Tablo 8.	Aksiyal, pençe ve orolingual AIH amplitüt skorlamasının tanımları.....	63
Tablo 9.	Apomorfinle tetiklenen rotasyon testi skorlar.....	68

1. ÖZET

Tezin başlığı : L-DOPA indüklü sıçan diskinezi modelinde ketaminin rolü

Öğrencinin Adı Soyadı : Nurdan Tekin

Danışmanın Adı Soyadı : Prof. Dr. Rezzan Gülhan

Programın Adı : Sinir Bilimleri Doktora Programı

Amaç: İlerleyici bir nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığı tedavisinde L-DOPA (levodopa) yaklaşık 60 yıldır en etkili standart tedavi olmaya devam etmektedir. Ancak, L-DOPA'nın uzun süreli kullanımı başta L-DOPA ile indüklünen diskinezi (LID) olmak üzere tedaviyi sınırlayan ciddi motor komplikasyonlara yol açar. Klinik öncesi çalışmalarda ve vaka raporlarında ketaminin diskinetik hareketler üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, sıçan LID modelinde ketamin tedavisinin potansiyel etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Nigrostriatal yolakta lezyon oluşturmak için sıçanların sağ medial ön beyin demetine (*medial forebrain bundle*; MFB) 6-hidroksidopamin (6-OHDA) enjeksiyonu yapılmıştır. Apomorfinle tetiklenen rotasyon testi ile lezyon modeli olduğu doğrulanan sıçanlarda LID oluşturmak için 7 günlük 12 mg/kg L-DOPA + 15 mg/kg benserazid tedavisi uygulanmıştır. Diskinezi seviyesi ve şiddeti Anormal İstemsiz Hareket (AIH) skoru ile değerlendirilmiştir. LID modeli olduğu doğrulanan sıçanlara ketamin (10 mg/kg, 2 saat ara ile 5 i.p. enjeksiyon) veya serum fizyolojik tedavisi uygulanmış ve bu tedavilerin diskinezi üzerine etkileri AIH ve silindir testleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada lezyon oluşturulmuş hayvanlarda tekrarlayan L-DOPA tedavisinin AIH skorlarını anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir ($p<0,0001$). Diskinetik sıçanlarda ketamin tedavisi AIH skorlarını kontrole göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır ($p<0,001$). Bu iyileşmenin özellikle 60. dakikada en yüksek olduğu gözlenmiştir. Ketamin tedavisi her AIH alt tipinde (aksiyal, ekstremiteler, orolingual) benzer etkiler oluşturmuştur.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuçlar ketamin infüzyon tedavisinin L-DOPA indüklü diskinezi yönetiminde umut verici bir uygulama olduğu fikrini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, diskinezi, ketamin, L-DOPA, AIH

2. SUMMARY

Title of Thesis: The role of ketamine in the L-DOPA-induced rat dyskinesia model.

Student Name, Surname: Nurdan Tekin

Supervisor Name : Prof. Rezzan Gülhan

Program Name : Neuroscience PhD Program

Objective: Parkinson's disease, a progressive neurodegenerative disorder, has been primarily treated with L-DOPA for approximately 60 years. However, long-term use of L-DOPA leads to serious motor complications, notably L-DOPA-induced dyskinesia (LID), limiting the effectiveness of the treatment. Preclinical studies and case reports have suggested that ketamine may be effective in mitigating dyskinetic movements. This study aims to investigate the potential effects of ketamine treatment in a rat model of LID.

Materials and Methods: Adult male Sprague-Dawley rats were used in the study. Unilateral medial forebrain bundle (MFB) injections of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) were administered to induce lesions in the nigrostriatal pathway in all rats. Rats with confirmed lesion models, verified by apomorphine-induced rotation tests, were subjected to 7 days of 12 mg/kg L-DOPA + 15 mg/kg benserazide treatment to induce LID. Dyskinesia levels and severity were assessed using the Abnormal Involuntary Movement (AIM) score. Rats with confirmed LID models were treated with ketamine infusion (10 mg/kg, 5 i.p. injections) or saline, and the effects of these treatments were evaluated with AIM and cylinder tests.

Results: The study demonstrated a significant impact of repeated L-DOPA treatment on AIM scores ($p < 0.0001$). Ketamine treatment in dyskinetic rats significantly reduced AIM scores compared to the control group ($p < 0.001$), with the highest improvement observed at 60th minutes. Ketamine treatment produced similar effects across all AIM subtypes (axial, limb, orolingual).

Conclusion: The results obtained from the study support the notion that ketamine infusion therapy is a promising approach in the management of L-DOPA-induced dyskinesia.

Keywords: Parkinson's disease, dyskinesia, ketamine, L-DOPA, AIM

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) zamanla istemli hareketleri gerçekleştirme yeteneğinin kaybedildiği yaygın ve ilerleyici bir nörolojik bozukluktur. Motor bozukluklar, özellikle *substantia nigra pars compacta* ile *striatum* arasında yer alan dopaminerjik nöronların progresif dejenerasyonu sonucu oluşur. Striatumun dopaminerjik uyarımının kaybı, striatofugal projeksiyonların düzensiz aktivitesine yol açar. Bu efferent bağlantılar, bazal ganglion boyunca yayılarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postüral instabilite dahil PH'nin karakteristik motor semptomlarına neden olur.

PH'de ana tedavi stratejisi, striatumdaki azalmış dopamin seviyelerini iyileştirerek motor bozukluğu düzeltmektir. Dopaminin PH'deki merkezi rolü nedeniyle 1960'larda geliştirilen levodopa (L-DOPA) ile dopamin yerine koyma tedavisi, günümüzde hala PH için altın standart, birincil tedavi yöntemidir. Ancak, uzun süreli tedavide L-DOPA indüklü diskinezi (LID) adı verilen anormal istemsiz hareketlerle karakterize çeşitli advers etkiler ortaya çıkar ki bu da dopaminerjik temelli tedavinin kullanılabilirliğini sınırlandırır. Çoğu durumda hastalığın kendisinden daha fazla engelliliğe neden olan bu advers etkileri ortadan kaldıran veya indüklemeyen yeni farmakolojik tedavilerin belirlenmesi PH araştırmalarında en önemli amaçlardan biridir.

LID'nin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da striatuma pulsatil dopamin uyarımının yol açtığı striatal bağlantılardaki maladaptif nöroplastisitenin bazal ganglia döngülerinde aktivite bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Özellikle kortiko-striatal glutamaterjik uyarımda bozulma olması glutamatın LID etiyolojisindeki yerine işaret etmektedir (Picconi ve ark., 2018). Glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde antagonist özelliklere sahip olan amantadin antiparkinsonian faydayı azaltmaksızın diskineziyi kontrol etmek için şu anda klinikte kullanılan tek ilaçtır. Ancak amantadinin farmakodinamik profili karmaşıktır ve çeşitli advers etkiler nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle, son yıllarda glutamaterjik hedeflere dayalı antidiskinetik yaklaşımlarla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

Ketamin glutamatın NMDA reseptörünün geri-dönüşümlü antagonistidir. Ketamin, 50 yıldan uzun süredir kullanılan etkili bir genel anesteziyektir (Li ve Vlisides, 2016). Son on yılda, düşük doz, subanestezik ketamin infüzyonlarının kronik ağrı durumlarında (Niesters ve ark., 2014), tedaviye dirençli depresyonda (Andrade, 2017) ve travma sonrası stres bozukluğunda (Feder ve

ark., 2014) etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Bazal gangliada plastik değişikliklerin gözlendiği bu hastalıklarda ketamin tedavisinin etkili olması ketaminin LID tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Ketaminin antidiskinetik etkisine dair klinik öncesi kanıtlar bulunmasına rağmen bu etkiye aracılık eden mekanizmalara dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu  alışma 6-OHDA ile Parkinson hastalığı modeli oluşturulmuş ve LID gelişmiş sıçanlarda ketamin tedavisinin LID şiddeti üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Bazal Ganglia

4.1.1. Bazal ganglia döngüleri

Bazal ganglia ve ilgili çekirdekler, primer olarak istemli ve istemsiz motor hareketlerin kontrolünde görev alan çeşitli subkortikal hücre gruplarından oluşur. Bu hücre gruplarının ayrıca motor öğrenme, yürütücü fonksiyonlar, davranış ve duygulanım gibi fonksiyonları vardır. Bazal ganglia terimi en dar anlamıyla, beyin hemisferlerinin derinlerine gömülü çekirdekleri (striatum veya kaudat-putamen ve globus pallidus), bazal ganglia ile ilişkili çekirdekler ise diensefalonda bulunan subtalamik nükleus, mezensefalonda bulunan substansia nigra ve pons'ta yer alan pedunkulopontin çekirdeği içerir. Bazal ganglia fonksiyonları ile ilgili kavramlar büyük ölçüde 20. Yüzyıl boyunca yapılan klinik gözlemlerden etkilenmiştir; bu gözlemler, lentiküler çekirdeklerin (putamen ve globus pallidus) ve subtalamik çekirdeğin (STN) lezyonlarının Parkinson belirtileri, distoni ve hemiballismus ile ilişkisini göstermiştir (Wilson, 1925; Purdon-Martin, 1927). Bu nedenle de hareket bozukluklarının patolojik temelini belirtmek için geçmişte ekstrapiramidal sistem ve ekstrapiramidal sendrom terimleri sıkça kullanılmıştır, bu terimlerin amacı kortikospinal projeksiyonları oluşturan kortikofugal nöronları ifade eden piramidal sistemden net bir ayrım yapmaktır (Lanciego ve ark., 2012).

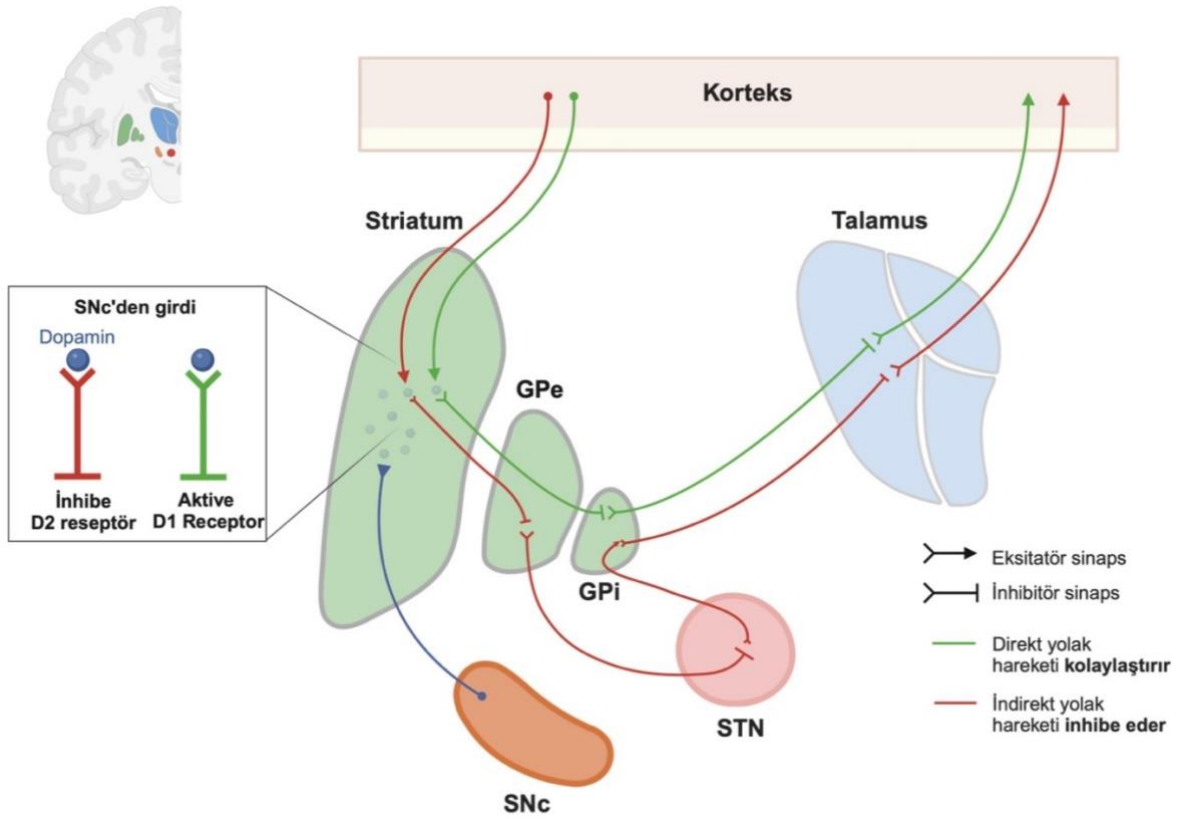
Bazal ganglia ve ilişkili çekirdekler genel olarak üç kategoride sınıflandırılır: *input* (girdi) çekirdekleri, *output* (çıkı) ve intrinsik çekirdekler. Girdi çekirdekleri kaudat çekirdek, putamen ve nükleus akkumbens'tir ve bu çekirdekler çoğunlukla kortikal, talamik ve nigral kökenli bilgileri alır. Çıkı çekirdekleri globus pallidusun internal segmenti (GPi) ve substansia nigra pars reticulata'dır (SNpr) ve bu yapılar bazal ganglia bilgisini talamusa iletir. Son olarak, globus pallidusun external segmenti (GPe), STN ve substansia nigra pars kompakta (SNpc) gibi intrinsik çekirdekler, bilginin girdi ve çıkı çekirdekleri arasındaki iletiminden sorumludur.

Striatum, bazal ganglianın ana girdi çekirdeği olup neredeyse tüm neokorteksten, talamusun belirli çekirdeklerinden ve SNpc'nin dopaminerjik nöronlarından gelen afferent projeksiyonları alır. Neokortikal projeksiyonlar, skeletomotor, okulomotor, asosiyatif ve limbik korteks ve striatum için anatomik olarak ayrılmış paralel yollar halinde düzenlenmiştir (Alexander ve ark., 1990). Bazal gangliaya giren ikinci önemli yol, precentral kortikal bölgelerden çıkar ve topografik olarak STN'de sonlanır.

Bazal gangliadan köken alan primer çıkış projeksiyonları, GPi'den ve SNpr'den çıkan gama-aminobütirik asit (GABA)erjik efferentlerden oluşur. Bu efferentler, talamusun belirli çekirdeklerinde (Ventrolateral çekirdeğinin anterior kısmı (VL_a), talamusun ventral anterior çekirdeği (VA) ve intralaminar çekirdekler (Yoshida ve ark., 1972; DeVito ve Anderson, 1982) ve pedunkulopontin çekirdeği (PPN) ve superior kollikulus gibi mezensefalik çekirdeklerde sonlanır. Bazal ganglia efferent nöronları, dinlenme durumundaki normal hayvanlarda yüksek spontan deşarj hızlarına sahiptir (ortalama ateşleme hızları 40-80 Hz; DeLong, 1971; Wichmann ve ark., 1999; Starr ve ark., 2005), bu deşarjların talamus ve mezensefalik hedeflerinde tonik bir inhibisyon oluşturduğuna inanılmaktadır.

Bazal ganglianın intrinsik bağlantılarının büyük bir kısmı, striatumu çıktı çekirdekleri ile bağlayan "direkt" ve "indirekt" yolları içeren klasik model ile tanımlanabilir (Albin ve ark., 1989; DeLong, 1990; Şekil 1). Striatumda GABAerjik nöronlar (*medium spiny* nöronlar, MSN) iki farklı popülasyondan oluşur; direkt bazal ganglia çıkış çekirdeklerine projeksiyon yapanlar ve sadece indirekt olarak projeksiyon yapanlar (Albin ve ark., 1989; Gerfen ve ark., 1990). İndirekt tip MSN'ler GPe'ye projeksiyon yapar, bu çekirdek de GABAerjik projeksiyonlarını çıkış çekirdeklerine ve STN'ye gönderir. STN, GPi ve GPe'ye glutamaterjik efferentler gönderir. Direkt/indirekt yolak modeli, PH'nin patofizyolojisinin başlangıç aşamalarını anlamak için kullanışlı bir çerçeve sunmaktadır (Rubin ve ark., 2012).

Bazal gangliadaki bağlantıların bir kısmı standart direkt/indirekt yolak modeline dahil edilememiştir. Örneğin, kortiko-subtalamik yol, uyarıcı kortikal girişin GP'nin her iki segmentinin aktivitesini etkileyebileceği "hiper-direkt" bir yol sağlar (Nambu ve ark., 2004). Ayrıca, GPe'nin bir alt popülasyonu, "geriye" striatuma projeksiyon yapar ve burada belirli bir tip striatal internöronu farklı şekilde inerve eder (Parent ve Parent, 2002). Yakın zamandaki çalışmalar, bazal ganglia ve serebellum arasında disinaptik etkileşimleri bildirmiştir. Derin serebellar çekirdekler, bir serebello-talamo-striatal yol ile striatuma (Hoshi ve ark., 2005) ve STN, beyin sapının pre-serebellar çekirdekleri aracılığıyla serebellum korteksine projeksiyon yapar (Bostan ve ark., 2010). Bu yeni keşfedilen yolların fonksiyonel önemi henüz net değildir. Motor aktivitenin düzenlenmesinde direkt ve indirekt yol etkileşimlerini öneren klasik model birkaç on yıl önce önerilmiş (Şekil 1, Albin ve ark., 1989; DeLong, 1990) ve son on yılda güçlü deneysel destek almıştır (Kravitz ve ark., 2010, 2012; Cui ve ark., 2013; Freeze ve ark., 2013; Sano ve ark., 2013).



Şekil 1. Bazal ganglia döngüsünün klasik modeli. Fizyolojik koşullarda (solda) SNpc'den striatuma gelen dopamin, MSN'lerde dopamin D1 reseptörleri aracılığıyla direkt yolak (yeşil) aktivitesini artırır ve dopamin D2 reseptörleri aracılığıyla indirekt yolağı (kırmızı) inhibe eder. Bu etki inhibitör karakterli olan GPi çıkışını azaltır, talamus ve kortekste inhibisyonu kaldırır ve hareketi teşvik eder. BioRender.com tarafından hazırlanan "Direct and Indirect Pathways of the Basal Ganglia" şablonundan uyarlanmıştır. Kaynak: <https://app.biorender.com/biorender-templates>

Çoğu bazal ganglia yapısı, ya GABAerjik (GPe, GPi ve SNpr) ya da glutamaterjik (STN) projeksiyon nöronlarından oluşmaktadır (Oertel ve Mugnaini, 1984; Smith ve ark., 1987; Ilinsky ve ark., 1997). Striatum ise büyük oranda GABAerjik MSN'leri ve daha küçük ancak işlevsel olarak önemli bir oranda kolinerjik ve çeşitli tiplerde GABAerjik internöronları içerir (Kawaguchi 1993; Tepper ve Bolam, 2004). Bu instrinsik GABA kaynaklarına ek olarak, striatum GPe nöronlarının bir alt kümesinden de GABAerjik girdi alır (Bevan ve ark., 1998; Sato ve ark., 2000; Mallet ve ark., 2012; Mastro ve ark., 2014).

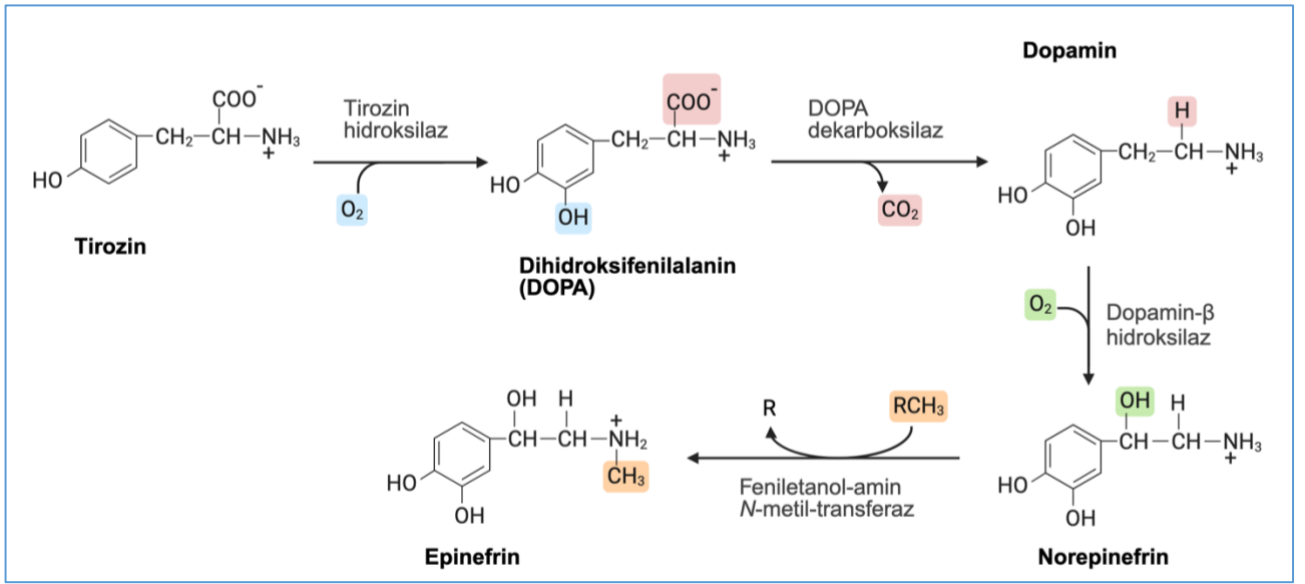
4.1.2. Dopamin ve L-DOPA

Parkinson hastalığında striatal dopamin eksikliğinin keşfi, dopa ve dopaminin izolasyonu ve kimyasal sentezi çalışmalarına öncülük etmiştir. Dopamin, 1910'da Londra ve Berlin'de *vanilin* (Barger ve Ewins., 1910) ve *eugenol* (vanilinin öncü maddesi; Mannich ve ark. 1910)

kullanılarak kimyasal olarak sentezlenmiştir. Başlangıçta bileşik 3,4-dihidroksi-b-feniletiletılamin olarak adlandırılmış ancak 1952'de Sir Henry Dale tarafından DOPA ile olan kimyasal ilişkisini vurgulamak amacıyla "Dopamin" adı önerilmiştir (Shepherd ve West., 1953). Dopaminin sentezinden sonra Barger ve Dale dopaminin farmakolojik özelliklerini test edip ve onun zayıf bir sempatomimetik, epinefrin benzeri bir bileşik olduğunu bulmuştur.

Casimir Funk, D, L-DOPA'yı kimyasal olarak sentezlemiş ve onu epinefrinin olası bir öncüsü olarak değerlendirmiştir (Funk, 1911). Markus Guggenheim ise bakladan (*vicia faba*) L-DOPA'yı izole etmiş ve 2,5 g tüketmesinin ardından bulantı ve kusma geliştirdiğini ve alkali ortamda idrarının renginin koyulaştığını bildirmiştir (Guggenheim, 1913). Kimyasal olarak L-DOPA 1921'de sentezlenmiştir. Adrenal medulladaki epinefrine olan ilgi, L-DOPA ve dopamini olası öncüler olarak düşünmeye yönlendirmiştir. Hermann Blaschko, 1937'de monoamin oksidaz'ı (MAO), aynı dönemde Peter Holtz, L-DOPA'yı dopamine çeviren "dopa dekarboksilaz" enzimini keşfetmiştir. Birbirinden bağımsız çalışmalarda Holtz ve Blaschko, L-DOPA'nın noradrenalin ve adrenalinin sentez yolağında ara elemanlar olduğunu önermişlerdir (Blaschko ve ark., 1937; Holtz ve ark., 1939). Ardından 1950'lerde birçok laboratuvar, adrenal medulla, kalp, böbrek ve sempatik sinirler gibi birçok dokuda ve idrarda küçük miktarlarda dopamin bildirmiştir (Shepherd ve West, 1953; Goodall, 1951; Schümann, 1956; Von Euler ve Hellner, 1951).

Bu keşiflerin ardından dopamin ve diğer katekolaminlerin biyokimyasal sentezi sürecinde hala çözölememiş olan konu, L-DOPA'nın nasıl oluştuğudur. Diğer amino asitlerin çoğunun aksine, L-DOPA hayvansal gıda olarak diyetle alınmaz ve yalnızca bazı bitkilerde bulunur. L-DOPA'nın deri pigmentinde tirozinden tirozinaz enzimi aracılığıyla oluştuğu 1926'da keşfedilmiştir (Raper, 1926). Ancak, katekolamin sentezleyen beyin ve diğer dokularda tirozinaz bulunmaması L-DOPA'nın sentezinde başka mekanizmaların da rol aldığına işaret etmekteydi. L-tirozini L-DOPA'ya dönüştüren tirozin hidroksilaz enziminin 1964'te keşfi ile bu sürecinin dopamin sentezindeki hız sınırlayıcı basamak olduğu anlaşılmıştır (Nagatsu ve ark., 1964). İlerleyen çalışmalarda dopamin katabolizmasının son ürününün, MAO ve katekol-O-metiltransferaz (KOMT) aktivitelerinin birleşimiyle oluşan homovalinik asit olduğu gösterilmiştir (Shaw ve ark., 1957). Dopamin sentez yolağı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Dopamin biyosentezi. BioRender.com tarafından hazırlanan “Catecholamine Neurotransmitters-Biosynthetic Pathway” şablonundan uyarlanmıştır. Kaynak: <https://app.biorender.com/biorender-templates>

4.1.3. Dopaminin bazal gangliadaki rolü

Striatum, SNpc'deki nöronlardan yoğun bir dopaminerjik innervasyon alır. Dopamin, striatal aktivitenin kritik bir nöromodülatörüdür ve hem presinaptik hem de postsinaptik olarak etki eder. Presinaptik düzeyde dopamin, kortikal veya talamik projeksiyonların uçlarından glutamatın salınımını ve internöronlardan GABA salınımını azaltma eğilimindedir. Postsinaptik olarak dopamin, MSN'lerin ve striatal interneuronların uyarılabilirliğini ve tepki verme yeteneklerini modüle eder (Tritsch ve Sabatini, 2012).

Dopamin reseptörleri direkt ve indirekt yolaktaki MSN'lerde farklı şekillerde ifade edilir. D1-benzeri reseptörler direkt yolaktaki MSN'lerde bulunurken D2-benzeri reseptörler indirekt yolaktaki MSN'lerde bulunur (Şekil 1, Gerfen ve ark., 1990). Bu reseptör aileleri, farklı ikinci haberci sistemleri (D1-benzeri reseptörler için Gs veya Golf aracılığıyla, D2-benzeri reseptörler için Gi veya Go aracılığıyla, Tritsch ve Sabatini, 2012) kullandığı için, dopamin D1 reseptörlerinin aktivasyonu direkt yol MSN'lerinin uyarılabilirliğini artırır ve üzerlerinde sonlanan glutamaterjik sinapslarda LTP'yi (*long-term potentiation*) kolaylaştırırken, dopamin D2 reseptörlerinin aktivasyonu indirekt yol MSN'lerinin uyarılabilirliğini azaltır ve dendritlerinde sonlanan kortikal projeksiyonların sinapslarında LTD'yi (*long-term depression*) tetikler (Surmeier ve ark., 2011, 2014; Tritsch ve Sabatini, 2012).

Dopaminin, direkt yolakta aktiviteyi artırmasının, bazal ganglianın çıktı çekirdeklerde inhibisyona neden olduğu düşünülmektedir. Bunun aksine, dopamin, indirekt yol MSN'lerinin

aktivitesini bastırarak GPe-STN iletimini kolaylaştırır, böylece STN nöronlarının (GPe'den aşağı akışta) inhibisyonunu artırır ve onların GPi ve SNpr'ye projeksiyonlarını azaltır. Bu etkilerin kombinasyonu, GPi ve SNpr aktivitesinin striatumdaki dopamin salıverilmesi tarafından azaltılmasına yol açar, bu da bu çekirdeklerden gelen girdiyi alan talamokortikal projeksiyon nöronlarının inhibisyonunun azalmasına, disinhibisyona neden olur.

4.2. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) istemli hareketleri gerçekleştirme yeteneğinin ilerleyici bir şekilde kaybedildiği yaygın bir nörolojik bozukluktur. Dünya genelinde 65 yaş üzeri nüfusun yaklaşık %1'i PH'den etkilenirken, 80 yaş üzerinde bu oran %2-3'e yükselir (Bastide ve ark., 2015). Hastalık semptomları istirahat tremoru, kas rijiditesi, bradikinezi ve postüral instabilite ile karakterizedir (Fahn ve Jankovic, 1984). Parkinson hastalığının semptomları, özellikle istirahat tremoru, Galen tarafından M.S. 138-201 tarihlerinde tarif edilmiş olmasına rağmen, tüm semptomların tanımlanması (rijidite hariç) 1817'de James Parkinson tarafından yapılmıştır. Hastalık ilk olarak Parkinson tarafından “nörolojik bir sendrom” olarak tanımlansa da PH'ye dair düşündürücü tanımlamalara antik Hint metinlerinde ve eski Çin kaynaklarında da rastlanmaktadır. M.Ö. 1000 yılına kadar uzanan bu metinler, hastalığın semptomları hakkında çeşitli anlatılar içermekte ve bu da hastalığın tarihsel bir geçmişi olduğunu göstermektedir.

M.Ö. 2500 senesine ait Sanskrit metinleri içeren ayurvedik literatüründe (antik Hint tıp sistemi) tremorla ilgili referanslara rastlanmıştır (Goldman ve Goetz, 2007). Antik metin Charaka Samhitha'da (M.Ö. 2500) parkinsonizm benzeri birçok semptom tanımlanmıştır; *kampa vata* (eter ve hava kuvvetinden kaynaklanan titreme), *sirahkampa* (baş titremesi), *cestapranasa* (akinezi), *stabdhagatraratva* (sertlik), *cittanasa* (bunama) ve *buddi pramaha* (karışıklık; Manyam ve Sanchez-Ramos, 1999). Sanskrit bir metin olan Basavarajiyam (M.S. 1400) *kampa vata* belirtilerini ‘el ve ayak titremeleri, vücut hareketlerinde zorluk, uykusuzluk ve bunama’ olarak detaylandırmıştır. Ayurvedik literatürüne göre *kampa vata*'nın tedavisinde *Mucuna pruriens* ve *Hyoscyamus reticulatus* bitkilerinin tohumları kullanılmıştır. Günümüzde bu bitki tohumlarının sırasıyla dopaminerjik ve antikolinerjik etkinliği olduğu bilinmektedir (Goldman ve Goetz, 2007).

Antik Çin tıbbında ise Parkinson benzeri tanımlamalara ilk Çin tıbbi metinlerinden biri olan Yellow Emperor's Internal Classic'de (M.Ö. 425-221) rastlanmaktadır. Bu metinlerde titreme, katılık, hareket kısıtlılığı ve duruş bozuklukları gibi semptomlar şu şekilde tanımlanmıştır*:¹

“Bir kişi başını öne eğmiş, dik dik bakıyor, omuzları düşmüş bir şekilde gövdesini eğiyor, belini döndürme ve sırtını sallama konusunda zorluk çekiyor, dizleri bükülüp uzanamayacak kadar sert, sırtı kambur, uzun süre ayakta duramıyor ve yürürken titriyor gibi görünür.”

Antik metinler dışında parkinsonizm benzeri referanslara Aydınlanma Çağı'nın edebi eserlerinde rastlanmaktadır. Ünlü filozof Thomas Hobbes (1588-1679) ile ilgili yazılarda şüpheli bir parkinsonizm tariflenmiştir: 'Ellerinde titreme başladı; Fransa'da 1650 yılından önce [62 yaşında] başladı ve o zamandan beri derece derece arttı, bu nedenle 1655 veya 1666'dan beri çok düzgün yazamamıştır' (Aubrey, 1898). Johannes Baptiste Sagar (1732–1813), 1776 tarihli çalışmasında, uzaktan gözlemlediği parkinson benzeri belirtileri şu şekilde raporlamıştır: 'Viyana'da, yaşının elli üstünde olduğu bir adamı gördüm, istemsizce koşuyordu, aynı zamanda engellerden kaçınacak şekilde yönünü koruyamıyordu; ayrıca aşırı tükürmeyi de yaşıyordu' (Stern, 1989).

Son olarak 1817'de James Parkinson'un altı hastada yaptığı gözlemlerden elde ettiği bilgilerle hastalığı detaylandığı çalışması *“An essay on shaking palsy”* yayımlanmıştır. Parkinson bu çalışmada tremor, bradikinezi ve postüral instabilitenin, hastalığın en önemli işaretleri olduğunu şu gözlemlere vurgulamıştır (Parkinson, 1817);

“Titrek felç (Paralysis Agitans). İstemsiz titrek hareketler, azalmış kas gücü, hareket etmeyen ve hatta desteklenmeyen bölgelerde; beraberinde gövdeyi öne doğru eğme ve yürüşten koşuya geçme eğilimi; duyular ve biliş zarar görmemiş.”

James Parkinson hastalığın başlangıcının yavaş ve ilerleyici olduğunu, tek taraflı başladığını ve kısa sürede vücudun karşı tarafını etkilediğini, yürüyüş sırasında dik duruşun zorlaştığı ve yürüyüşte öne doğru eğilme eğiliminin geliştiğini ortaya koymuştur. Muhtemelen tarihsel açıdan en önemli tanımlaması ise uyku bozuklukları, kabızlık, salya akışı ve sfinkter bozuklukları gibi hastalığın bazı motor olmayan semptomlarıdır (Arredondo ve ark., 2018).

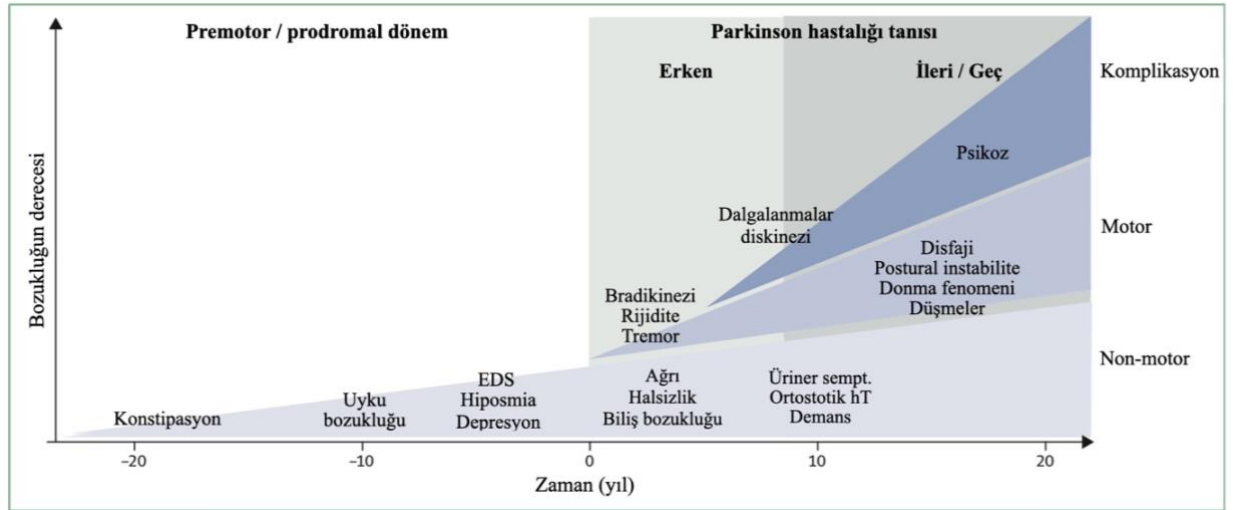
Parkinson tarafından gözlemlenen rijidite daha çok paralizi olarak değerlendirilmiş, bu nedenle hastalık için *“paralysis agitans (titrek felç)”* terimi kullanılmıştır. Ancak, zamanla bu tanım

¹ Yellow Emperor. Pulse and essence thesis. In: Yellow Emperor's Internal Classic Plain Questions (Song dynastic redactor: Sun Zhao, et al) [photolithograph in Wuling during Ming Dynasty by Mr Gu]. Zhe-Jiang Publishing House, the 3rd year of Guangxu in Qing Dynasty; 5:37

eleştirilmiş ve Jean-Martin Charcot gibi doktorların gözlemleri ve geliştirdiği daha spesifik terminoloji ile hastalığın tanımlanması ilerlemiştir. Charcot, hastalığı rijidite ile ilişkilendiren ve bunun hastalığın temel belirtisi olduğunu belirten ilk kişidir ve bunu paraliziden ayırmayı başarmıştır (Charcot, 1881). Bu nedenle Charcot hastalığı, Parkinson Hastalığı olarak yeniden adlandırmıştır.

4.2.1. Klinik özellikleri

Parkinson hastalığının klasik motor semptomları, 19. yüzyılın başında James Parkinson tarafından yapılan ve Jean-Martin Charcot'un daha da geliştirdiği tanımlamalardan beri hastalığın en öne çıkan bileşeni olarak kabul edilmektedir (Goetz, 2011). Bu semptomlar bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve duruş ve yürüyüş bozukluklarını içerir (Gibb ve Lees, 1988). Hastaların motor özellikleri heterojendir ve bu da hastalığın alt tiplerini sınıflandırmaya yönelik girişimlere yol açmıştır (Marras ve Lang, 2013). PH sınıflaması ile ilgili ortak bir görüş yoktur. Ancak ampirik klinik gözlemler hastalığı iki ana kategoriye ayırmayı önermektedir; tremor-baskın PH (diğer semptomlar göreceli olarak daha az) ve tremor-baskın olmayan PH (akinetik-rijid sendrom ve postüral instabiliteyi yürüyüş bozuklukları). Diğer PH alt-tipleriyle karşılaştırıldığında tremor-baskın PH'de hastalık progresyonunun daha yavaş, motor-olmayan semptomların daha hafif, L-DOPA indüklü diskinezi (LID) gelişimi ve dopaminerjik ajanlara direnç potansiyelinin daha düşük olduğu düşünülmektedir (Aleksovski ve ark., 2018; Kipfer, 2011). Motor olmayan semptomlara olfaktor disfonksiyon, biliş bozuklukları, psikiyatrik semptomlar, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon, ağrı ve yorgunluk dahildir (Lorraine ve Anthony, 2015). Bu semptomlar daha çok erken dönem PH'de görülür. Dahası, motor olmayan semptomlar PH'de sıklıkla klasik motor semptomların ortaya çıkmasından önce gözlenmektedir. Bu nedenle özellikle motor olmayan semptomları erken dönemde tanımak ve müdahale etmek önemlidir (Şekil 3).



Şekil 3. Parkinson hastalığının klinik belirtileri ve zaman içindeki seyri. Parkinson hastalığının tanısı motor semptomların başlangıcıyla (0 yıl) konur, ancak bunun öncesinde 20 yıl veya daha fazla süren bir premotor veya prodromal faz olabilir. Bu prodromal faz, belirli non-motor belirtilerle karakterizedir. (EDS: aşırı gündüz uyukluluğu, Kalia ve ark., 2015' den yararlanılarak hazırlanmıştır)

PH'de gözlenen motor bulgular tipik olarak tek taraflı başlar ve asimetrik olarak ilerler. Hastaların çoğunluğunda ilk şikâyet; genellikle üst ekstremitelerde, istirahat halinde ortaya çıkan tremordur. Bu tremor “pıl yuvarlama” hareketi ile karakterizedir, işaret parmağı baş parmağa doğru yaklaşık 4-6 Hz frekansında fleksiyon ve ekstensiyon hareketi yapar (Rao ve ark., 2003). Tremor aralıklı olarak ortaya çıkar, uyku sırasında kaybolur, anksiyete ve duygusal sıkıntı sırasında şiddeti artar. Rijidite, iskelet kaslarının istemsiz bir sertliğidir, eklemde harekete karşı kas tonusunda artış gözlenir. Tremora rijiditenin de eşlik ettiği durumlarda rijidite, istirahat tremoru frekansında bozulur ve bu fenomene dişli çark belirtisi denir (Rao ve ark., 2003).

PH'nin tanısı klinik gözlem ve anamneze dayanır. Tanı için günümüzde en sık Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tarafından belirlenen tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tanı kriterleri (Gibb ve ark., 1988)

Adım 1: Parkinson Sendromu Tanısı
Bradikinezi (isteğe bağlı hareketin başlatılmasında yavaşlama ve tekrarlayan hareketlerin hızı ve genliğinin progresif azalması) artı aşağıdaki özelliklerden biri veya daha fazlası: • Kas rijiditesi • 4–6 Hz istirahat tremoru • Görsel, vestibular, serebellar veya proprioseptif bozukluktan kaynaklanmayan postural instabilite
Adım 2: Parkinson Hastalığı İçin Dışlama Kriterleri
Aşağıdaki özelliklerden biri veya daha fazlası alternatif bir tanıyı düşündürür: • İnme atakları öyküsü beraberinde aşamalı ilerleyen Parkinson hastalığı belirtilerinin olması • Tekrarlayan kafa travması öyküsü • Kesin ensefalit öyküsü • Belirtilerin başlangıcında nöroleptik tedavi • 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) maruziyeti • Yüksek doz levodopa olumsuz yanıt (absorpsiyon bozukluğu dışlandıysa) • Bir veya daha fazla etkilenen akraba* • Sürekli remisyon • 3 yıl fazla süre belirtilerin unilateral olması • Erken ciddi otonomik tutulum • Erken ciddi demans, hafıza, dil ve praksi bozuklukları • Okülojirik krizler • Supranükleer bakış felci • Babinski belirtisi • Beyin BT taramasında veya MRG'de bir beyin tümörü veya kommunikan hidrocefali varlığı
Adım 3: Parkinson Hastalığını Destekleyici Kriterler
Kesin Parkinson hastalığı tanısı için aşağıdaki özelliklerin üç veya daha fazlasının bulunması gereklidir: • Tek taraflı başlangıç • İstirahat tremoru varlığı • Progresif bozukluk • Semptomlardaki asimetrinin semptom başlangıcı olan taraf daha fazla etkilenecek kalıcı olması • Levodopaya mükemmel yanıt (%70-100) • Şiddetli levodopa kaynaklı korea • Levodopaya yanıtın 5 yıl veya daha fazla sürmesi • Klinik seyrin 10 yıldan fazla sürmesi

4.2.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif bozukluktur. Bilinen en önemli risk faktörü yaştan artmasıdır. Sanayileşmiş ülkelerde PH'nin tahmini prevalansı genel nüfusta %0,3, 60 yaşından büyük bireylerde %1 ve 80 yaş ve üstündekilerde %3'tür. Prospektif nüfus tabanlı çalışmalara göre PH'nin 100.000 kişi-yılı başına düşen insidansı 8 ila 18 arasında değişmektedir (Lee ve Gilbert, 2016).

Hastalık başlangıç yaşının ortanca değeri 60 yıldır; tanıdan ölüme kadar olan ortalama süre ise 15 yıldır, ancak hastalar yıllarca PH ile yaşayabilirler (Lees ve ark., 2009). İleri yaş ile erkek cinsiyeti PH gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. PH'nin hem insidansı hem de prevalansı kadınlara kıyasla erkeklerde 1,5 ila 2,0 kat daha yüksektir (Haaxma ve ark., 2007). Hastalık başlangıç yaşı kadınlarda (53,4 yıl) erkeklere (51,3 yıl) göre 2,1 yıl daha geçir.

Kadınlar, daha fazla tremor gösterme (erkeklerde %48'e kıyasla %67) ve motor bozukluk gelişiminin daha yavaş olması gibi daha hafif bir PH fenotipi sergilerler. Hayvan çalışmaları, östrojenin striatal dopaminerjik nöron hücre ölümüne karşı nöroprotektif bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Kadınlarda daha yaygın olan motor olmayan semptomlar arasında anksiyete, depresyon ve kabızlık bulunurken, erkeklerde daha fazla gündüz uykusuzluğu, salya akma ve cinsel semptomlardan görülür (Marras ve ark., 2013).

PH'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da hastalık gelişiminde çoğu kronik hastalık gibi değiştirilebilir (örneğin, riski artıran veya azaltan çevresel maruziyetler) ve değiştirilemez faktörlerin (örneğin, genetik faktörler) bir kombinasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir.

4.2.2.1. Çevresel Faktörler

Pestisitler: Sentetik bir opioid olan 1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidin (MPPP)'in üretiminde bir yan ürün olarak ortaya çıkan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP)'in PH fenotipine neden olabileceği gözlemi, diğer çevresel toksinlerin dopaminerjik hücrelerde hasar oluşturabilme olasılığına dikkat çekmiştir (Brown ve ark., 2006). MPTP'ye benzeyen toksinler arasında, paraquat ve rotenon gibi pestisitler yer almaktadır. Bu pestisitler ile PH arasındaki ilişkiye dair çoğu veri, kişilerin geçmişe yönelik maruziyetlerinin anket yoluyla sorgulandığı vaka-kontrol çalışmalarından elde edilmiştir. Bu tür bir çalışmada hatırlama yanlılığının bir karıştırıcı faktör olabileceği düşünülmektedir, çünkü PH'ye sahip hastalar durumlarının bir nedenini bulmaya eğilimli olabilir ve maruziyet bildirimi aşırı olabilir.

Bunun yanı sıra manganez, trikloroetilen, karbon monoksit ve diğer maddelere toksik seviyelerde maruz kalmanın da Parkinson benzeri sendroma neden olabileceği düşünülmektedir (Balestrino ve Schapira, 2020). β_2 -adrenoreseptör antagonistlerinin kullanımı PH riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir, bununla birlikte β_2 -adrenoreseptör agonistlerine maruziyet riski azaltmaya eğilimlidir (Mittal ve ark., 2017). Ayrıca PH riski ile sigara içme (Breckenridge ve ark., 2016), kafein tüketimi (Palacios ve ark., 2012), kalsiyum kanal blokerleri (Gudala ve ark., 2015) ve statinler arasında ters bir ilişki bulunmaktadır (Bai ve ark., 2016).

4.2.2.2. Genetik Faktörler:

Aile öyküsü, PH için önemli bir risk faktörüdür ve PH vakalarının birinci dereceden akrabalarında, kontrollere kıyasla yaklaşık olarak iki ila üç kat artan bir rölatif risk bulunmaktadır (Gasser, 1998). PH'nin ailesel formları vakaların %5 ila %15'ini oluşturmaktadır. Hastalık riskinde aile öyküsünün rolü, hastalıkla ilişkili gen araştırmalarına yön vermiş ve son yirmi yılda PH'nin genetiği üzerine yapılan araştırmalarda büyük bir artış yaşanmıştır. Bugüne kadar PH ile ilişkilendirilmiş 18 gen lokusu belirlenmiş olup bunlar arasında hastalığa neden olan en az 7 gen bulunmaktadır. Bu genler arasında α -sinüklein (SNCA), lösinden zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2), Parkin, PTEN tarafından uyarılmış varsayılan kinaz-1 (PINK1), DJ-1, ATPaz tip 13A2 (ATP13A2) ve glukoserebrosidaz yer almaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar, nadir ailesel PH formlarının nedeni olarak tanımlanmıştır. LRRK2 mutasyonları en yaygın olanıdır ve sporadik PH vakalarının %1'ini ve herediter parkinsonizm vakalarının ise %4'ünü oluşturmaktadır. LRRK2 mutasyonları genellikle sporadik PH'ye benzer, benign tremor-baskın bir hastalık fenotipi ortaya çıkarır. Özellikle bilişsel ve koku bozukluğu riskinin daha az olduğu tremorlu asimetric parkinsonizmle benzerlik gösterir (Gasser, 2011). Parkin mutasyonları, L-DOPA'ya yanıt veren parkinsonizmin ikinci en yaygın genetik nedenidir ve tüm genç başlangıçlı PH'lerin üçte birini oluştururken, diğer 3 genin mutasyonları daha nadirdir (Thengannat MA ve Jankovic, 2014). Parkin mutasyonunda sporadik PH'ye kıyasla daha sınırlı morfolojik anomaliler gözlenir. Ventral nigral dejenerasyon ve lewy cisimciklerinin eksik veya nadir olduğu durumlarla karakterizedir.

4.2.2.3. Enfeksiyon

PH'nin enfeksiyon kökenli olduğuna dair orijinal hipotez, influenza virüsü ile enfekte olan ve daha sonra ensefalit letarjika gelişen bireylerde PH'ye benzer semptomların gözlemiyle ortaya çıkmıştır (Maurizi, 1987). Daha sonra, idiyopatik PH'nin patogenezi için bir "çift darbe hipotezi" formüle edilmiştir. Bu hipoteze göre, nörotropik bir patojen, nazal mukozadan (koku yolları aracılığıyla) veya bağırsak mukozasından (enterik pleksuslar ve pregangliyonik vagal lifler aracılığıyla) sinir sistemine girer ve nihayetinde SNpc'de bir dizi nörodejeneratif olaya yol açar (Hawkes ve ark., 2007).

Lewy cisimlerinin birden çok beyin bölgesini etkilediği anlayışının yanı sıra, uzun süredir Lewy cisimlerinin, özellikle enterik sinir sistemi ve otonom gangliyon olmak üzere beyinden uzak nöronlarda da bulunabileceği bilinmektedir (Braak ve ark., 2006). Son teorilerden biri, PH'nin

enterik patojenin beyine giriş yapmak için vagus siniri boyunca hareket ettiğini iddia etmektedir. Yakın zamanda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, 1977-1995 yılları arasında Danimarka'da peptik ülser hastalığını tedavi etmek için tam vagotomi veya selektif vagotomi uygulanmış olan hastalarda PH oranları değerlendirilmiştir. Sonuçlar tam vagotomi uygulananlarda PH insidansının hem kontrollere hem de selektif vagotomi uygulananlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir (Svensson ve ark., 2015). Veriler, vagus sinirinin olmamasının, bağırsaktan mikroorganizmaların beyine iletilmesini engellediği için PH'ye karşı koruyucu olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Braak hipotezi, PH'de Lewy cisimciklerinin anormal birikiminin, alt beyin sapından orta beyine ve kortekse doğru aşamalı bir şekilde gerçekleştiğini öne sürmektedir. Alt beyin sapının, orta beyinin etkilenmesi sonucu ortaya çıkan motor belirtilerden önce etkilenen parasempatik fonksiyon, uyku düzenlemesi ve duygulanım merkezlerini içermesi bu hipotezi destekler gibi görünmektedir (Braak ve ark., 2003).

Parkinson patolojisinin bir nöronal bölgeden diğerine hareket ettiği düşünülse de bu hareketin nasıl gerçekleştiği henüz tanımlanmamıştır. Yeni bir teori, sorumlu ajanın anormal olarak biriken α -sinüklein olduğudur; bu da PH iletiminin prion hastalığındaki iletimle benzeştiğini düşündürmüştür. Çalışmalarda α -sinükleinin, prion belirtisi olarak tanımlanan farklı konformasyonlara ve konformasyonlarını yayma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Peelaerts ve ark., 2015).

4.2.3. Hastalık patogenezi

PH'nin patogenezinin aydınlatılmasında epidemiyolojik bulgular, patolojik gözlemler ve genetik keşifler önemli yol oynamıştır. Örneğin, hastalıkla ilişkilendirilen genleri ortak hücrel ağlara yerleştirerek hem ailevi hem de sporadik PH'de önemli olduğu düşünülen moleküler yollar tanımlanmıştır (Trinh ve Farrer, 2013).

Protein homeostazı veya proteostaz regülasyonunda yer alan hücrel süreçlerdeki bozuklukların Parkinson hastalığının patogenezi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu bozukluklar protein agregasyonundaki anormallikler, ubiquitin-proteazom ve lizozom-özgü amfizom sistemleri tarafından gerçekleştirilen protein atılımında bozulmayı içermektedir. Ayrıca PH'nin genetiğinden elde edilen bilgiler hastalık patogenezinde sinaptik yapı ve fonksiyonlardaki sapmaların rol oynayabileceğini önermektedir ve bu PH toksin modellerinde (örneğin, 6-hidroksi-dopamin (6-OHDA) ve 1-metil-4- fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP))

daha önceden gösterilmiş olan mitokondriyal disfonksiyonun önemini doğrulamaktadır (Bezard ve Przedborski, 2011).

4.2.3.1. α -sinüklein hatalı katlanması ve agregasyon

Doğal α -sinüklein beyinde çoğunlukla tanımlanmış bir üçüncül yapılanma olmadan, katlanmamış halde bulunur (Burré ve ark., 2013), ancak sulu çözeltilerde katlanmaya dirençli stabil tetramerler olarak bulunabilir (Bartels ve ark., 2011). Hücre membranlarını oluşturan fosfolipidler gibi, negatif yüklü lipidlerle etkileşime girdiğinde, α -sinüklein N-terminali aracılığıyla α -helikal yapılar oluşturur (Eliezer ve ark., 2001). PH'de α -sinüklein β -tabakadan zengin, amiloid benzeri bir yapıya bürünür ve bu yapı agregasyona eğilimlidir. Hatalı katlanmış α -sinüklein lewy cisimciklerinin içinde 5-10 nm uzunluğunda filamentler halinde bulunur. Anormal α -sinüklein agregasyonuna yol açan konformasyonel değişiklikler için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir, bunlar arasında serin 129 fosforilasyonu, ubiquitinasyon ve C-terminalinin kırılması bulunmaktadır (Fujiwara ve ark., 2002, Barrett ve Timothy Greenamyre, 2015). Bu nedenle, PH'de beyinde katlanmamış monomerler, çözünebilen oligomerler, protofibriller ve yüksek moleküler ağırlıklı çözülmeyen fibriller gibi birçok farklı α -sinüklein formu bulunmaktadır (Baba ve ark., 1998).

Kemirgenlerde yapılan son çalışmalar en nörotoksik α -sinüklein formunun mature çözünmeyen fibriller yerine erken oligomerik form olduğunu işaret etmektedir (Winner ve ark., 2011, Karpinar ve ark., 2009). Bu oligomerlerin “*seeding*” ve anormal protein agregasyonunu hızlandırma gibi yetenekleri olduğu ve bu durumun beyindeki α -sinüklein patolojisinin yapılmasının altında yatan mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (Danzer ve ark., 2009).

4.2.3.2. Mitokondrial Disfonksiyon

Mitokondrial disfonksiyon hem idiyopatik hem de ailesel PH'nin patogenezinde önemli bir unsur olarak kabul edilmektedir (Moon ve Paek, 2015). Erken postmortem çalışmalarda, PH'ye sahip bireylerin beyin dokularının SNpc'lerinde elektron taşıma zincirinin hayati bir bileşeni olan mitokondrial kompleks-I eksikliği rapor edilmiştir. Bu veriler, mitokondrial disfonksiyon ile PH arasındaki ilk doğrudan bağlantılardan birini sağlamıştır (Schapira ve ark., 1990). Ayrıca PH hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla, iskelet kası ve trombositlerde kompleks-I eksikliği saptanmıştır (Bindoff ve ark., 1991; Krige ve ark., 1992). MPTP kötüye kullanımının kalıcı

parkinsonian semptomlara neden olduğunun gözlemlenmesi (Elbaz ve ark., 2009) ve bu gözlemin postmortem incelemelerde saptanan dopaminerjik hücre kaybı ile desteklenmesi, mitokondrial disfonksiyona işaret etmektedir (Langston ve ark., 1999). Diğer çalışmalar MPTP'nin okside olduğunda dopaminerjik nöronlar tarafından alındığını ve bu hücrelerde kompleks-I inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir (Nicklas ve ark., 1985). Mitokondrial kompleks-I aktivitesinin inhibisyonuna yol açan rotenon ve paraquat gibi toksin ve pestisitler parkinsonian fenotipe ve hayvanlarda dopaminerjik hücre kaybına neden olmaktadır (Tanner ve ark., 2011). Mitokondrial kompleks-I'deki aktivite bozukluklarının, enerji tükenmesine bağlı olarak dopaminerjik hücre ölümünü tetiklediği düşünülmektedir (Moon ve Paek, 2015).

4.2.3.3. Disfonksiyonel protein yıkım sistemleri

Hücre içinde disfonksiyonlu proteinlerin yıkılmasından iki merkezi protein yıkım sistemi sorumludur: ubiquitin-proteazom sistemi (UPS) ve otofaji-lizozom yolu. UPS, sitoplazma ve çekirdekteki kısa yarılanma ömürlü proteinlerin yıkımından, otofaji-lizozom sistemi ise yalnızca sitoplazmada bulunan uzun yarılanma ömürlü proteinlerin yıkımından sorumludur (Nijholt ve ark., 2011). Monomerik α -sinüklein genellikle hem UPS hem de otofaji-lizozom yolu temizlenir (Xilouri ve ark., 2013) ve bu sistemlerin herhangi birinde hasar, özellikle çözünebilir hatalı katlanmış α -sinükleinin birikimine ve nihayetinde PH gelişimine neden olabilir (Ebrahimi-Fakhar ve ark., 2012; Lee ve ark., 2004).

Proteazomal anomaliler, anormal protein birikimi ile karakterize olan nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ortak özelliklerden birisidir (McKinnon ve Tabrizi, 2014). İlk kez postmortem çalışmalarda, SNpc'deki UPS'nin katalitik aktivitesinin sağlıklı beyinlere kıyasla PH'de önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (McNaught ve Jenner, 2001). Benzer bulgular sağlıklı bireylerin aksine PH'li hastalarda periferik kanda mononükleer hücrelerde de saptanmıştır (Ullrich ve ark., 2010). UPS ile PH arasındaki ilişkiyi destekleyen diğer kanıtlar genetik çalışmalardan elde edilmiştir. Monogenik PH ile ilişkilendirilmiş olan PARK genlerinden ikisinin kodladığı proteinlerin UPS fonksiyonunda görev aldığı gösterilmiştir. Bu genler; parkin (PARK2; E3 ubiquitin ligaz) ve UCH-L1 (PARK5; ubiquitin C terminal hidrolaz, Kitada ve ark., 1998; Nishikawa ve ark., 2003; Um ve ark., 2010).

4.2.3.4. Nöroinflamasyon

Post-mortem çalışmalarda PH'li beyin dokularında SNpc'de sağlıklı bireylere oranla mikrogial ve komplement aktivasyonu, T-lenfosit infiltrasyonu ve pro-inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (McGeer ve ark., 1988; Hunot ve ark., 1999; Loeffler ve ark., 2006; Hirsch ve Hunot, 2009). Dahası, pozitron emisyon tomografisi ile yapılan görüntüleme çalışmalarında demanslı PH'lerde, sağlıklı bireylere oranla, beyin sapı, bazal ganglia ve frontotemporal kortekslerde artmış mikrogial aktivasyonu gözlenmiştir (Gerhard ve ark., 2006; Edison ve ark., 2013).

Önceki çalışmalarda kemirgen PH modellerinde (6-OHDA ve MPTP) mikrogial aktivasyonun minosiklin ile önlenmesinin SNpc'de dopaminerjik hücre ölümünü iyileştirdiğinin gösterilmesi, mikrogia aracılı inflamasyon süreçlerinin bu hücrelerdeki dejenerasyon oluşumuna katkı sağladığını düşündürmektedir (He ve ark., 2001; Jackson-Lewis ve ark., 2002). Ayrıca, α -sinükleinin doğrudan mikrogial aktivasyonu tetikleyebileceğini ve inflamasyon süreçleri başlatabileceğini gösteren birçok kanıt bulunmaktadır. Örneğin, primer kültürlerde α -sinüklein, mikrogial aktivasyonun doza bağlı olarak artmasını sağlar (Su ve ark., 2008).

Nöroinflamasyonun PH patogeneze katkıda bulunabileceğini gösteren genetik kanıtlar, insan lökosit antijen (HLA) sınıf II bölgesi (bağışıklık sisteminin önemli bir molekülü) ile PH oluşum riski arasında güçlü bir ilişkinin tespit edilmesinden kaynaklanmaktadır (Saiki ve ark., 2010). Bu bulgu daha sonra genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS, *genome-wide association studies*) doğrulanmıştır (Nalls ve ark., 2014). Ayrıca, yaygın epidemiyolojik çalışmalar, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç ibuprofenin düzenli kullanımının PH riskini azalttığını öne sürmektedir (Gao ve ark., 2011). İlave olarak, son veriler, PH hastalarında tanı anında serumdaki pro-inflamatuvar immün belirteç profilinde artış ile daha hızlı motor belirti ilerlemesi ve daha bozulmuş bilişsel fonksiyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Williams-Gray ve ark., 2016).

Kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımı ve serum ürat düzeylerinde artış da PH riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Noyce ve ark., 2012). Kalsiyum kanal blokörlerinin ve üratın, PH'de dejenerasyona duyarlı nöronlardaki oksidatif stresi azaltma yeteneği, bu gözlemleri açıklamak için önerilmiştir. Daha önceki araştırmaların sonuçları, SNpc nöronlarının, artmış mitokondrial aktiviteye neden olan yüksek hücresel kalsiyum yüklerine sahip olmaları nedeniyle, daha yüksek seviyelerde bazal mitokondrial oksidatif strese duyarlı olduklarını öne sürmüştür

(Surmeier ve Schumacker, 2012). Bu nedenle, kalsiyum girişini azaltan kalsiyum kanal blokörleri veya güçlü bir antioksidan olan ürat, reaktif oksijen türlerinin konsantrasyonunu azaltarak nöronları koruyabilir (Cipriani ve ark., 2010; Surmeier ve Schumacker, 2012; Chen ve ark., 2012). Artmış oksidatif stresi PH'deki SNpc nöronlarının ölüme duyarlılığıyla ilişkilendirmeye çalışan diğer daha tartışmalı hipotezler aşırı sitotoksik serbest radikallerin sitozolik dopamin ve metabolitlerinin oksidasyonundan (Greenamyre ve Hastings, 2004) veya SNpc içinde serbest demirin aşırı yükünden (Sian-Hülsmann ve ark., 2011) kaynaklandığını öne sürmektedir. Tüm bu bulgular, enflamasyon ve oksidatif stresin PH patogenezindeki rollerini desteklemektedir, ancak mekanistik detaylar henüz aydınlatılamamıştır.

4.2.4. Patoloji

Parkinson hastalığının en önemli patolojik özelliği, SNpc'de dopaminerjik nöron kaybıdır. Genellikle en çok etkilenen SNpc bölgesi, striatumun dorsal putamenine projeksiyon yapan nöronları içeren ventrolateral seviyedir (Kalia ve Lang, 2015). Makroskopik olarak idiyopatik PH'li beyinlerde frontal kortekste hafif atrofi ve bazı vakalarda ventriküler dilatasyon gözlenebilir (Dickson, 2012). Klinik-patolojik korelasyon çalışmaları, bu bölgedeki orta ila şiddetli dopaminerjik nöron kaybının, özellikle ileri Parkinson hastalığında bradikinezi ve rijidite gibi motor belirtilerin nedeni olduğunu göstermiştir (Dickson ve ark., 2009). SNpc'deki hücre ölümü genellikle A9 nöronları olarak da bilinen nöromelanin içeren dopaminerjik nöronlarla sınırlıdır. Diğer nöronal ve glial hücre tipleri genellikle etkilenmez (Kouli ve ark., 2018). PH'li beyinlerde yapılan postmortem çalışmalar motor belirti başlangıcında SNpc'de yaklaşık %30 dopaminerjik nöron kaybını göstermektedir (Ma ve ark., 1997; Fearnley ve Lees, 1991; Rudow ve ark., 2008). Motor belirtiler ortaya çıktıktan sonra, nigral dopaminerjik nöron kaybı %60'a kadar artar. Bu belirgin hücre kaybı nigrostriatal yolağın denervasyonuna ve nihayetinde striatumda dopamin seviyesinin azalmasına yol açar.

PH'de nöronal kayıp ayrıca lokus serelous, nucleus basalis of Meynert, pedunkulopontin nükleus, rafe nükleusu, vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği, amigdala ve hipotalamus gibi diğer beyin bölgelerinde de meydana gelmektedir (Dickson ve ark., 2012). Birçok dopaminerjik olmayan nörotransmitter sistemi etkilenir, bunlar arasında kolinerjik, adrenerjik, glutamaterjik, GABAerjik, serotoninergik ve histaminergik sistem bulunur (Kalia ve ark., 2013). Bu sistemlerdeki dejenerasyonun, dopamin replasman tedavilerine iyi yanıt vermeyen hastalardaki bazı non-motor belirtilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Chaudhuri ve ark., 2006).

PH'nin bir diğerk önemli patolojik özelliğı de Lewy cisimcikleridir. Hatalı şekilde katlanmış proteinlerin agregasyonunun, Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın etiolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Her nörodejeneratif hastalık, ilişkili protein inklüzyonlarında baskın olan proteine göre kategorize edilir (Masters ve ark., 2011). PH'de bu protein, SNCA genindeki mutasyonların hastalığın monojenik bir formuna neden olduğunun keşfinden sonra α -sinüklein olarak tanımlanmıştır (Spillantini ve ark., 1997; Polymeropoulos ve ark., 1997). Bu patolojik protein birikimlerine Lewy cisimcikleri adı verilir ve çoğunlukla aksonal kökenli distrofik nöritler (Lewy nöritleri) ile görülür. Normal şartlarda çözünmüş halde dolaşımda bulunan α -sinüklein, çözünmeyen hatalı katlanmış forma gelir ve nöronların hücre gövdelerinde (Lewy cisimcikleri) intrasellüler inklüzyonları oluşturacak şekilde birikir (Goedert ve ark., 2012). Lewy patolojileri sadece beyinle sınırlı değildir, aynı zamanda medulla spinalis ve vagus siniri, sempatik gangliyonlar, kalp pleksusu, enterik sinir sistemi, tükürük bezleri, adrenal medulla dahil, periferik sinir sisteminde gözlenir (Iwanaga ve ark., 1999; Del Tredici ve ark., 2010). Lewy cisimciklerinde α -sinüklein dışında bir dizi proteinler bulunur, bunlar arasında ubiquitin, tau, parkin, ısı şok proteinleri (HSP), oksitlenmiş/nitratlanmış proteinler, sitoskeletal proteinler (nörofilamentler, MAP'ler ve tubulin gibi), proteazomal ve lizozomal elementler yer alır (Xia ve ark., 2008). Lewy patolojisinin Parkinson hastalığının seyri boyunca stereotipik bir şekilde ilerlediğı hipotezi bulunmaktadır. Bu hipoteze dayalı olarak, postmortem büyük bir otopsi serisinde Lewy cisimciklerinin dağılımı yarı nicel olarak değerlendirilmiştir (Braak ve ark., 2003). Bu çalışma, Lewy cisimcikleri patolojisinin beyin içinde rostrokaudal olarak yayıldığını ve kronolojik olarak öngörülebilir bir sıra izlediğini ortaya koymuştur. Bu sıralamaya dayanarak Braak ve arkadaşları 2003 yılında ana PH patolojisi evre sistemini geliştirmiştir (Tablo 2). Bu evreler periferik sinir sistemi ile başlar ve beyinde kaudal-kraniyal bir yönde ilerler. Önerilen Braak modelin zamansal ve uzamsal ilerleme Parkinson hastalığının klinik seyrini açıklamaya yardımcı olduğu için, bu model kısmen kabul görmüştür (Kouli ve ark., 2018).

Tablo 2. Braak evrelemesi.

Evre 1
Periferik sinir sistemi (otonomik nöronlar), olfaktor sistem (olfaktor bulb, ön olfaktor çekirdeği), medulla (vagal sinirlerin dorsal motor çekirdekleri, glosofaringeal sinirler)
Evre 2
Pons (loqus seruleus, retiküler formasyonun magnosellüler bölümleri, posterior rafe çekirdekleri), spinal kord gri cevher)
Evre 3
Pons (pedunculo pontin çekirdek), orta beyin (substantia nigra pars kompakta), bazal ön beyin (Meynert nükleus bazalis dahil olmak üzere magnosellüler çekirdekler), limbik sistem (amigdalanın merkezi alt çekirdeği)
Evre 4
Limbik sistem (amigdalanın kortikal ve bazolateral çekirdekleri, stria terminalisin interstisyel çekirdeği, ventral klaustum), talamus (intralaminer çekirdekler), temporal korteks (hipokampüsün anteromedial temporal mezokorteksi, CA2 bölgesi)
Evre 5 ve 6
Çoklu kortikal bölgeler (insula korteksi, assosiasyon kortikal alanlar, primer kortikal alanlar)

Braak evre 1 ve 2’de, Lewy cisimcikleri genellikle dorsal motor çekirdek (IX/X), retiküler formasyon ve ön koku çekirdeğinde gözlemlenir. Bu aşamalarda, hastalar semptomsuz veya semptom öncesi olarak kabul edilir. Ancak bazı hastalarda otonomi (örn., kabızlık), koku ve uykuyla ilgili disfonksiyonlar gibi erken non-motor semptomlar görülebirlirler (Chaudhuri ve ark., 2009; Khoo ve Burn, 2009). Evre 3’te Lewy cisimcikleri SNpc, lokus serelous ve amigdala, Evre 4’te ise temporal limbik kortekse (transentorinal) ulaşır. Bu evrelerde klinik motor özellikler ortaya çıkmaya başlar. Son olarak, Evre 5 ve 6’da tüm neokorteks ve prefrontal korteks, primer duyu sistemi ve motor alanlar gibi yukarı (*high-order*) kortikal alanlar etkilenir (Braak, 2003; Pavese ve ark., 2011). İleri evre PH’de gözlenen ağır motor bozukluklar ve demansın bu alanlarla ilişkili olması bu evreleme sisteminin desteklemektedir. Birkaç patolojik çalışma, demans ile kortikal Lewy patolojisinin şiddetli bir korelasyon gösterdiğini raporlamıştır (Selikhova ve ark., 2009; Kempster ve ark., 2010; Irwin ve ark., 2012). Braak hipotezi daha sonra, α -sinüklein ile ilişkili patolojinin aslında burun ve bağırsak mukozal alanlarda, özellikle koku ampullası ve enterik hücre pleksuslarında başlayabileceğini öne süren “*dual-hit* hipotezi” olarak yenilenmiştir (Hawkes ve ark., 2007).

Braak evreleme sistemi tanıtıldığından bu yana tartışmalı bir konu olmuştur. Retrospektif klinikopatolojik çalışmalar, genellikle evreleme sistemini doğrulasa da bazı çalışmalarda özellikle uzun süreli genç başlangıçlı PH vakalarında, %6,3 ile %43 arasındaki oranla, Lewy patoloji dağılımlarının önerilen kaudal-rostral ilerleme modelini takip etmediği gözlenmiştir

(Kalaitzakis ve ark., 2008). Ayrıca klinik olarak ortaya çıkmış PH vakalarının %7 ile %8,3'ünde, orta beyin ve kortekste Lewy cisimciklerine karşılık gelen Evre 4-5 olan durumlarda, medulla çekirdeklerinin korunduğu gözlemlenmiştir (Parkkinen ve ark., 2008). Bu bulgular Braak evreleri ile PH'nin klinik şiddeti arasında bir ilişki olmayabileceğine işaret etmektedir. Braak sistemine gelen bir başka eleştiri ise, evrelemenin nöron kaybına değil, yalnızca Lewy ile ilgili patolojinin dağılımına dayanıyor olmasıdır (Surmeier ve ark., 2017).

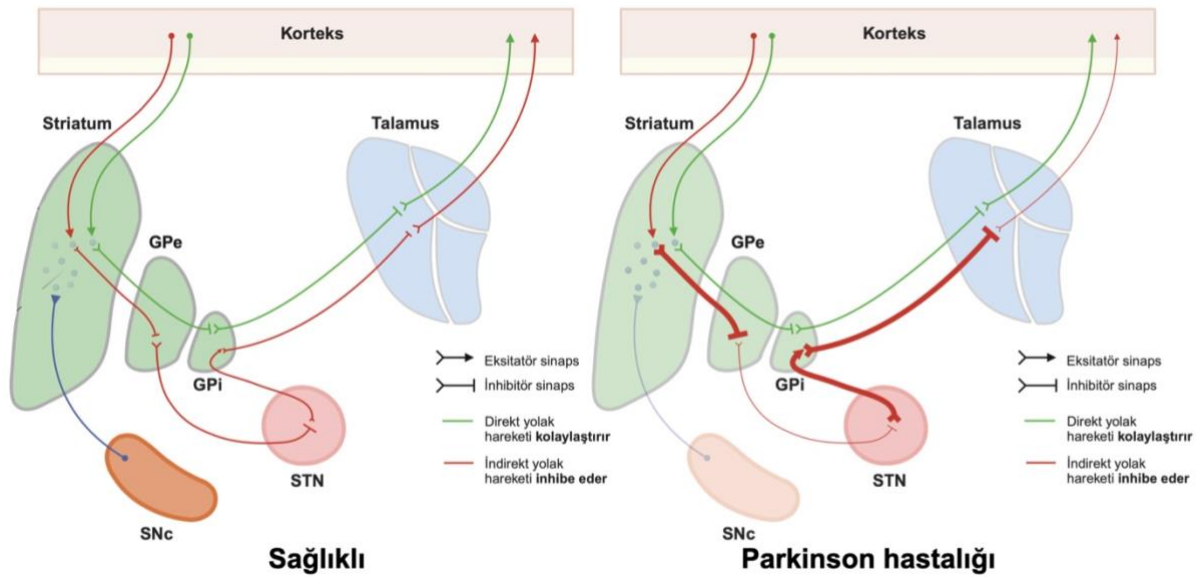
Lewy patolojisinin PH'deki nörodejenerasyonun biyolojik bir belirteci olduğu hipotezi Lewy cisimciklerinin hastalığındaki nöron kaybının nedeni olduğunu öne sürerek daha da genişletilmektedir. Ancak, çalışmalardan elde edilen önemli bulgular, PH patolojisinin yalnızca Lewy patolojisi nedeniyle oluşan nörodejenerasyondan daha karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır. İlk olarak, α -sinüklein, küçük nokta benzeri veya ince iplik benzeri yapılar (Saito ve ark., 2003; Kovacs ve ark., 2012), çok ince presinaptik depozitler (Schulz-Schaeffer ve ark., 2010) ve 2-100 α -sinüklein monomerinden oluşan çözünür oligomerler (Cremades ve ark., 2012) gibi farklı agregat formlarda da bulunmaktadır. Bu alternatif α -sinüklein agregat formlarının, özellikle bazı oligomerik α -sinüklein formlarının, nöronlara toksik olabileceği düşünülmektedir (Kalia ve ark., 2013). İkinci olarak, PH olan hastaların beyinlerinde sıklıkla α -sinüklein dışında, Alzheimer hastalığının karakteristik protein inklüzyonları olan β -amiloid plakları ve tau içeren nörofibriler düğümler gözlenmiştir.

4.2.5. Parkinson hastalığında bazal gangliadaki değişiklikler

PH'de dopaminerjik nigrostriatal yolunun ilerleyici dejenerasyonu meydana gelir. Sensörimotor striatuma olan dopaminerjik projeksiyonlar, diğer limbik ve asosiyatif striatal bölgelere olan projeksiyonlara göre daha fazla etkilenir, bu da PH'de birincil problem olan hareket sorunlarının öne çıkmasına katkıda bulunur (Kish ve ark., 1988; Brooks ve ark., 1990). Striatum dopamin kaybı, striatumdaki MSN'lerde 24ostüral24 diken yoğunluğunda azalma ve intrastriatal ile pallido-subtalamik bağlantılarda değişimler gibi morfolojik değişikliklerle ilişkilidir.

SNpc hücrelerinin dopaminerjik kaybı, PH'nin en iyi bilinen patolojik özelliği olmasına rağmen, diğer türdeki nöronların da dejenerasyona uğradığı bilinmektedir. Bunlar arasında serotonerjik raphe çekirdekleri, noradrenerjik lokus serelous, 24ostüral tüberkül, talamusun intralaminer çekirdekleri ve serebral korteks ile periferik sinir sisteminin belirli bölgelerindeki nöronlar bulunur (Braak ve ark., 2006; Sulzer ve Surmeier, 2013).

PH'deki bazal ganglia disfonksiyonunu tanımlayan orijinal model PH'deki striatal dopamin kaybının direkt veya indirekt yolları oluşturan striatal MSN'leri farklı şekilde etkilediğini öne sürmektedir (Şekil 4, Albin ve ark., 1989; DeLong, 1990). Direkt yolak nöronlarında ateşleme hızları azalırken, indirekt yolak nöronların aktiviteleri artar. Sonuç olarak, GPe nöronlarının ateşleme hızı azalır, bu da STN nöronlarının disinhibisyonuna ve ardından STN hedeflerinin (Gpi ve SNpr) aşırı uyarılmasına yol açar. Direkt yolak nöronlarının inhibisyonundaki eksiklik, Gpi ve SNpr nöronlarının artan aktivitesini daha da pekiştirir. Bu değişikliklerin nihai sonucu, bazal ganglianın talamik ve serebellum hedefleri üzerinde normalden daha büyük bir inhibisyon uygulamasıdır. Striatum aktivitesindeki değişimlerle ilişkili kanıtlar parkinsonian kemirgen ve insan olmayan primat çalışmalarından elde edilmiştir (Chen ark., 2001; Liang ve ark., 2008). 6-OHDA ile tedavi edilmiş sıçanlarda yapılan çalışmalar dopaminerjik eksiklik sonrasında direkt yolak MSN'lerinin daha az aktif olduğunu, indirekt yolak MSN'lerde ise spontan ateşlemelerin arttığını göstermektedir (Mallet ve ark., 2006; Kita ve Kita, 2011).



Şekil 4. Parkinson hastalığında önerilen bazal ganglia döngüsü. Parkinson hastalığında (sağda), SNpc dopamin kaybı direkt yolda aktivite azalmasına ve indirekt yolağın aşırı aktivasyonuna neden olur, bu da aşırı Gpi çıkışına yol açar. Bunların sonucunda talamus ve korteksin aşırı inhibisyonu hareketin baskılanmasına neden olur (GPe: globus pallidus eksterna; Gpi: globus pallidus interna; SNc: substansia nigra pars compacta; STN: subtalamik nükleus). BioRender.com tarafından hazırlanan "Direct and Indirect Pathways of the Basal Ganglia" şablonundan uyarlanmıştır. Kaynak: <https://app.biorender.com/biorender-templates>

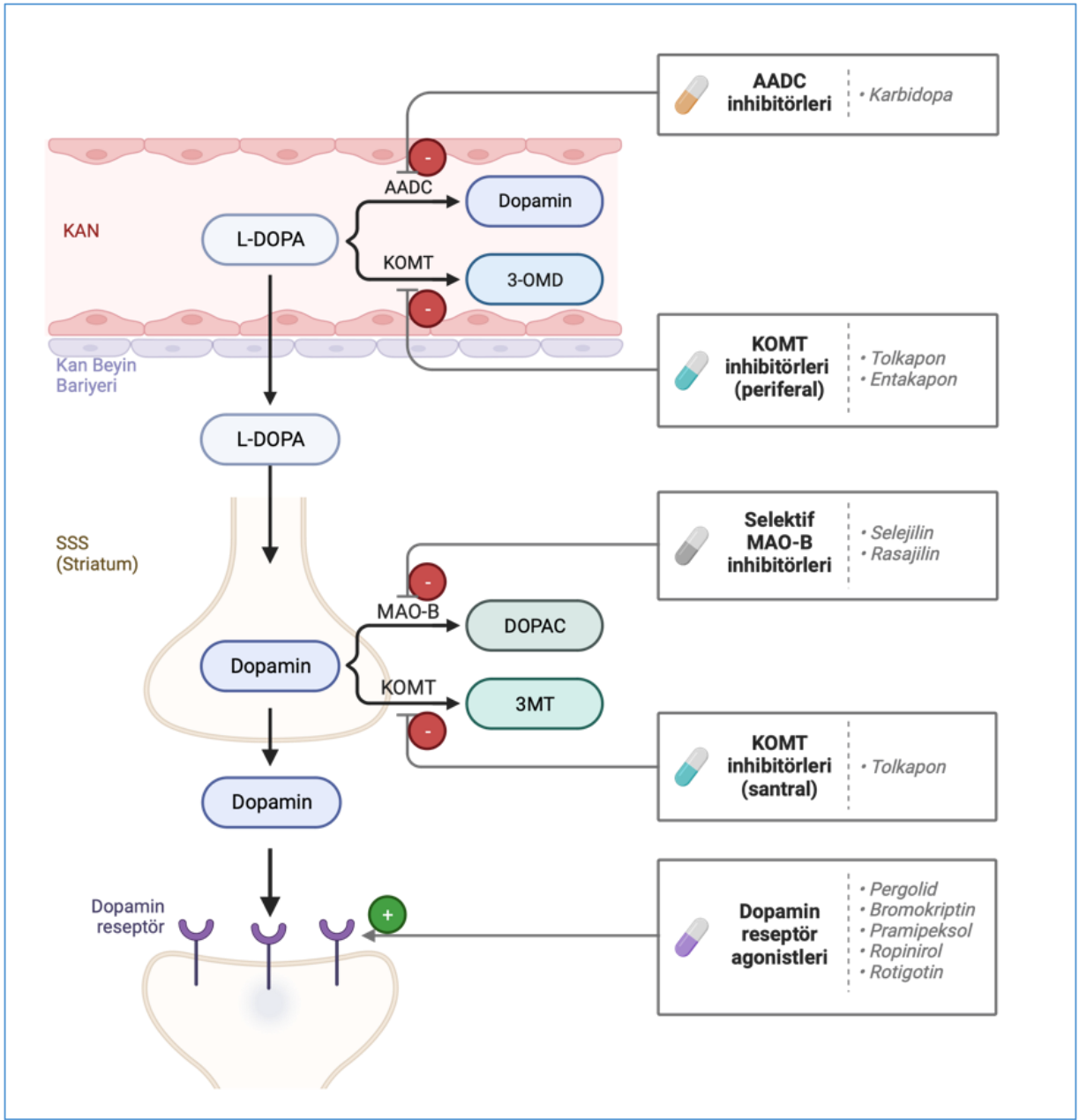
Dopaminerjik dejenerasyon sonrası striatuma birçok morfolojik değişiklik meydana geldiği ve bu değişikliklerin anormal aktivite paternlerin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İlk olarak 6-OHDA farelerinde tanımlanan ve daha sonra PH hastalarında ve

MPTP ile tedavi edilen maymunlarda görülen önemli bir değişiklik, MSN'lerde 26ostüral26 dikenlerin kaybıdır (Ingham ve ark., 1989; Stephens ve ark., 2005; Zaja-Milatovic ve ark., 2005; Day ve ark., 2006; Villalba ve ark., 2009). MSN'lerdeki 26ostüral26 dikenler, kortiko-striatal afferentlerin ana alıcılarıdır, bu nedenle diken kaybının striatumdaki glutamaterjik iletimi etkilediği düşünülmektedir (Villalba ve Smith, 2011). MPTP ile tedavi edilen maymunlarda yapılan çalışmalarda, geriye kalan dikenlerin kortiko-striatal terminallerle yaptığı sinapslarda, normal hayvanlarda bulunanlara kıyasla hacim artışı gösterilmiştir; bu durumun bu sinapslarda aktivite artışıyla sonuçlanabileceği düşünülebilir (Villalba ve Smith, 2011). 6-OHDA ile tedavi edilen sıçanlarda yapılan çalışmalar da 26ostüral26 dallanmanın hem direkt hem de indirekt yolak MSN'lerinde azaldığını göstermiştir (Fieblinger ve ark., 2014). Bu değişiklikler, parkinsonizmin erken evrelerinde her iki striatal yolak aktivitesini dengelemeye katkıda bulunabilen homeostatik adaptasyonlar olarak yorumlanmış, ancak daha sonraki evrelerde yetersiz kaldığı görülmüştür (Mallet ve ark., 2006).

4.2.6. Parkinson hastalığında güncel tedavi

Parkinson hastalığı, yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir bozukluktur. Hastalığın etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle güncel klinik uygulamada PH için hastalığı değiştiren tedaviler hastalık değiştirici (*disease-modifying*) tedavi bulunmamaktadır. Hastalık yönetimi, semptomatik tedaviye dayanır ve genellikle motor semptomları kontrol etmeye odaklanmıştır (Stoker ve ark., 2018). Hastalığın uzun süreli seyri, hastaların motor semptomları kontrol etmeyi amaçlayan sofistike ilaç rejimleri kullanmalarına ve olası advers etkilerle karşılaşmalarına neden olmaktadır.

PH'de hareket bozukluğu, özellikle SNpc'deki nöronların selektif kaybı ve buna bağlı olarak striatumdaki dopamin eksikliği nedeniyle meydana gelir (Jankovic, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016). Günümüzde, PH tedavisinin temelini, striatumda kaybolan dopamin etkisini yerine koymayı amaçlayan dopaminerjik ilaçlar oluşturmaktadır. Bu etki, dopamine metabolize edilen ilaçlar, dopamin reseptörünü aktive eden ilaçlar veya endojen dopaminin parçalanmasını önleyen ilaçlar aracılığıyla elde edilebilir (Şekil 5; AlDakheel ve ark., 2014). Tedavi stratejisinde altın standart yoktur. İlaç rejimleri, hastanın semptomlarının şiddeti ve ilerleyişine, hastalarda gözlenen advers etkilere dayalı olarak her hasta için bireysel olarak düzenlenir (Connolly ve Lang, 2014, Tablo 3).



Şekil 5. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları. BioRender.com tarafından hazırlanan “Drugs Against Parkinson’s Disease-Mechanism of Action” şablonundan uyarlanmıştır. Kaynak: <https://app.biorender.com/biorender-templates>

Tablo 3. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların endikasyonları, dozları ve sık gözlenen advers etkileri

Levodopa preparatları	Endikasyon	Doz	Advers Etki
Levodopa / benserazid	Parkinson sendromu	2000 mg/gün (3-8 doz/gün)	Egzersiz komplikasyonları, bulantı, kusma, iştah kaybı, 29östüral hipotansiyon, mental bozukluklar, kalp ritim bozuklukları.
Levodopa / benserazid (yavaş salınım)	Parkinson sendromu, <i>wearing-off</i> , diskinezi	2000 mg/gün (1-3 doz/gün)	Mide bulantısı, hareket bozuklukları, psikoz, baş dönmesi, halüsinasyonlar, korea, distoni, uyuşukluk, uykusuzluk, depresyon, kusma, iştah kaybı.
Levodopa / karbidopa	Parkinson sendromu	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa 375 mg/g, (3-8 doz/gün)	Egzersiz komplikasyonları, bulantı, kusma, iştah kaybı, 29östüral hipotansiyon, mental bozukluklar, kalp ritim bozuklukları.
Levodopa / karbidopa (uzatılmış salımlı)	Parkinson sendromu, <i>wearing-off</i> , diskinezi	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa 375 mg/g, (1-6 doz/gün)	Mide bulantısı, hareket bozuklukları, psikoz, baş dönmesi, halüsinasyonlar, korea, distoni, uyuşukluk, uykusuzluk, depresyon, kusma, iştah kaybı.
Levodopa / karbidopa / entakapon	Parkinson sendromu, <i>wearing-off</i> , diskinezi	Levodopa: 1500 mg/gün, Karbidopa 375 mg/g, Entakapon: 2000 mg/gün, (3-10 doz/gün)	Egzersiz komplikasyonları, bulantı, kusma, iştah kaybı, 29östüral hipotansiyon, mental bozukluklar, kalp ritim bozuklukları.
Levodopa / karbidopa (jel)	Parkinson sendromu, şiddetli motor dalgalanmalar ve hiperkinezi/diskinezi	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa 500mg/g (infüzyon)	
Dopamin reseptör agonistleri			
Non-ergo agonistler			
Pramipeksol	Erken Parkinson sendromu, levodopa ek yardımı, <i>wearing-off</i> , diskinezi.	4,5 mg/gün (3 doz/gün)	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, hipotansiyon, periferik ödem, baş dönmesi, uyuşukluk, uykusuzluk ve halüsinasyonlar, karışıklık.
Pramipeksol (uzatılmış salımlı)		4,5 mg/gün (1 doz/gün)	
Ropinirol	Erken Parkinson sendromu, levodopa ek yardımı, <i>wearing-off</i> , diskinezi.	24 mg/gün (3 doz/gün)	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, hipotansiyon, periferik ödem, uyuşukluk, halüsinasyonlar, karışıklık, dürtü kontrol bozukluğu.
Ropinirol (uzatılmış salımlı)		24 mg/gün (1 doz/gün)	
Piribedil	Tremor, dopamin ek tedavi	150-250 mg/gün (3-5 doz/gün)	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş dönmesi, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar, dürtü kontrol bozuklukları.
Apomorfin (ampul)	<i>Wearing-off</i> . Levodopa indüklü diskinezi	100-150 mg/gün (infüzyon)	Uygulama bölgesinde reaksiyonlar, baş dönmesi, hipotansiyon.
Ergo türevi agonistler			
Bromokriptin	Parkinson sendromu, idiyopatik ve post-ensefalitik Parkinson hastalığının tüm evrelerinde	30 mg/gün (3 doz/gün)	Kabızlık, mide bulantısı, baş dönmesi, baş ağrısı, rinit
Kabergolin	Ergot olmayan bileşikler toler edemeyen hastalar	3 mg/gün (1 doz/gün)	Mide bulantısı, baş dönmesi, baş ağrısı, ödem, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, periferik ödem

Tablo 3. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların endikasyonları, dozları ve sık gözlenen advers etkileri (devamı)				
MAO-B inhibitörleri				
Rasajilin	Erken Parkinson sendromu, levodopa ek yardımı, <i>wearing-off</i> , diskinezi.	1 mg/gün, (1 doz/gün)		Diskinezi, mide bulantısı, ağız kuruluğu, kusma, halüsinasyonlar, dik hipotansiyon, kas-iskelet ağrısı
Selejilin	Erken Parkinson sendromu, <i>wearing-off</i> , diskinezi.	10 mg/gün, (2 doz/gün)		Mide bulantısı, yüksek karaciğer enzimleri, karışıklık, anormal hareket, bradikardi, L-DOPA yan etkilerinin artışı, uykusuzluk, baş dönmesi.
KOMT inhibitörleri				
Entakapon	<i>wearing-off</i> , diskinezi.	2000 mg/gün (3-10 doz/gün)		Hiperaktivite, mide bulantısı, ishal, baş ağrısı, karın ağrısı, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar
Tolkapon	<i>wearing-off</i>	600 mg/gün (3 doz/gün)		Diskinezi, mide bulantısı, uyku bozukluğu, iştahsızlık, uyuşukluk, karışıklık, baş dönmesi, kusma.
Antikolinerjikler				
Biperiden	Erken Parkinson sendromu, levodopa ek yardımı	16 mg/gün (3-4 doz/gün)		Ağız kuruluğu, düzensiz kalp atımı, ağrılı ürinerasyon, baş dönmesi, idrar volümünde azalma
Bornaprin		12 mg/gün (2-3 doz/gün)		
NMDA antagonisti				
Amantadin	Erken Parkinson sendromu, levodopa ek yardımı	600 mg/gün, (1-3 doz/gün)		Depresyon, konjestif kalp yetmezliği, dik duruş hipotansiyonu, psikoz, idrar retansiyonu, trombositopeni.
Periferik Dopamin Blokeri				
Domperidon		30 mg/gün (3 doz/gün)		QT uzaması, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, bulantı-kusma, konfüzyon, depresyon

4.2.6.1. Levodopa

Levodopa ilk olarak İsviçreli bir biyokimyager olan Marcus Guggeneheim tarafından egzotik bir fasulye bitkisi olan *vicia faba*'dan izole edilmiştir. Guggeneheim kendi üzerinde 2,5 g dozu denedikten sonra, şiddetli kusma şikayetlerinin oluşmasına rağmen levodopayı etkisiz bir bileşik olarak tanımlamıştır. Bu etki ilerleyen yıllarda L-DOPA tedavisinde en sık gözlenen sistemik advers etki olarak tanımlanacaktır (Guggenheim, 1913). PH'de dopamin merkezli görüşlerin henüz şekillenmediği bu yıllarda katekolamin prekürsörü olarak tanımlanan dopamin ile ilgili çalışmalar ilacın kan basıncı üzerindeki etkisine odaklanmaktaydı (Oster ve Sorkin, 1942; Holtz ve ark., 1947). İlerleyen yıllarda L-DOPA farmakolojisinin öncülerinden biri olan Arvid Carlsson'un beyindeki monoaminerjik sistemleri ve rezerpin ve L-DOPA ile bunların modülasyonunu tanımlamaya yönelik çalışmaları dopaminin kardiyovasküler etkileri dışında kullanım alanları olabileceğini düşündürmüştü (LeWitt ve Fahn, 2016; Carlsson ve ark., 1957; Carlsson, 1975; 1959; 2002; Carlsson ve Hillarp, 1956). Ardından, 1960'ta Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms'de, Carlsson, PH patogeneziine dair tüm önyargıları meydan okuyarak bu bozukluğun anahtar nörotransmitteri olarak dopamini önermesi L-

DOPA'nın PH tedavisinde kullanılmasının yolunu açmıştır (Abbott, 2010; Carlsson ve Lindqvist, 1957; Carlsson, 1959). O dönemde geleneksel bilimsel topluluk tarafından tamamen bu hipotez reddedilmiş olmasına rağmen, 60'larda araştırmacılar katekolaminlerin SSS'deki lokalizasyonunu ve dopaminin PH'de özellikle striatumda eksik olan bir katekolamin olduğunu işaret ederek bu konuda kapsamlı çalışmalar yürütmüşlerdi (Sano ve ark., 1959; Sani, 1960; Ehringer ve Hornykiewicz, 1960). Bu sayede, L-DOPA, Parkinson hastalarındaki eksik dopamini yerine koymak için test edilmiştir. 1960 ile 1967 arasında yürütülen çalışmalarda çoğunlukla ilaç uygulamasında ve dozajlarındaki farklılıklar nedeniyle çelişkili sonuçlar raporlanmıştı (Birkmayer ve Hornykiewicz, 1998; McGeer ve Zeldowicz, 1964; Cotzias ve ark., 1967). Ancak 1969'da Cotzias ve meslektaşlarının yüksek dozlarda levodopanin (3-16 g/gün) klinik etkinliğini ve yavaş titrasyonla mide bulantısı, iştahsızlık ve kusma gibi yan etkilerin sınırlandırıldığını raporlayan çalışmalar, PH'de levodopayı "platin ilacı" olarak tanımlamanın yolunu açmıştı (LeWitt, 2015). Aynı yıl içinde Melvin Yahr ve meslektaşları, levodopanin akinezi, tremor ve rijidite üzerindeki etkinliğini bildiren ilk çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçlarını rapor etmişlerdir (Yahr ve ark., 1969). Hem Cotzias hem de Yahr, levodopanin yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımında (6 ay) istemsiz koreiform ve atetoid hareketler gibi advers etkiler raporlamışlardı (Cotzias ve ark., 1969; Yahr ve ark., 1969). Olumlu sonuçların ardından, 1970 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından levodopanin Parkinson hastalığı tedavisinde kullanımı onaylandı. Levodopa infüzyonunun uygulanabilirliğinin zor olması ve lokal (levodopanin çözünürlüğü düşük ve damarları ile yumuşak dokuları tahriş eder) ve sistemik yan etkilere neden olması sonucu oral yoldan uygulanacak formülasyonlar geliştirilmiştir.

Ancak, PH tedavisi için devrim niteliğinde bir yıl olan 1970'te Hornykiewicz, levodopanin "bir ilaç olarak mükemmel olmaktan uzak olduğunu" söyleyerek, sonraki yıllarda PH tanısında en önemli ipucu haline gelecek olan şeyi önceden tahmin etmiştir: uzun vadeli levodopa tedavisinin komplikasyonları (Hornykiewicz, 1970). Bunlar arasında, motor dalgalanmalar en etkileyici sorunlardan biri olmuştur. Bu tür dalgalanmaların patofizyolojisini anlamak için onlarca yıl harcanmış ve sürekli dopaminerjik uyarımın oral dozajlara göre önemli bir fayda sağlayabileceğini gösteren sonuçlar raporlanmıştı (Fahn, 2006; Shoulson ve ark., 1975).

Sürekli duodenal levodopa infüzyonu ile ilgili ilk raporun desteğiyle bu teori yıllar boyunca sürdürülmüş, hastaların yaşam kalitesini büyük ölçüde artırmıştır (Kurlan ve ark., 1986). Levodopa klinik kullanıma girdiğinden beri milyonlarca hastaya reçete edilmiş ve hala Parkinson hastalığını tedavi etmede en etkili ilaç olarak kabul edilmektedir (Fahn, 2006). Öte

yandan, levodopanın 1960'lardan beri karşılaşılan farmakokinetik ve farmakodinamik sorunları henüz çözülmüş değildir (Abbott, 2010).

Levodopa, dopa dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid ve karbidopa) ile sistemik olarak uygulanır. L-DOPA dekarboksilaz, L-DOPA'yı dopamine metabolize eden PLP bağımlı bir enzimdir (Hinz ve ark., 2014). Karbidopa (1- α -metildopahidrazin), pürin 5'-fosfata (PLP) geri dönüşümsüz olarak bağlanarak L-DOPA dekarboksilazı inhibe eder. Kan-beyin bariyeri (KBB), moleküler yapı farklılıkları nedeniyle levodopanın santral sinir sistemine geçişine izin verirken dopamin ve karbidopanın girişini engeller (Church, 2021). Bu nedenle karbidopanın enzimatik aktivite üzerindeki etkileri sadece periferde meydana gelir (Hinz ve ark., 2014) ve SSS'de levodopanın dopamine dönüşümünü engellemez (Boshes, 1972). Levodopanın periferdeki metabolizmasının azaltılması, daha fazla levodopanın SSS'ye ulaşmasına olanak tanır. Bu artan etkinlik, parkinson motor semptomlarının etkili tedavisi için gerekli levodopa dozunu %75'e kadar azaltır (Greig ve ark., 2016). Ayrıca, levodopanın periferik olarak dopamine dönüşümünün engellenmesi, gastrointestinal sistemde aşırı dopamin oluşumunu engeller ve levodopanın ishal, mide bulantısı ve/veya kusma gibi yan etkilerini azaltır (Hinz ve ark., 2014).

SSS'ye geçen levodopa, sağ kalan nigrostriatal nöron uçlarında dopamine dönüştürülerek, kaybedilen dopamini kısmen yerine koyar. Başlangıçta levodopanın doğrudan dopamin reseptörleri üzerinde etki edebileceği öne sürülmüştür (Fisher ve ark., 2000). Ancak, primat çalışmaları, etkililik için levodopanın dopamine dekarboksilasyonunun gerekliliğini göstererek bunu reddetmiştir (Treseder ve ark., 2000). Parkinson hastalığının dejeneratif doğası nedeniyle, levodopanın dopamine dönüşümü için nigrostriatal nöronlar dışında alternatif alanlar olması gerektiği önerilmiştir. Gerçekten de mevcut kanıtlar, başka bir dekarboksilasyon alanının rafe çekirdeklerinden striatuma doğru innervasyon yapan serotonerjik nöronlar olabileceğini göstermektedir (Arai ve ark., 1995).

Levodopanın eylemlerinin çoğunlukla striatuma hem dopamin D₁ hem de dopamin D₂ reseptörlerinde gerçekleştiği düşünülmektedir (Trugman ve ark., 1991). Bu reseptörlerdeki dolaylı etki sayesinde levodopa tremor, rijidite ve bradikineziyi başarıyla hafifletmektedir (Jankovic, 2000).

Başlangıçta levodopa ile yapılan tedavi son derece etkili olsa da kronik kullanımının motor cevapta uygunsuz dalgalanmalarıyla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu komplikasyonlar, levodopa tedavisinin başlangıcından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkar ve bunlar arasında etkinin süresinin kademeli olarak kısılması (Marsden ve Parkes, 1976), *on-off* dalgalanmaları

(aniden öngörülemeyen mobil durum (*on*) ile parkinson durum (*off*) arasındaki dalgalanmalar; Duvoisin, 1974; Fahn, 1974) ve diskinezi (Duvoisin, 1974) yer almaktadır. Diskineziler, normal harekete müdahale eden anormal aşırı hareketlerdir ve geniş bir şekilde koreik (hiperkinetik, ani, dans benzeri, sürdürülemeyen hareketler; Fahn, 2000) veya distonik (hipokinetik, anormal sürdürülen postur; Fahn ve ark., 1998; Bezard ve ark., 2001) olarak sınıflandırılabilir.

Uzun süreli oral levodopa–karbidopa tedavisinin bu komplikasyonlarının (Ahlskog ve Muentner, 2001; Gunal ve ark., 2002), plazma yarılanma ömrünün kısa olmasına (~1,5 saat) ve gecikmiş mide boşalmasından kaynaklanan düzensiz emilimine bağlı olan levodopa plazma konsantrasyonlarındaki dalgalanmaları yansıttığı düşünülmektedir (Cedarbaum, 1987; Nutt, 2008). Ayrıca, birçok kanıt, striatal dopamin reseptörlerinin pulsatil niteliğindeki uyarımının levodopa kaynaklı motor dalgalanmaların gelişimine katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir (Mouradian ve ark., 1989; Obeso ve ark., 1989). Motor dalgalanmalar, duygu bozuklukları, uyku bozuklukları, bilişsel bozukluklar ve sosyal biliş yeteneği gibi motor olmayan semptomlar ile, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Chapuis ve ark., 2005; Storch ve ark., 2013; Palmeri ve ark., 2017). Levodopanin sürekli dopaminerjik uyarım sağlamasının, levodopa dalgalanma komplikasyonlarını azaltabileceği öngörülmüştür (Rascol ve ark., 2015; LeWitt, 2016). Bu amaçla geliştirilen levodopa/karbidopa intestinal jel (Duodopa®—Abbott Laboratories), jejunuma perkütan gastrojejunostomi tüpü (PEG-J tüp) aracılığıyla verilebilen sulu bir jeldir. Bu tüp, taşınabilir bir infüzyon pompasına bağlıdır ve ilaç jelinin emilim yerindeki dozunu sürekli olarak ayarlar. Duodopa®'nın direkt olarak proksimal ince bağırsağa verilmesi, daha stabil bir plazma levodopa/karbidopa konsantrasyonu sağlar ve striatumdaki dopaminerjik reseptörlerin pulsatil uyarım yerine sürekli olarak uyarılmasını sağlayabilir (Politis ve ark., 2017).

4.2.6.2. Dopamin reseptör agonistleri

Dopamin reseptör agonistleri, dopamin reseptörlerini uyarır ve Parkinson hastalığı tedavisinin erken aşamalarında kullanıldığında, levodopa ile ilişkili komplikasyonları, motor dalgalanmaları ve diskinezileri geciktirebilir. Ancak, dopamin agonistlerinin erken uygulanmasının hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı veya uzun vadeli yaşam kalitesini iyileştirdiği hipotezini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Klinik uygulamada kullanılan yaygın non-ergot dopamin agonistleri arasında pramipeksol, ropinirol, rotigotin ve apomorfın bulunmaktadır. Dopamin agonistleri, motor semptomlar için tek başına (Stowe ve

ark., 2008) veya semptomlar levodopa tarafından yeterince kontrol edilemiyorsa veya motor dalgalanmalar mevcutsa levodopaya yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (Latt ve ark., 2019).

Parkinson hastalığı olan bireylerde, dopamin agonistleri kullanımıyla ilişkilendirilen birkaç endişe verici yan etki bulunmaktadır. Bu yan etkilerin çoğu dürtü kontrol bozuklukları etrafında odaklanmıştır; örneğin, patolojik kumar oynama, alışveriş yapma, internet kullanımı ve aşırı cinsellik (Connolly ve Lang, 2014).

4.2.6.3. Katekol-O-metiltransferaz (KOMT) ve monoamin oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörleri

Levodopanın periferik metabolizması sırasında, katekol-O-metiltransferaz (KOMT), levodopayı ikincil bir metabolik yol aracılığıyla orto-metile eder. KOMT inhibe edildiğinde, levodopanın biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü artar (Müller, 2015). KOMTI'lar (KOMT inhibitörleri) Parkinson hastalığı tedavisindeki başlıca rolü levodopa etkilerini uzatmaktır ve bu nedenle levodopa ile ilişkili motor dalgalanmalar yaşayan hastalar için yardımcı ilaçlar olarak kullanışlıdır. KOMTI'lar genellikle iyi tolere edilir, ancak levodopa ile ilişkili diskinezileri artırmalarının yanı sıra, mide bulantısı, postüral hipotansiyon, ishal ve idrarın turuncu renkte olması gibi yan etkilere neden olabilirler (Jankovic ve Tan, 2020). Şu anda klinik kullanım için üç KOMT inhibitörü preparatı bulunmaktadır, bunlar arasında tolkapon, entakapon ve opikapon bulunmaktadır (Fox ve ark., 2011; Ferreira ve ark., 2016). Tolkapon ile ilişkilendirilen hepatotoksisite, ilacın kullanımını sınırlamaktadır.

Monoamin oksidaz tip B (MAO-B), sinaptik olarak salınan dopaminin glial hücrelerdeki ana temizleme mekanizmasıdır (Schapira, 2011). MAO-B'nin inhibe edilmesi dopaminin sinaptik konsantrasyonunu artırır ve sinaptik etkisini uzatır. MAO-B inhibitörleri arasında selejilin, rasagilin ve safinamid bulunmaktadır. Selejilin geri-dönüşümsüz bir inhibitör olduğu için, klinik kullanımda yerini geri-dönüşümlü bir MAO-B inhibitör olan safinamid almıştır (Schapira ve ark., 2017).

MAO-B inhibitörleri olan Selegilin ve Safinamid, karbidopa/levodopa ile yardımcı olarak kullanılırken Rasagilin ya tek başına ya da karbidopa/levodopa ile kullanılır (Ahlskog, 2015). Selejilin ve levodopa kombinasyonunun Parkinson hastalığındaki potansiyel avantajını değerlendirmek amacıyla yapılan 5 yıllık bir klinik araştırmada erken dönem PH tedavisinde selejilin ve levodopa kombinasyonunun tek başına levodopa kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir (Przuntek ve ark., 1999).

4.2.6.4. Amantadin

Başlangıçta amantadin, grip tedavisi için antiviral bir ilaç olarak geliştirilmiş, ancak daha sonra Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (Schwab ve ark., 1969). Amantadin, rijidite, istirahat tremoru ve bazen yorgunluk tedavisi için kullanılmış ve bu belirtilerde kısa süreli bir iyileşme sağlamıştır. Ayrıca, levodopa dozunu azaltarak diskinezi gelişim riskini azaltabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, belki de en önemli avantajı, levodopa ile indüklenen diskinezilerin şiddetini sınırlamak için kullanılabilmesidir (Sawada ve ark., 2010). Bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, amantadin, ortalama *off* süreyi önemli ölçüde azaltmış ve rahatsız edici diskinezi olmadan ortalama *on* süreyi artırmıştır (Pahwa ve ark., 2017).

Kimyasal olarak, 1-adamantilamin veya 1-aminoadamantan olarak adlandırılan amantadin, adamantanın türevidir. Amantadinin anti-Parkinson etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) üzerinde zayıf bir glutamat antagonist olarak görev yapmaktadır (Sawada ve ark., 2010). Amantadinin antiglutamaterjik etkisinin yanı sıra (muhtemelen glutamat/NMDA reseptör antagonisti olarak), endojen dopamin depolarının salınımını uyardığı, sinaptik aralıkta dopaminin geri alımını engellediği ve antikolinergik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Preklinik çalışmalar, amantadinin hem pre-sinaptik hem de post-sinaptik mekanizmalar aracılığıyla dopamin iletimini artırdığını göstermektedir. Amantadin, kemirgen striatal dopaminerjik nöron terminallerinden dopamin biyosentezi, dönüşümü, alımı ve sinaptik salınımını artırır (Bailey ve Stone, 1975; Von Voigtlander ve Moore, 1971) ve insanlarda striatal L-amino asit dekarboksilaz aktivitesini (ve dolayısıyla dopamin sentezini) artırır (Deep ve ark., 1999). Amantadin, apomorfın tarafından tetiklenen D₂ reseptörü aktivasyonuna yanıtı artırır (Peeters ve ark., 2002; Gianutsos ve ark. 1985) ve kemirgenlerde D₂ reseptörü bağlanmasını artırır (Moresco ve ark., 2002).

Genellikle iyi tolere edilse de amantadin kullanımına bağlı olası yan etkiler arasında halüsinasyonlar, kafa karışıklığı ve konsantrasyon bozukluğu bulunabilir (Kong ve ark., 2017).

4.2.6.5. Antikolinergik ilaçlar

Antikolinergik ilaçlar, muskarinik reseptörlerin rekabetçi antagonistleridir. Klinikte kullanılan örnekler arasında triheksifenidil, benztropin, prokiklidin, biperiden yer alır. Parkinson hastalığındaki nigrostriatal dopaminerjik nöronların dejenerasyonu, striatumda dopaminerjik nöronal ve kolinerjik internöronal aktivitesi arasında bir dengesizliğe neden olur ve bu durumun

rijidite, tremor ve bradikinezi ile ilişkilendirilmiştir (Obeso ve ark., 2000). PH’de striatal dopamin denervasyonunun striatumda kolinerjik tonusta artış ile ilişkilendirilmesi, antikolinerjik ilaçların PH tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür (Duvoisin, 1967).

Rolleri sınırlı olmasına rağmen ve artık nadiren reçete edilseler de PH’de rijidite ve tremorda bazı faydalar sunabilirler (Brocks, 1999). Antikolinerjik ilaçlar, tremor baskın PH’de daha fazla rol oynar, erken evrelerde monoterapi olarak kullanılabilirler. Ancak antikolinerjikler, genellikle levodopa ve diğer yukarıda bahsedilen ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır. Bu ilaç sınıfıyla ilişkili konfüzyon riski, yaşlı hastalarda veya bilişsel problemleri olanlarda kullanımını sınırlandırır.

4.2.6.6. Cerrahi tedavi

Optimal medikal tedaviye rağmen, orta ila ileri derecede hastalığı olan birçok hasta, dalgalı yanıt, rahatsız edici diskinezi veya levodopa yanıt vermeyen semptomlar nedeniyle kötü bir yaşam kalitesine sahiptir. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS), Parkinson hastalığının motor semptomları için tanımlanmış bir cerrahi tedavidir (Kalia ve ark., 2013). Birçok klinik denemenin bulguları, subtalâmik çekirdek veya Gpi’nin derin beyin stimülasyonunun orta ila şiddetli Parkinson hastalığında etkili olduğunu göstermiştir. Talamik derin beyin stimülasyonu, tremorun tedavisi için de bir seçenektir. Cerrahi tedavi, parkinsonian motor özellikleri levodopaya yanıt vermeye devam ettiği ancak motor dalgalanmalar ve diskinezi engellenmeye başladığında bir seçenektir (Fasano ve ark., 2012). Stereotaktik olarak belirlenmiş aşırı aktif beyin çekirdeklerinin (talamotomi, pallidotomi gibi) fizyolojik olarak tanımlanmış alanlarını tahrip eden ablasyon cerrahi yaklaşımları, çoğunlukla implante edilmiş darbe jeneratörleri kullanılarak yapılan DBS ile büyük ölçüde yer değiştirmiştir (Jankovic ve Tan, 2020).

4.3. Parkinson Hastalığında Levodopa Tedavisi ile İlişkili Komplikasyonlar

Klinik kullanıma geçtiği ilk yıllardan günümüze kadar birçok levodopa ilişkili advers etki raporlanmıştır. Öyle ki günümüzde Parkinson hastalığı tedavisinde en önemli zorluklardan biri, hastalığın altın standart ilacı olarak kabul edilen levodopa ile ilgili bu komplikasyonların yönetimidir. Özellikle diskinezi gibi motor komplikasyonların hastanın yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi çoğu zaman hastalığın kendisinden daha fazladır. Bunun yanı sıra bu

komplkasyonların yönetiminde çoğu zaman levodopa dozunun düşürülmesi gerekliliği tedavi yönetimini zorlaştırmaktadır.

Levodopanin uzun süreli kullanımı, dikkatli bir şekilde ele alınması gereken bir dizi motor komplkasyonu ortaya çıkarır (Tablo 4). Genel olarak, çoğu çalışma motor dalgalanmalar ve diskineziye odaklanmışken, non-motor dalgalanmalar için daha az veri bulunmaktadır (Aquino ve Fox, 2015). Levodopa ile ilişkili komplkasyonların gelişiminde risk faktörlerine hastalığın progresyonu tedavinin kronik yapısı dahildir. Genel olarak, levodopa tedavisine başlandıktan sonra yılda hastaların %10'unda motor dalgalanmalar gelişir (Marsden ve Parken, 1977; Ahlskog ve Muentner, 2001). Şu ana kadar yayınlanan en uzun süreli takibi içeren kohort çalışmalarından birinde, 20 yıl gözlenen 30 hastanın %100'ünde motor dalgalanmalar ve diskinezi geliştiği raporlanmıştır (Hely ve ark., 2008).

Tablo 4. Levodopa ilişkili komplkasyonlar

Motor Komplkasyon	Tanım
Motor dalgalanmalar	L-dopa dozuna verilen klinik tepkide görülen değişken ve genellikle öngörülemeyen cevaplar "on" iyileşmeyi ifade ederken, "off" parkinson belirtilerinin geri dönüşünü tanımlar. Zaman aralıkları "doz başlangıcı," "tepe doz" ve "doz sonu" nu içerir.
Levodopa İndükleyici Diskinezi (LID)	Uzun süreli L-dopa kullanımından kaynaklanan istemsiz, anormal ve amaçsız hareketler.
Aşınma Fenomeni (<i>wearing-off</i>)	L-dopa ile semptomların hafifletilme süresinin aşamalı olarak azalması, bir sonraki doz öncesinde parkinson belirtilerinin tekrar ortaya çıkmasına yol açar.
On-Off Fenomeni	İyileşmiş mobilite dönemleri ("on") ile parkinson belirtilerinin geri dönüşü ("off") arasında ani ve öngörülemeyen geçişler.
Yürüme donması (<i>freezing gate</i>)	Kısa süreli, genellikle "ayakların yerlere yapışmış gibi" hissedilen, aniden ve geçici olarak hareket edememe durumu.

Kronik levodopa kullanımının, postsinaptik dopamin reseptörlerinin kronik fazik stimülasyonu nedeniyle komplkasyon gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (Jenner, 2008). Bu önemli gözlemle tutarlı bir şekilde PH hayvan modellerinde uzun etkili veya sürekli dopamin reseptör stimülasyonu sağlayan ajanlarla tedavinin, levodopa dozlarının aralıklı olarak tekrarlandığı tedavilere kıyasla daha az diskineziye neden olduğu bildirilmiştir (Engber ve ark., 1989; Blanchet ve ark., 1995).

4.3.1. Levodopa indüklü diskinezi (LID)

Levodopa ile indüklenen diskinezi, 5 yıl gibi kısa bir tedavi süre içerisinde hastaların %80'ininde ortaya çıkabilmektedir (Rascol ve ark., 2000). LID, kore, distoni, ballism, miyoklonus ve akatizi gibi çeşitli hareket bozuklukları olarak ortaya çıkabilir. Klinik paterne göre, en yaygın diskinezi türü kore ve koreoatetozdur (Markham, 1971). Kore genellikle PH belirtilerinin ilk ortaya çıktığı vücut tarafında ve genellikle ekstremitelerde meydana gelir. Bazı durumlarda kore yüzde, boyunda veya yaygın olarak tüm vücutta meydana gelebilir. Kore çok hafif olabilir, hastanın hareketlerin farkında bile olmadığı durumlar görülebilir. Şiddetli vakalarda ise diskinezi; kore, ballizm ve tekrarlayan, değişen, stereotipik hareketlerin bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir (Luquin ve ark., 1992).

Levodopa uygulaması ile diskinezi oluşumu arasındaki zamana ve klinik hareket paternlerine göre üç ana kategoriye ayrılabilir: *On* veya tepe doz diskineziler, iki-fazlı diskineziler ve *off* diskineziler (Fahn, 2000; Hametner ve ark., 2010; Aquino ve Fox, 2015; Fabbrini ve ark., 2007). Tepe doz veya *on* diskinezi, en yaygın LID'dir ve genellikle levodopa plazma konsantrasyonu en yüksek olduğu sırada ortaya çıkar (Fahn, 2000). Tepe doz diskinezisinin klinik paterni genellikle koreoathetoiddir, ancak ballistik veya distonik de olabilir (Nutt, 1990). *On* diskinezi genellikle “*on*” durumunun ortasında ortaya çıkar. Diskinezi hafif olduğunda üst ekstremitelerde ve boyunda başlar, ileri evre hastalıkta diskinezi jeneralize hale gelir (Calabresi ve ark., 2010).

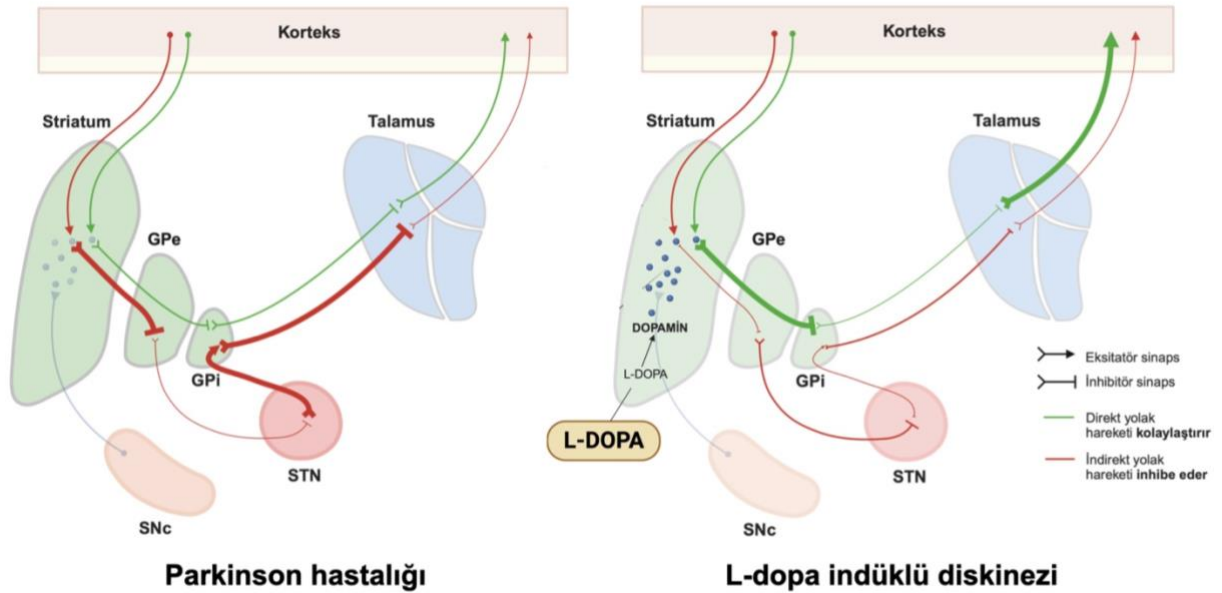
Bifazik diskinezi levodopa seviyeleri tepe yaptığında veya azaldığında ortaya çıkabilir. Genellikle ballism veya distoni olarak kendini gösterir. Stereotipik hızlı değişen hareketler ve balistik tekmeleme gözlenir, fazik ve distonik hareketlerin karışımıdır (Luquin ve ark., 1992; Marconi ve ark., 1994). Bifazik diskineziye sahip hastaların "komik bir yürüyüşü" olabilir. Bifazik diskinezi genellikle kollar yerine bacaklarda daha sık görülür ve ağrı ve engelliliğe neden olabilir (Alegre ve ark., 2012).

Doz sonu distonisi veya *off* diskinezi genellikle ağırlı ayak distonisi olarak kendini gösterir (Poewe ve ark., 1988; Tolosa ve Compta, 2006). Başlıca alt ekstremiteleri, ayak inversiyonunu, parmak fleksiyonunu ve halluks ekstansiyonunu etkiler. Genellikle hastalığın ilk etkilenen tarafında daha şiddetli olma eğilimindedir (Hametner ve ark., 2010).

4.3.2. LID'in altında yatan nöral mekanizmalar

Diskinezi başlangıcı için klasik açıklama, dopamin eksikliğinde ortaya çıkan direkt ve indirekt yollardaki değişikliklerin tersinin meydana geldiğidir (Şekil 6). Levodopanın D₁ ve D₂ reseptörlerini aşırı uyarak, indirekt yolak aktivitesinde azalmaya ve direkt yolak aktivitesinde artışa neden olduğu öne sürülmektedir. Bu da talamusa GABAerjik girdinin azalmasına ve talamus nöronlarının disihbisyonu ile ateşlemesinde artışa yol açarak istemsiz hareketlere neden olur.

Ne yazık ki, bu basit diskinezi açıklaması gözlemlerle desteklenmemektedir. Diskineziye neden olan, nigral nörotoksin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile tedavi edilen primatlarda yapılan çalışmalar, indirekt yol aktivitesinin azalmadığını göstermektedir.



Şekil 6. Parkinson hastalığında ve diskineziye bazal ganglia döngüleri. BioRender.com tarafından hazırlanan “Direct and Indirect Pathways of the Basal Ganglia” şablonundan uyarlanmıştır. Kaynak: <https://app.biorender.com/biorender-templates>

4.3.3. Dopamin ve dopamin reseptörlerinin rolü

Dopamin reseptörleri, LID patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir (Bez ve ark., 2016). D₁ reseptör aktivasyonunun, LID gelişiminde temel faktör olduğu düşünülmektedir. Oral dopamin agonistlerinin D₂-D₃ reseptör alt tipleri için seçiciliği, D₁ ve D₅ reseptörlerine affinitenin olmaması ve bunların daha düşük prodiskinetik etkilere sahip olmaları bu görüşü desteklemektedir (Gerlach ve ark., 2003). Ayrıca striatal D₃ reseptörlerinin aktivasyonu, D₁ reseptör aracılı iletim üzerinde direkt intramembran etkileşim yoluyla sinerjik bir etki yapar

(Fiorentini ve ark., 2008). Bu da D₃ reseptörüne bağlanan pramipeksolun, hem antiparkinson etkinliğini hem de prodiskinetik etkilerini açıklayabilir. Rotigotin, aynı zamanda D₁ reseptörlerinde etkili bir agonist olarak gösterilmiştir (Wood ve ark., 2015).

LID'de dopamin D₁ reseptörlerinin aşırı aktivasyonun diskinezi ile ilişkisini artmış FosB ve prodinorfin mRNA ekspresyonları (Pavon ve ark., 2006) ve muhtemelen ERK (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz) sinyalleşme yolağı ile ilişkili iki aşağı yönlü sürecin başlamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar; anormal MSK-1 (mitojen ve stresle aktive edilmiş kinaz-1) aktivasyonu ve histon H3 fosforilasyonudur (Santini ve ark., 2009). L-DOPA ile indüklenen D₁/DARPP-32 aktivasyonu fosforile-ERK'lerin çekirdeğe translokasyonunu ve ardından sinaptik plastisite ve transkripsiyonel aktivitenin düzenlenmesinde anahtar role sahip olan MSK-1'in aktivasyonunu uyarır (Calabresi ve ark., 2016). MSK-1'in anormal düzenlenmesi LID indüksiyonunu kolaylaştırır (Feyder ve ark., 2016).

LID ayrıca sinaptik düzeyde kortiko-striatal uzun vadeli potansiyasyonun (LTP) tersine çevrilmesi veya "sinaptik depotensiyasyon" kaybı gibi plastik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu homeostatik sinaptik mekanizmanın kaybının, DARPP-32 fosforilasyonunun artışı ile sonuçlanan D₁ dopamin reseptörlerinin aşağı yönlü moleküler kaskad aktivitesindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Picconi ve ark., 2003). Bir spike-timing dependent protokolü, MSN'lerin intrinsik uyarılabilirliğindeki homeostatik adaptasyonun LID'li sıçanlarda kaybolduğunu göstermiştir, bu da kortiko-striatal sinaps sayısındaki değişiklikleri ve iki-yönlüden tek-yönlü striatal plastisiteye geçişi düşündürmektedir (Thiele ve ark., 2014).

LTP ve LTD indüksiyonunda diğer beyin bölgelerinin aksine striatumda dopaminin önemli rolü vardır. Özellikle, LTD indüksiyonu için hem D₁ hem de D₂ dopamin reseptörlerinin aktivasyonunun gerektiği gösterilmiştir ve striatal LTP'nin D₁/D₅ reseptörlerinin aktivasyonuna kritik olarak bağlı olduğu bulunmuştur (Calabresi ve ark., 1992a, b; Centonze ve ark., 1999; Kerr ve Wickens, 2001).

4.3.4. Glutamatın ve glutamat reseptörlerinin rolü

PH hayvan modellerinde ve LID'li PH hastalarında kortiko-striatal glutamaterjik iletimde hiperaktivite gösterilmiş ve bu aktivite artışının dopaminerjik kayıptan kaynaklanan pre ve post-sinaptik düzeylerde reseptör ve moleküler değişikliklerden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Calabresi ve ark., 2014). Diskinetik sıçanlarda, striatal post-sinaptik alanda

NMDA reseptörü GluN2A alt biriminin yüksek seviyelere sahip olduğu ancak GluN2B alt biriminin düşük seviyelerde bulunduğu gözlenmiştir, bu da LID'de reseptörlerin sinaptik ve ekstra-sinaptik glutamaterjik membranlar arasında patolojik bir yeniden dağılım olabileceğini öne sürmektedir (Gardoni ve ark., 2006).

Diskinetik maymunlarda ve diskinetik PH hastalarından elde edilen postmortem dokularda da sinaptik striatal GluN2A/GluN2B içeren NMDA reseptörlerinin oranlarında değişim bulunmuştur. Ayrıca GluN2A alt birimi ile protein post-sinaptik yoğunluk 95 (PSD-95) arasındaki etkileşimi engelleyen bir hücre geçirgen peptit, LID modellerinde diskineziyi azaltmıştır (Mellone ve ark., 2015) Son çalışmalar, LID'de GluN2A alt birimleri modülasyonunda olası bir moleküler ortağı tanımlamıştır Diskinezi gelişen parkinsondan sıçanlarda sinaptik protein Rph3A ile GluN2A içeren NMDA reseptörleri arasındaki etkileşim artmıştır ve bu etkileşimi engelleyen bir hücre geçirgen peptit, LID'yi azaltmaktadır (Stanic ve ark., 2017).

4.3.5. L-DOPA indüklü diskinezide tedavi stratejileri

4.3.5.1. Levodopa Tasarrufu (*sparing*)

Diskinezi gelişiminde levodopanin dozu ve tedavi süresi oldukça önemlidir. Yüksek levodopa dozuna (~ 600 mg/gün) maruz kalan hastaların yaklaşık %13'ünde diskinezi gelişirken, en düşük dozda (150 mg/gün) bu oran %3 olarak gösterilmiştir (Fahn ve ark., 2004).

Bu veriler, motor komplikasyonları önlemek için reçete edilen levodopa dozunun semptomatik kontrol sağlayan minimum dozun üzerine çıkmaması gerektiğini ve mümkünse erken aşamalarda 300-400 mg/gün'ün altında olması gerektiğini göstermektedir. İleri evrede, diskineziler zaten mevcut olduğunda, levodopa dozunun azaltılarak diskinezi şiddetinin azaltılmaya çalışılabileceği, ancak bu durumun *off* süresini ve şiddetini artırabileceği belirtilmiştir (Rascol ve ark., 2002).

Semptom başlangıcından levodopa başlatılmasına kadar geçen süre daha kısa olan hastalarda, diskinezi daha erken gelişmiştir (Schrage ve ark., 2000). Bu nedenle, erken dönemde dopamin agonisti gibi diğer semptomatik tedavileri uygulayarak levodopanin başlangıcını ertelemek erken dönem PH'de diskinezi gelişim riskini azaltabilir (Rascol ve ark., 2002;2000; Holloway ve ark., 2004; Olanow ve ark., 1994; Bracco ve ark., 2004).

4.3.5.2. Sürekli Dopaminerjik Taşıma

Diskinezi gelişim mekanizmalarından biri levodopa tedavisi sırasında bazal gangliaların pulsatil olarak dopaminle uyarılmasıdır. Dopaminerjik ilaçların sürekli subkutan veya intradudenal uygulamaları, başta daha düz plazmatik eğrilerin elde edilmesine ve striatal reseptörlerin sürekli uyarılmasına olanak tanır, normal fizyolojik durumu taklit eder (Calandrella ve ark., 2012).

Levodopanın ve karbidopa içeren jel formulasyonu, taşınabilir bir pompa ve kalıcı transabdominal tüp aracılığıyla doğrudan duodenuma sürekli olarak infüze edilebilmektedir. Levodopanın üst jejunumda sürekli olarak taşınması, yavaş ve düzensiz mide boşalmasına bağlı düzensiz emilimi önlemeyi mümkün kılar. Bu sistem, daha sürekli dopamin üretimi ve sinaptik seviyede salınım sağlayan sabit levodopa plazma seviyelerine ulaşmayı sağlar. Levodopa duodenal infüzyon ile tedavi edilen hastalarda genellikle *on* sürelerinde artış olur, diskinezi süresinde ve şiddetinde iyileşme olur (Nyholm ve ark., 2005; Antonini ve ark., 2013).

Yakın zamanlı bir çalışmada, uzun süreli (ortalama tedavi süresi 25 ay) intradudenal levodopa ile tedavi edilen 41 hastada diskinezi süresi %30 azalmış, diskinezi engelliliği %48 iyileşmiş ve ağırlı diskinezi %78 iyileşmiştir (Zibetti ve ark., 2014).

Sürekli dopamin uyarımını hedefleyen başka stratejiler de test edilmiştir. Kontrollü salınımlı karbidopa/levodopa preparatları, standart levodopa/karbidopaya göre daha kararlı plazma seviyeleri üretir, ancak daha düşük biyoyararlanıma (sırasıyla %71'e karşı %99) tepe levodopa konsantrasyonuna ulaşma zamanında uzamaya (2,3'e karşı 1,1 saat) sahiptir, bu da klinik yanıtın başlangıcında gecikmeye (2,2'ye karşı 1,1 saat) neden olur (LeWitt ve ark., 1989). Ayrıca kontrollü salınım formülasyonları doz sıklığının azaltılmasına izin vermesine rağmen, motor semptomların yeterli kontrolünü sürdürmek için daha yüksek toplam günlük dozaj gereklidir ve diskinezilerin artma olasılığı vardır (Yeh ve ark., 1989).

4.3.5.3. Levodopaya dopamin agonistlerinin eklenmesi

Erken PH'li hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, ropinirol (Rascol ve ark., 2000), pramipeksol (Holloway ve ark., 2004), pergolid (Olanow ve ark., 1994) ve kabergolin (Bracco ve ark., 2004) ile yapılan monoterapinin, levodopa tedavisine göre daha düşük diskinezi ve motor dalgalanma riski ile hastalık semptomlarını hafifletebileceğini göstermiştir. Dopamin monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda diskineziler tanımlanmış olsa da genellikle nadirdir ve

ciddi değildir (Tablo 5; Rascol ve ark., 2000). Ancak bu terapötik strateji erken evrelerde her zaman mümkün olmayabilir ve uzun süre sürdürülmesi zordur.

Erken PH'deki farklı terapötik stratejilerin fayda ve risklerini karşılaştıran bir Cochrane derlemesi, levodopa ve dopamin agonistlerini karşılaştıran kontrollü çalışmalarda dopamin agonisti alan hastalarda advers etkiler veya etkinlik eksikliği nedeniyle klinik çalışmadan ayrılma (*dropout*) oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Stowe ve ark., 2008). Bromokriptin ile tedaviye başlanılan hastaları levodopa ile karşılaştıran 10 yıllık takip çalışmasında, çalışmadan ayrılma oranı dopamin agonisti alan hastalarında %71,8 ve levodopa ile tedavi edilen hastalarda %32'dir. Bromokriptin kolunda çıkışların %85'i advers etkilerden kaynaklanırken, kalan %15'i tedavinin etkisizliğinden kaynaklanmaktadır (Lees ve ark., 2001).

İleri derecede PH'li hastalarda, tedaviye dopamin agonisti eklenmesinin, levodopa dozunun artışını önleyerek veya eşzamanlı levodopa dozunun azaltılabilir olduğu durumlarda motor dalgalanmaları kötüleştirmeden diskinezileri iyileştirebileceği gösterilmiştir (Lieberman ve ark., 1998; Pinter ve ark., 1999).

4.3.5.4. Amantadin ve diğerleri

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, amantadinin diskinezilerin şiddetini değiştirmede, ancak sürelerini ve günlük yaşam aktivitelerine olan etkilerini azalttığı gözlenmiştir (Da Silva-Junior ve ark., 2005). Ancak, amantadinin antidiskinetik etkisinin süresi hala tartışmalıdır. Bir çalışma, amantadin etkisinin uzun dönemde kaybolduğunu öne sürmüştür. Üç ila 8 ay boyunca amantadin ile tedavi edilmiş ve diskinezilerde iyileşme göstermiş 20 hastanın 11'inde amantadin kesildikten sonra hafif bir diskinezi artışı olduğu bildirilmiştir (Thomas ve ark., 2004). Bunun aksine, diğer iki randomize plasebo kontrollü, *wash-out* çalışması, amantadinle kronik tedavinin uzun vadeli etkinliğini bildirmiştir (Wolf ve ark., 2010; Ory-Magne ve ark., 2014).

Başka bir NMDA antagonist olan memantin, demans tedavisi için pazarlanmış olup 25 hasta üzerinde yapılan küçük plasebo kontrollü bir çalışmada levodopa ile indüklenen diskinezilerde bazı iyileşmeler göstermiştir (Moreau ve ark., 2013). Diskinezi yönetiminde kullanılan diğer ilaçlar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Diskinezi yönetiminde tedavi stratejileri

Müdahale	Hedeflenen mekanizma	Mevcut kanıt
L-DOPA Başlangıcını Geciktirme	L-DOPA maruziyeti	RCT (dizleme kontrol denemesi) (4 ve 8 yıl boyunca diskinezilerde riskinde azalma) (Rascol ve ark., 2000; Holloway ve ark., 2004; Olanow ve ark., 1994; Bracco ve ark., 2004)
L-DOPA Dozunu Azaltma (L-DOPA Tasarrufu)		Erken aşamada RCT (günlük doz 300 mg, 600 mg'den daha az diskinezi üretir) (Fahn ve ark., 2004) İleri aşamalarda klinik gözlem (motor belirtilerin olası kötüleşmesi) (Rascol ve ark., 2002)
<i>Sürekli Dopaminerjik Tedavi</i>	Pulsatil dopaminerjik uyarım	
Apomorfin		Retrospektif çalışmalar (monoterapi ile diskinezilerin iyileşmesi) (Colzi ve ark., 1998; Manson ve ark., 2002)
İntraduodenal L-DOPA Ipx066		RCT (diskinezilerin süresi ve şiddetinde iyileşme) (Olanow ve ark., 2014) İleri PD'de RCT (diskineziler olmadan geçirilen sürenin artması) (Hauser ve ark., 2013)
<i>Dopamin parsiyel agonisti</i>	Postsinaptik dopaminerjik farmakodinamik	
Aripiprazol		Küçük RCT (12 hasta, motor belirtilerin olası kötüleşmesi) (Meco ve ark., 2009)
Pardoprunox		İleri PD'de RCT (diskineziler olmadan geçirilen sürenin artması) (Rascol ve ark., 2012)
<i>Glutamat inhibitörleri</i>	Ekstradopaminerjik disfonksiyon	
Amantadin		RCT (diskinezilerin şiddetinde azalma ve yaşam kalitesine etkisi) (Wolf ve ark., 2010; Ory-Magne ve ark., 2014)
Memantin		Küçük RCT (25 hasta, diskinezilerin şiddetinde iyileşme) (Moreau ve ark., 2013)
AFQ056 (mavoglurant)		RCT (diskinezilerin şiddetinde azalma) (Stocchi ve ark., 2013)
AFQ48621 (dipraglurant)		RCT güvenlik çalışması (diskinezilerin şiddetinde azalma) yayınlanmamış veri (Rascol ve ark., 2014)
Perampanel		RCT (diskinezilerde bir iyileşme yok) (Lees ve ark., 2012)
<i>Serotonin inhibitörleri</i>		
Klozapin		Küçük RCT (50 hasta, motor yan etkiler olmadan diskinezilerde iyileşme) (Durif ve ark., 2004)
Sarizotan		İleri PD'de RCT (diskinezilerde iyileşme, olası motor yan etkiler) (Goetz ve ark., 2007)
<i>Gabaerjik ilaçlar</i>		
Preladenant, istradefilin		RCT (off süresinin azalması, diskinezilerde etki yok veya kötüleşme) (Mizuno ve ark., 2010; Pourcher ve ark., 2012)
Nabilon		Küçük RCT (7 hasta, diskinezilerin azalması) (Sieradzan ve ark., 2001)
Oral cannabis		Küçük RCT (17 hasta, diskineziler üzerinde etkisi yok) (Carroll ve ark., 2004)
<i>Adrenerjik inhibitörler</i>		
Fipamezol		RCT (diskinezilerde iyileşme yok, farklı ülkelerdeki popülasyonlarda farklı etki) (Lewitt ve ark., 2012)

Tablo 5. Diskinezi yönetiminde tedavi stratejileri (devamı)

İdazoksan	Açık etiketli (18 hasta, levodopa meydan okumasından sonra diskinezilerin şiddetinde azalma) (Rascol ve ark., 2001)
Levetirasetam	RCT (38 hasta, diskinezilerin iyileşmesi; motor belirtilerin olası kötüleşmesi) (Zesiewicz ve ark., 2005)

4.4. Parkinson Hastalığında Hayvan Modelleri

Parkinson hastalığı fenotipini taklit eden deneysel model sistemlerinin kullanımı, potansiyel tedavi ve tedavi seçeneklerini keşfetmek ve hastalık progresyonu hakkında daha fazla bilgi sahip olmak için hayati bir öneme sahiptir.

Mevcut PH modelleri hastalık patolojisini kısmen yansıtabilmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, ideal model sistemlerinin hastalık patolojisini insanlardaki gerçek PH gelişim süresinden daha kısa bir sürede geliştirebilmesi gerektiği gerçeğidir (Falkenburger ve ark., 2016). PH'nin nedeni ve kökenindeki varyasyonlar ve heterojenite göz önüne alındığında, hastalık patolojisini modelleme çabaları, genellikle PH'de gözlemlenen α -sinükleinopatiyi, hastalığın genetik tiplerini ve toksin veya diğer farmakolojik müdahaleler aracılığıyla dopaminerjik nöronal sinyalleşmede disfonksiyonu tekrar oluşturmayı amaçlamaktadır. Bu model sistemleri davranışta gözlenen değişiklikler, elektriksel aktivite ve hücresel veya moleküler düzeylerdeki değişiklikler PH'nin belirli özelliklerini temsil etmektedir (Jagmag ve ark., 2016).

PH deneysel model tipleri genellikle hayvan ve hücre kültürü tabanlı model sistemleri olarak sınıflandırılabilir. Bu model sistemlerinde, hastalık patolojisini incelemek için çevresel veya sentetik nörotoksinler veya genetik temelli bir yaklaşım kullanılmaktadır. Her model tipinin kendi avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Deneysel tasarım için uygun model sisteminin seçimi PH araştırmalarında büyük önem arz etmektedir. Klasik toksin-tabanlı hayvan modelleri PH semptomları için tedavi geliştirilmesine, dopamin yerine-koyma tedavisi ile ilişkili advers etkilerin araştırılmasına olanak sağlarken, bu modeller hastalığın seyrini değiştirme, azaltma veya tersine çevirme ile ilgili araştırmalar için elverişli değildir. Sadece doğrudan nöronal ölüm değil, α -sinüklein tarafından indüklenen disfonksiyonu içeren model sistemleri, hastalığın kronik dejeneratif sürecini modüle etmeye daha yakındır (Chia ve ark., 2020).

4.4.1. Toksin temelli modeller

Farmakolojik modeller (toksin temelli), hızlı ve artan nigrostriatal dopaminerjik kayıp aracılığıyla sporadik PH'yi taklit eder. Bu tür modeller, 6-OHDA, MPTP, Paraquat, rotenon gibi nörotoksinlere maruz kalma veya α -sinüklein pre-formed fibrilin uygulanması yoluyla oluşturulabilmektedir. Bu modellerle ilgili en önemli kısıtlama, PH'nin temel özelliklerinden biri olan Lewy cisimlerinin olmamasıdır (Zeng ve ark., 2018; Shimoji ve ark., 2005; Miyazaki ve ark., 2020; Maries ve ark., 2003; Alvarez-Fischer ve ark., 2008). Bununla birlikte, bu modeller hastalık patolojisini anlama ve potansiyel terapötik hedefleri belirleme konusunda önemli bilgiler sağlamaktadır. PH için farklı nörotoksin tabanlı hayvan model sistemleri, özellikleri ve uygulamaları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Nörotoksin tabanlı hayvan Parkinson modelleri

PH modeli	Özellikleri	Kullanımı	Kısıtlamaları
MPTP Nörotoksin: Kompleks-I inhibisyonu	Akut doz: - α -sinüklein agregasyonu yok - hızlı ve güçlü dopaminerjik nörodejenerasyon - güçlü motor defisit Subakut/kronik doz: - progresif model - α -sinüklein agregasyonu - dopaminerjik nörodejenerasyon yok - motor defisit yok	- yaygın prelinik model - Sistemik enjeksiyon - fare ve NHP'de	- Sıçanlar dirençli - Fare ve NHP'de fonksiyonel iyileşme
6-OHDA Nörotoksin: Kompleks-I inhibisyonu ve oksidatif stress	Enjeksiyon bölgesi bağımlı lezyon: - α -sinüklein agregasyonu yok - hızlı ve güçlü dopaminerjik nörodejenerasyon - güçlü ve asimetric motor defisit	- yaygın prelinik model - SNpc, striatum veya MFB'ye intrakranial enjeksiyon - Hemiparkinsonizm	- Bilateral enjeksiyonda yüksek mortalite
Rotenon Pestisit: Kompleks-I inhibisyonu	- α -sinüklein agregasyonu - orta dopaminerjik nörodejenerasyon - az motor defisit yok	- Çevresel risk çalışmaları - Pestisit riskini değerlendirme	- İnsandaki toksisite hala tartışmalı
Paraquat ve maneb Herbidit ve fungisit	- α -sinüklein agregasyonu - az dopaminerjik nörodejenerasyon - az motor defisit yok	- Çevresel risk çalışmaları - Pestisit riskini değerlendirme	- İnsandaki toksisite hala tartışmalı - Yüksek doz paraquat pulmoner fibrozise yol açar

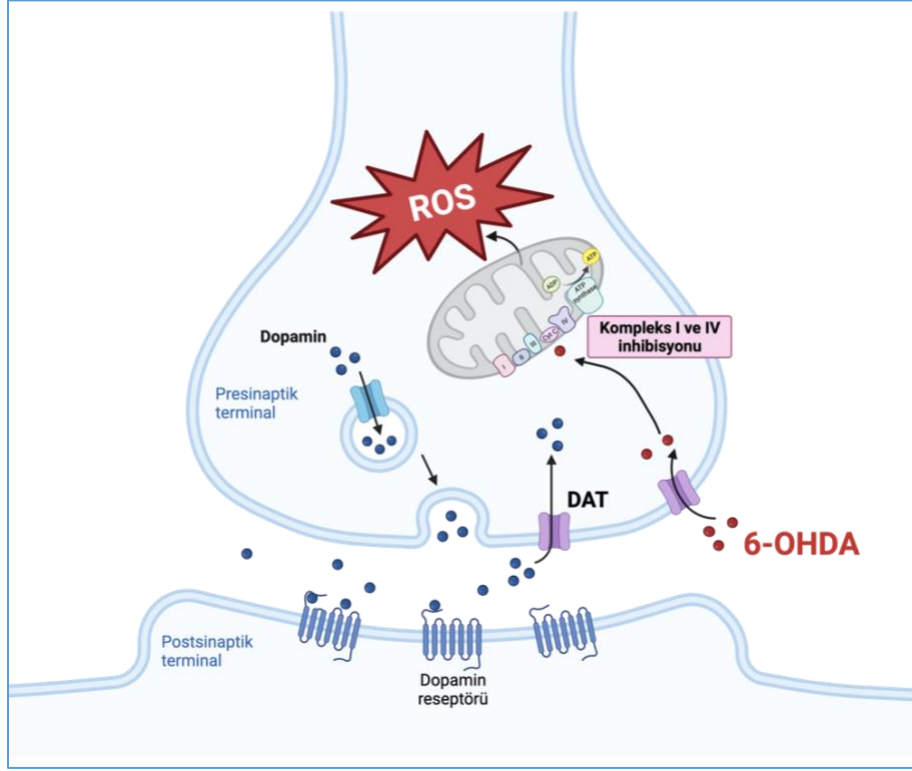
4.4.1.1. 6-Hidroksidopamin (6-OHDA)

PH'nin ilk hayvan modelleri 6-OHDA uygulamasıyla oluşturulmuştur. Bu model tutarlı bir davranış fenotipi ve dopaminerjik nöronlarda öngörülebilir dejenerasyon sağlaması nedeniyle günümüzde PH araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. 6-OHDA, katekolaminlerin

yapısal bir benzeridir ve toksik etkilerini katekolamin içeren nöronlar üzerinde gösterir (Simola ve ark., 2007). 6-OHDA'nın nörotoksitesini kullanan ilk model, 1968'de Ungerstedt tarafından geliştirilmiştir. 6-OHDA sıçanın substantia nigra'sına bilateral olarak enjekte edilerek çok yüksek bir ölüm oranına sahip bir akinezi hayvan modeli elde edilmiştir. Ancak daha sonra, toksin unilateral olarak enjekte edilerek "6-OHDA Ungerstedt modeli" olarak adlandırılan rotasyon modeli ortaya çıkarılmıştır (Ungerstedt ve Arbuthnott, 1970). O zamandan beri, 6-OHDA, deneysel hayvanlarda PH'yi modelleme amacıyla en yaygın kullanılan nörotoksinlerden biri haline gelmiştir.

6-OHDA'nın kan-beyin bariyerinden geçmemesi bu modelin oluşturulmasında intraserebral uygulamayı gerekli kılmaktadır (Sauer ve Oertel, 1994; Ungerstedt ve ark., 1974). 6-OHDA'nın nörotoksik etkileri, iki aşamalı bir mekanizma yoluyla gerçekleşir; katekolamin içeren nöronlarda birikimini hücrel homeostazın değiştirilmesi ve nöronal hasarı takip eder. 6-OHDA'nın hücrel depolanması, dopamin ve noradrenaline yapısal benzerliği nedeniyle 6-OHDA'yı tanıyan dopamin veya noradrenalin membran taşıyıcıları (DAT ve NAT sırasıyla) aracılığıyla gerçekleşir (Simola ve ark., 2007). 6-OHDA hücre içine girdiğinde hızla okside olur ve hidrojen peroksit, süperoksit radikalleri ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerini üretir; bu da mitokondriyal disfonksiyona yol açar (Şekil 7).

Hücrel toksisite mekanizmaları periferik ve santral katekolaminerjik nöronlar için aynı olabilirken, 6-OHDA'nın toksik etkileri, uygulama yöntemlerine göre önemli ölçüde farklılık gösterir. Sistemik 6-OHDA enjeksiyonu, deneysel hayvanlarda sempatik nöronal terminallerde ablasyona (kimyasal sempatektomi, Thoenen, 1972; Cohen ve ark., 1976), bu da norepinefrin seviyelerinde azalmaya (Sudo, 1985) ve dolayısıyla kalp, damar, böbrek ve gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere çeşitli otonom organların fonksiyonlarında değişikliklere neden olur (Larson ve ark., 1984; Nichols ve ark., 1985; Sunn vd., 1990; Villanueva ve ark., 1994).



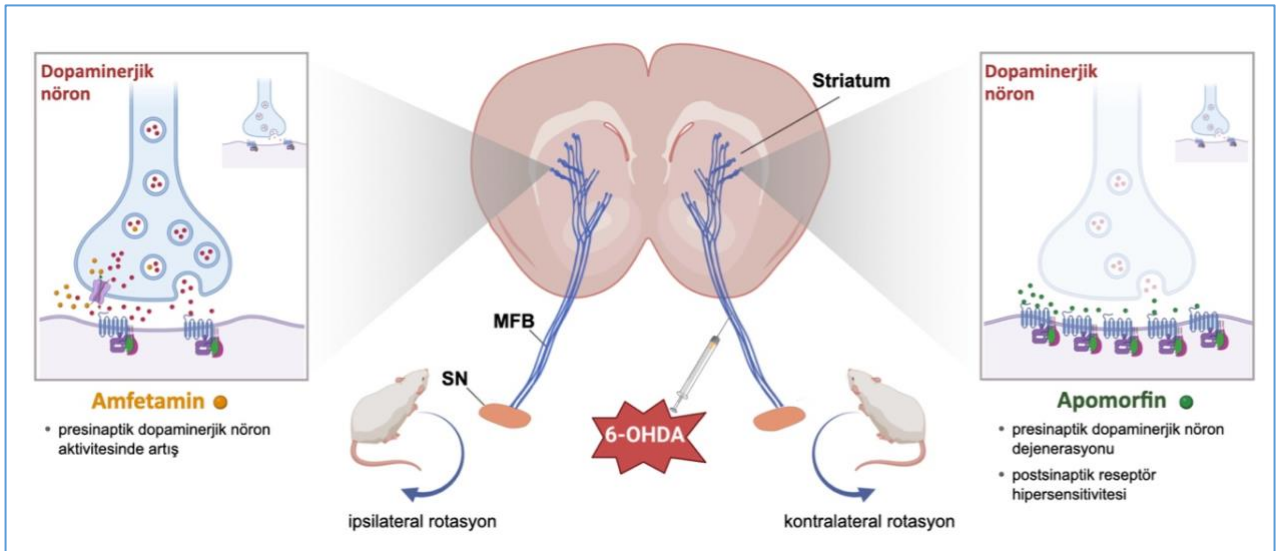
Şekil 7. Dopaminerjik nöronda 6-OHDA'nın nörotoksik etkisinin şematik gösterimi.
BioRender.com ile oluşturulmuştur.

6-OHDA sınırlı bir katekolaminerjik denervasyon oluşturmak için belirli beyin bölgelerine uygulandığında ise spesifik fizyolojik ve davranışsal bozukluklara neden olur. 6-OHDA'nın desipramin gibi NAT blokerleri ile bazal gangliyon içinde özellikle hedeflenen dopaminerjik nöronlara uygulanması, 6-OHDA intraserebral infüzyonunun en yaygın modelini temsil etmektedir. 6-OHDA SNpc, striatum veya medial forebrain bundle (MFB) içine uygulandığında, dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna ve insan PH'sini taklit eden belirli fizyolojik ve motor eksikliklere neden olur (Simola ve ark., 2007).

6-OHDA'nın farklı beyin bölgelerine uygulanması, belirgin bir nöron dejenerasyonu paterni oluşturmaktadır. Örneğin, striatuma uygulanan 6-OHDA enjeksiyonu, önce striatumdaki akson uçlarını hasar verir, ardından SN içinde dopaminerjik nöron dejenerasyonuna yol açar (Perese ve ark., 1989). Buna karşın, 6-OHDA'nın SN'ye enjekte edilmesi, dopaminerjik nöronlarda büyük bir yıkım oluşturulmasını sağlar ve bu yaklaşım nispeten daha şiddetli belirtiler gösterir. Enjeksiyonun yeri ve kullanılan doza bağlı olarak, farklı hücre ölümü profilleri ortaya çıkabilmektedir. Eğer bileşik SNpc veya MFB'ye enjekte edilirse, dopaminerjik nöronlar 24 saat içinde dejenerasyona başlar ve apoptotik olmayan bir morfoloji sergiler (Faull ve Laverty, 1969; Jeon ve ark., 1995). Ancak, striatuma enjekte edilirse, 6-OHDA 1-3 hafta sürebilen uzatılmış bir retrograd dejenerasyon oluşturur (Przedborski ve ark., 1995; Sauer ve Oertel,

1994) ve nöronlar apoptotik benzeri bir morfoloji de dahil olmak üzere heterojen bir morfoloji sergiler (Marti ve ark., 1997; 2002). MFB modelinde, striatal dopamin seviyelerinin maksimum azalması lezyondan sonraki 3-4 gün içinde gerçekleşir (Faull ve Lavery, 1969) ve çoğu çalışmada, artık dopamin içeriği kontrol grubunun %20'sinden azdır. MFB'ye 6-OHDA enjeksiyonu sonrasında striatumdaki dopamin içeriğinin tam kaybı 3 hafta içinde gerçekleşir. SNpc'deki dopaminerjik nöron sayısı yavaşça azalır, ancak yaklaşık 5 hafta sonra neredeyse tam bir lezyon (%90) elde edilir, bu da nigral hücrelerin nörodejenerasyonunun, striatumda toplam dopamin denervasyonu zaten gerçekleşmişken hala devam ettiğini göstermektedir. (Sarre ve ark., 2004).

6-OHDA modeli, dopaminomimetiklerin uygulanmasına cevap olarak kemirgenlerde karakteristik rotasyonel veya döngüsel davranış oluşmasıyla tanınır. Lezyona yanıt olarak artan dopamin D₂ postsinaptik reseptör yoğunluğu gibi birkaç kompensatuvar mekanizma, dopamin azalmasını telafi etmek için etkinleştirilir. Lezyonlu taraftaki dopamin hipersensitivitesi ve iki striatum arasında dengesizlik ve sistemik olarak uygulanan dopaminerjik ilaçlara karşı asimetrik bir tepki anlamına gelmektedir. Dopaminerjik agonistler (örneğin apomorfin veya L-DOPA) uygulandığında, hayvan kontralateral bir rotasyon sergiler, ancak dopamin salınımını uyarıcı ilaçlar (örneğin amfetaminler) uygulandığında, hayvan lezyonun yönünde döner. Bu, sağlam tarafta lezyonlu taraftan daha fazla dopamin salınabilme yeteneğinden kaynaklanır (Şekil 8, Bove ve Perier, 2012).



Şekil 8. Amfetamin ve apomorfin uygulamasının tetiklediği rotasyon davranışının şematik gösterimi. Medial forebrain bundle'a 6-OHDA uygulaması lezyon tarafından striatumda dopaminerjik nöron dejenerasyonuna ve kompensasyonel olarak postsinaptik dopamin reseptörlerinde hipersensitiviteye ve lezyonun karşı tarafında dopaminerjik aktivite artışına neden olmaktadır. Apomorfin uygulaması lezyon tarafından postsinaptik reseptörlerin uyarılması ipsilateral striatumun daha fazla uyarılmasına ve sonucunda kontralateral rotasyona neden olur. Amfetamin gibi dopaminerjik nöronlardan dopamin salıverilmesini arttıran ilaçlar kontralateral striatumda aktivite artışına ve ipsilateral rotasyona neden olur. BioRender.com ile oluşturulmuştur.

4.4.1.2. MPTP

Sentetik opioid meperidin bir analogu 1-metil-4-fenil-4-propionpiperidin (MPPP), eroin tarafından tetiklenen etkiyle karşılaştırılabilir bir etkiye sahip bir madde olması nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde rekreasyonel bir madde olarak tanıtılmıştır. MPPP sentezlemek için ev laboratuvarı kuran bir kişide yeni bir MPPP partisinin tek bir enjeksiyonundan sonra ciddi bradikinezi oluşmuştur, bu durum sadece L-DOPA ile düzelmiştir (Fahn, 1996). Durumunun etiolojisinin anlamak için yapılan araştırmalarda; MPPP ile, ilacı hazırlamak için kullanılan cam malzemelerde reaksiyonun bir yan ürünü olarak 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) bileşiğini bulunmuştur. MPTP, sıçanlara enjekte edilmiş, ancak sıçanların MPTP'ye son derece dirençli oldukları daha sonradan öğrenildiği için, yalnızca geçici Parkinson benzeri semptomlara neden olduğu bildirilmiştir (Boyce ve ark., 1984; Chiueh ve ark., 1984). Sonraki çalışmalarda MPPP'nin, intravenöz uygulamasının birçok madde kullanıcısında benzer parkinsonian semptomları oluşturma mekanizmasının incelemek için maymunlara enjekte edilmiştir (Langston ve ark., 1983). Gerçekten de bu MPPP partisi de MPTP ile kontamine olmuştur. MPTP, sadece maymunlarda kalıcı bir parkinson benzeri sendromu değil, aynı zamanda ventral orta beyindeki dopaminerjik nöronların nörodejenerasyonunu da tetiklemiştir. Şu anda, MPTP'nin insanlarda geri dönüşü olmayan ve tremor, rijidite, yavaşlık, postüral instabilite ve hatta donma gibi PH'nin temel özelliklerinin

tümünü içeren ciddi bir parkinson benzeri sendrom oluşturduğu bilinmektedir (Langston ve Irwin, 1986). Ancak, PH'deki nörodejeneratif sürecin yıllar süren bir süreç olduğuna inanılırken, MPTP ile zehirlenen insanlarda nörodejenerasyonun en aktif aşaması enjeksiyondan birkaç gün sonra gerçekleştiği ve ardından birkaç on yıl boyunca sessiz bir ilerleme izlediği bildirilmiştir (Langston ve ark., 1999; Vingerhoets ve ark., 1994). MPTP günümüzde fare ve maymun gibi bir dizi türde PH'yi modellemek için kullanılmaktadır (Przedborski ve ark., 2001).

4.5. L-DOPA indüklü diskinezi modelleri

Levodopa indüklü diskinezi (LID) çalışmalarında kullanılan birkaç hayvan modeli bulunmaktadır. Bunların özeti Tablo 7'de sunulmuştur. Hem kemirgenlerde hem de insan olmayan primatlarda toksinle indüklenen PH modelleri, L-DOPA ile tedavi edildiğinde hızla Anormal İstemsiz Hareketler (AIH'ler) geliştirir. İlk olarak tanıtılan model olan insan olmayan primat LID modeli, LID'nin metabolik veya elektrofizyolojik korelasyonlarının temelini oluşturan sistem düzeyindeki patofizyolojiyi incelemek için yaygın olarak kullanılmıştır (Bezard ve ark., 2001, Jenner, 2008). İnsan olmayan primat LID modelleri, PH hastalarında tepe-doz LID'ye dair önemli fenomenolojik benzerlikler sergileyerek patofizyolojik ve farmakolojik araştırmalar için oldukça güvenilir kabul edilmektedir. Bununla birlikte, kemirgenlerin kullanımı, zaman ve maliyet açısından daha avantajlıdır. Ayrıca, kemirgenlerle insanlar arasındaki önemli genetik benzerlikler ve kemirgenlerin bazal gangliası ve insan bazal gangliasının temel anatomik ve nörokimyasal özelliklerinin benzeşmesi, ekstrapiramidal hareket bozukluklarını modellemek için kemirgen türlerinin kullanımını daha da meşrulaştırmaktadır (Reiner ve ark., 1998). PH'nin nörotoksik tabanlı modelleri, genellikle dopamin denervasyonunun %90'ı aştığı insan PH'nin geç evresini temsil etmektedir. Bu modeller, normalde PH'nin geç aşamasında ortaya çıkan diskineziyi çok sıkıştırılmış bir zaman çerçevesi içinde indüklemeye olanağı sağlar (Iderberg ve ark., 2012).

Tablo 7. L-DOPA ile indüklenen hayvan diskinezi modelleri

Hayvan modeli	Avantajları	Dezavantajları	İdeal kullanım	Farmakolojik doğrulama
MPTP lezyonlu cynomolgus ve rhesus makaklar	İnsanlara benzer davranış repertuarında benzerlik PH patofizyolojisi üzerine geniş bir literatür	Altyapı	Klinik deneme öncesi yeni bir anti-diskinetik etki için kesin kanıt	Optimal- bu modelde neredeyse tüm ilaçlar ve cerrahi tedaviler test edilmiştir
MPTP-lezyonlu marmoset	Boyutun küçük olması Barındırmanın uygun olması PH patofizyolojisi üzerine literatür	Diskinezi sırasında distonik ve koreik bileşenleri ayırmak çok zor	De novo tasarımlar (bir stratejinin LID oluşumunu geciktirme veya önleme yeteneği)	Özellikle De novo tasarımlar için iyi doğrulama
MPTP-lezyonlu sincap maymunu	Boyutun küçük olması Barındırmanın uygun olması	Literatür eksikliği	Belirgin bir avantaj yok	
Sıçan 6-OHDA	Maliyet etkin Çok sayıda davranışsal yöntemi incelemek kolay Mekanizma çalışmaları	Akut lezyon modeli, PH'deki nigrostriatal DA dejenerasyonunun ilerleyici doğasını yansıtmaz	Hem de novo hem de akut anti-diskinetik etkinliklerin farmakolojik doğrulaması	Optimal—bu modelde neredeyse tüm ilaçlar ve cerrahi tedaviler test edilmiştir
Fare 6-OHDA	Zaman ve maliyet etkin Genetik çalışmalar	Sıçanla karşılaştırıldığında detaylı ince motor davranışı incelemek daha zordur.	Sofistike genetik manipülasyonları incelemek için olanak sağlar	Suboptimal—farede POC için tercih edilen bir model değil
Fare MPTP	Progresif dejenerasyon hiçbirisi	AIM'yi indüklemek için yaşlı fareler ve yüksek doz l-dopa gereklidir. Tüm AIH alt tipleri temsil edilmez.	Mekanistik çalışmalar	yok

4.5.1. Sıçan L-DOPA indüklü diskinezi modeli

Yaklaşık 1990'ların ortalarına kadar, LID'nin sadece hareket fenomenolojisi açıkça insaninkini andıran insan olmayan primatlarda (NHP) üretilebileceği düşünülmekteydi. Literatürde uzun süre, L-DOPA'ya yanıtın sadece kontralateral rotasyon testleri ile ölçülebileceği ve gerçek anlamda diskinezik hareketlerin değerlendirilemeyeceği varsayılmıştır (Engber ve ark., 1989). Ancak, 1990'ların sonlarına doğru, unilateral 6-OHDA lezyonlu sıçanlara L-DOPA tedavisi uygulandığında, lezyonun kontralateral tarafını etkileyen istemsiz hareketlerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Cenci ve arkadaşları tarafından ilk kez sıçanlarda AIH'leri nicelendirmek için bir derecelendirme ölçeği yayımlanmıştır (Cenci ve ark., 1998). Bu AIH'ler, tepe doz (*peak-*

dose) LID ile aynı zaman profiline sahipti ve günlük L-DOPA tedavisi süresince şiddetlenerek 2 ila 3 hafta boyunca devam etmişti. Modelin orijinal tanımında 4 ana topografik AIH alt türü rapor edilmiştir; kotralateral rotasyon ("lokomotif AIH'ler"), boyun-gövdenin ("aksiyal AIH'ler"), ön ayağın ("ekstremiter AIH'leri") veya çiğneme ve dil kaslarının ("orolingual AIH'ler") anormal hareketleri (Cenci ve ark., 1998; Lee ve ark., 2000).

Diskinetik olarak sınıflandırılan hareketler, her iki vücut tarafını eşit olarak etkileyen ve aynı zamanda normal hareketlerin tekrarları olarak ortaya çıkan dopamin bağımlı stereotipik hareketlerden (tımar, koklama, yalama, kemirme) açıkça ayırt edilebilmektedir. Diskinezi şiddeti, AIH'lerin belirlediği gözlem süresinin oranına dayalı olarak değerlendirilmiştir. AIH derecelendirmeleri sıçanları doğrudan gözlemleyerek gerçekleştirilmektedir, bu da test kafesi içinde hayvanların hareketlerini yakından takip etmeyi ve gerektiğinde basit aktivasyon manevraları uygulamayı mümkün kılmaktadır. Daha sonraları, "diskinezi amplitütü" değerlendirmek için ek bir AIH derecelendirme ölçeği tanıtılmıştır (Tablo 8), bu da diskinetik vücut bölümünün doğal dinlenme pozisyonundan sapma derecesini ölçmektedir (Winkler ve ark., 2002; Rylander ve ark., 2010; Breger ve ark., 2013, Şekil 9).

Sıçanlardaki LID'in meydana gelme sıklığı, striatal denervasyon derecesine (Winkler ve ark., 2002, Paillé ve ark., 2007, Nadjar ve ark., 2009) ve verilen L-DOPA dozuna (Lindgren ve ark., 2007) yüksek oranda bağımlıdır. Erken PH'de kısmi denervasyonu taklit eden intrastriatal 6-OHDA lezyonlu sıçanlarda, kronik L-DOPA uygulamasını takiben diskinezik hareketler geliştirdiği bildirilmiştir. Ancak, bu modelde aynı L-DOPA dozunda gelişen genel AIH şiddeti tam lezyonlu sıçanlardan daha düşüktür (Winkler ve ark., 2002). Dopamin-denervasyonlu sıçanda kontralateral dönüşü indükleyen L-DOPA eşik dozu genellikle LID'i indüklemek için olan eşik dozdan daha yüksektir (Lindgren ve ark., 2007), bu da modelin olumlu bir özelliği olarak düşünülebilir çünkü AIH'leri indüklemek için yeterli olan daha düşük ilaç dozları, ileri düzey PH hastalarına verilen günlük L-DOPA dozlarını daha iyi yansıtmaktadır (Cenci ve ark., 1998, Andersson ve ark., 1999).



Şekil 9. LID modeli için geliştirilen AIH amplitüt ölçeğinin görselleştirilmesi. Her diskinezi topografik alt tipine 0 ila 4 arasında bir derecelendirme şeması uygulanmıştır (aksiyal AIH'ler, A0-A4; ekstremite (*limb*) AIH'ler, L0-L4; ve orolingual AIH'ler, O0-O4). Amplitüt dereceleri, video fotoğrafları kullanılarak gösterilmiş ve çizimler kullanılarak açıklanmıştır. Tablo 8'de hareketlerin açıklaması yer almaktadır (Sebastianutto ve ark., 2016' den yararlanılarak hazırlanmıştır)

4.6. Ketamin

Ketamin, ilk kez 1960'ların başlarında sentezlenmiş olup şu anda birçok endikasyonda kullanım potansiyeli nedeniyle ilgi görmektedir. İlk olarak, disosiyatif anestezi olarak geliştirilmiş ve fensiklidine daha güvenli bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (Domino, 2010). İlk klinik çalışma 1964 yılında insanlarda gerçekleştirilmiş (Domino ve ark., 1965) ve ilaç 1970 yılında klinik kullanıma girmiştir. Ketamin, hastaların trans benzeri bir duruma girdikleri ve çevreleriyle "bağlantılarının koptuğu" bir "dissosiyatif anestezi" sağlamaktadır. Ketamin başlangıçta bir savaş alanı anesteziği, kooperatif olmayan çocuklar için sedatif ajan olarak ve veterinerlik uygulamalarında kullanılmıştır (Bhutta, 2007; Sinner ve Graf, 2008). Ketaminin güvenli bir anestezi ajanı olarak belirlenmesine rağmen 1980'lerde tetiklediği psikomimetik reaksiyonlardan dolayı kullanımında hafif bir azalma olmasına rağmen, şu anda ağrı tedavisi, nöroloji ve psikiyatride potansiyel terapötik kullanımları nedeniyle yeniden ilgi odağı olmuş gibi görünmektedir (Peltoniemi ve ark., 2016). Günümüzde ketaminin anestezi ajanı olarak kullanımının dışında, akut (perioperatif) ağrı, kronik nöropatik ağrı ve tedaviye dirençli klinik

depresyonun tedavisi için kullanımı giderek artmaktadır (Zanos ve ark., 2018; Kamp ve ark., 2019)

Ketamin moleküler kütlesi 238 g/mol olan suda çözünen bir aril-siklo-alkilamindir (Mion ve Villevieille, 2013). İki enantiyomerden oluşur; (S)-(+) ve (R)-(-)-2-(2-klorofenil)-2-(metilamino) sikloheksano (Morgan ve Curran, 2012). Ketalar® gibi ketamin ilaçları, her iki enantiyomerin rasemik karışımlarıdır. S(+) enantiyomeri daha potenttir ve Avrupa'da Ketanesth® olarak bulunmaktadır (Mion ve Villevieille, 2013). FDA tarafından 2019'da tedaviye dirençli depresyonun (Traynor, 2019) tedavisi için S (+)-ketamin içeren nazal sprey onaylamıştır.

Ketamin bir yarışmasız NMDA reseptör antagonistidir Anestetik, analjezik ve psikodisleptik etkilerinin çoğuna bu etki mekanizmasının aracılık ettiği düşünülmektedir (Anis ve ark., 1983). Ketamin NMDA reseptöründe iki bölgeyi işgal edebilir; Ca²⁺ kanal poruna (PCP bağlanma bölgesi) bağlanarak kanalın açık kalma süresini kısaltır ya da reseptörün hidrofobik alanı içinde bulunan bir bölgeye bağlanarak kanalın açılma sıklığını azaltır. (Mion ve Villevieille, 2013). S(+) enantiomer, NMDA reseptörlerine bağlanma konusunda yaklaşık dört kat daha etkilidir (Iadarola ve ark., 2015).

Ketamin, NMDA reseptörü dışında opioid (μ , δ ve κ) monoaminerik, kolinerjik, muskarinik ve nikotinik reseptörlerle de etkileşime gitmektedir (Mion ve Villevieille, 2013). S(+)-enantiomerinin, rasemik formuna göre opioid reseptörlerine 2 ila 3 kat daha fazla afinitesi vardır (Iadarola ve ark., 2015). Opioid reseptörlerle olan etkileşim, ketaminin analjezik etkisinden sorumlu değildir, ancak psikosomatik etkilerine katkı sağladığı düşünülmektedir (Hustveit ve ark., 1995). Ketamin aynı zamanda γ -aminobütirik asit tip A (GABA_A) reseptörlerini güçlendirerek, GABA'nın inhibe edici özelliklerini arttırabilir. Bu etki yalnızca ilacın çok yüksek konsantrasyonlarında ortaya çıktığı için klinik olarak anlamlı değildir (Flood ve Krasowski, 2000). Ketamin ayrıca serotonin taşıyıcısı ile etkileşime girerek norepinefrin, dopamin ve serotonin geri-alımını inhibe edebilir (Kohrs ve Durieux, 1998). Ayrıca, ilaç, AMPA veya kainat reseptörleri gibi NMDA olmayan glutamat reseptörlerini de inhibe etmektedir (Gonzales ve ark., 1995)

Ketamin oral, intranazal, transdermal, rektal ve subkutan olarak uygulanabilmektedir (Kronenberg, 2002). İntravenöz yolla uygulandığında 1 dakika içinde kan-beyin bariyerini geçerek santral NMDA reseptörlerine ulaşır (Peltoniemi ve ark., 2016). İntramusküler enjeksiyonun biyoyararlanımı yüksektir, 5 dakika içinde plazma tepe konsantrasyonu ulaşır

(Mion ve Villevieille, 2013). Ketaminin yaklaşık olarak %10-30'u plazma proteinlerine bağlıdır (Dayton ve ark., 1983; Hijazi ve ark., 2003) ve oldukça lipofilik olduğu için hızlı bir şekilde periferik dokulara dağılır (Kurdi ve ark., 2014). Ketaminin %80'i karaciğerde mikrozomal enzim sisteminde (N-metilasyon) norketamine dönüştürülerek metabolize edilir (Mion ve Villevieille, 2013). Norketamin, ketaminin anestetik etkisinin üçte bir ila beşte biri kadar etkili olan bir aktif metabolitidir (Dinis-Oliveira, 2017). Ketamin eliminasyonunun yarı ömrü 2-3 saat arasındadır (Domino ve ark., 1984) ve hepatit kan akış hızına bağlıdır (Schüttler ve ark., 1987). Ketamin ayrıca karaciğer, böbrekler, bağırsak ve akciğerlerde hidroksiketamine (%5) metabolize edilebilir (Noppers ve ark., 2011). Hem rasemik hem de S (+)-ketamin 50 mg/dakika olacak şekilde intravenöz uygulandığında, 3 ± 1 dakika içinde anestezi üretir ve bu etki 6 ± 2 dakika sürer (White ve ark., 1985).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanlarının Özellikleri ve İzolasyon Koşulları

Çalışmada yetişkin erkek 350-550 gram ağırlığında Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları biriminden temin edildi. Hayvanlar deney başlangıcına kadar Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DEHAMER) şeffaf barınma kafeslerinde, bir kafeste 2-3 sıçan olacak şekilde barındırıldı. Bir haftalık alışma sürecinin ardından deneylere başlandı. Deney öncesi ve deney süresince on ikişer saatlik aydınlık-karanlık döngüsüne uygun şartlarda, sabit sıcaklıkta $22\pm4^{\circ}\text{C}$ barınma koşulları sağlandı. Sıçanların, standart laboratuvar sıçan yemi ve musluk suyuna erişimleri serbest bırakıldı. Cerrahi işlem görmeleri nedeniyle deney başlangıcından itibaren deney sonuna kadar her sıçan ayrı barınma kafesinde barındırıldı. Deney protokolü Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay tarihi: 12.07.2021, no: 68.2021.mar).

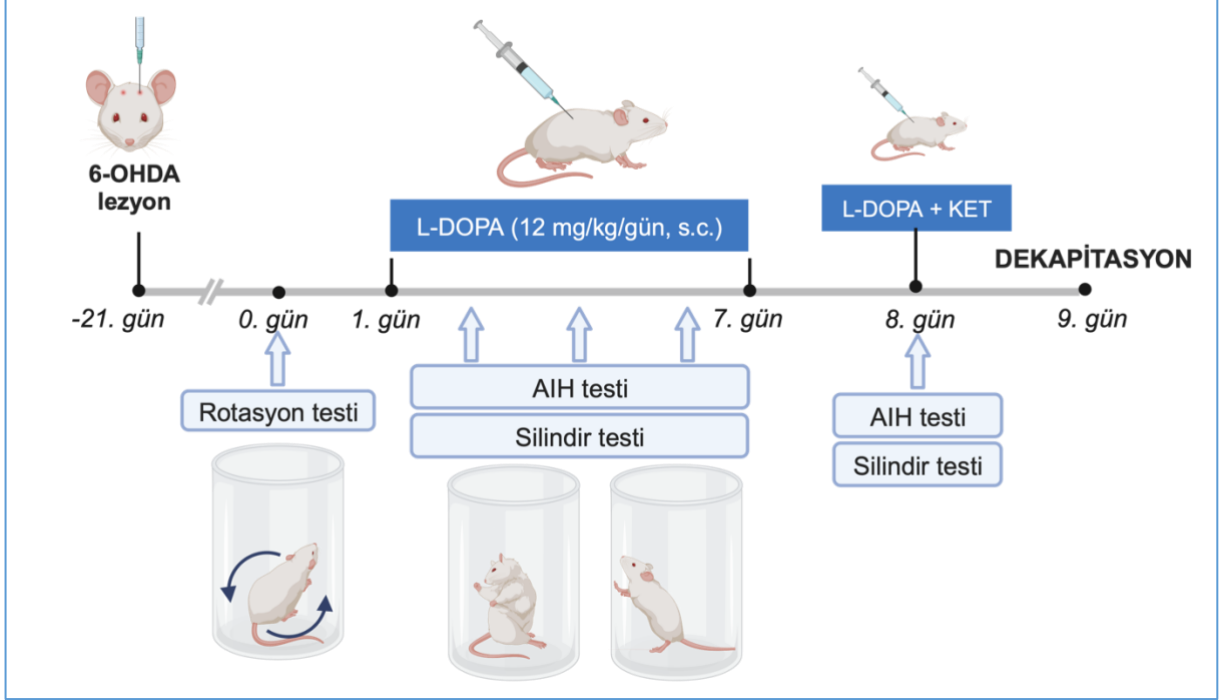
5.2. Kimyasallar ve İlaçlar

Levodopa (Sigma-Aldrich, St. Louis, United States, PHR1271), benserazid (Sigma-Aldrich, St. Louis, United States, B7283) ve 6-OHDA (6-Hydroxydopamine hydrobromide Sigma-Aldrich, St. Louis, United States, H116) serum fizyolojik ile (%0,9 NaCl) çözdürülerek kullanıldı. Apomorfin (Sigma-Aldrich, St. Louis, United States, A4393) distile su içerisinde çözüldü. Ketamin (CU Chemie Uetikon, Almanya) serum fizyolojik ile seyreltilti. Kullanılan levodopa+benserazid dozu (12 mg/kg + 15 mg/kg) literatür taraması ve pilot çalışmalar sonucuyla belirlendi (Barnum vd., 2012; Zheng vd., 2020; Bartlett vd., 2020). Apomorfin ve levodopa uygulaması 1 ml/kg hacim içerisinde olacak şekilde subkutan (s.k.), ketamin uygulaması intraperitoneal (i.p.) yolla yapıldı.

5.3. Deney Protokolü

Deney protokolü Şekil 10'da gösterilmiştir. Bütün hayvanlara, nigrostriatal yolakta lezyon oluşturmak için stereotaksik cerrahi ile medial önbeyin demetine (medial forebrain bundle;

MFB) tek taraflı 6-OHDA enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan 3 hafta sonra lezyonun şiddetini değerlendirmek için apomorfinle tetiklenen rotasyon testi uygulandı. Rotasyon testi ile PH modeli olduğu doğrulanan sıçanlar çalışmaya dahil edilmiştir.



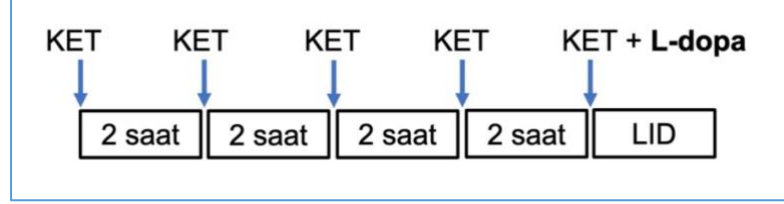
Şekil 10. Deney tasarımı (AIH: anormal istemsiz hareket; KET: ketamin). BioRender.com ile oluşturulmuştur.

Rotasyon sayılarına göre gruplara ayrılan sıçanlarda L-DOPA ile indüklenen diskinezi (LID) modeli oluşturmak için levodopa + benserazid (12 mg/kg + 15 mg/kg; s.k.) tedavisine başlandı. Yedi günlük tedavi boyunca diskinezi şiddetini değerlendirmek için 2-3 kez anormal istemsiz hareket (AIH) skorlaması yapıldı. En az iki AIH tipinde en az iki periyotta >2 temel skoru olan sıçanlar ile çalışmaya devam edildi. Çalışmaya dahil edilen sıçanlar, AIH skorlarına göre eşleştirilerek her grupta 4 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı:

- I. 6-OHDA lezyon + SF (LID oluşturulmamış kontrol)
- II. 6-OHDA lezyon + SF+ ketamin (LID oluşturulmamış tedavi grubu)
- III. 6-OHDA lezyon + levodopa + SF (LID oluşturulmuş kontrol)
- IV. 6-OHDA lezyon + levodopa+ ketamin (LID oluşturulmuş tedavi grubu)

L-DOPA tedavisinin 8. günü tedavi grubundaki sıçanlara 10 saatlik ketamin tedavisi (10 mg/kg i.p., ikişer saat aralıklarla toplam 5 enjeksiyon), kontrol gruplarındaki sıçanlara SF uygulandı.

Ketamin tedavi şeması Şekil 11’da gösterilmiştir. Son ketamin enjeksiyonundan hemen sonra levodopa uygulanmış ve tedavi sonrası AIH skorlaması yapıldı. Son ilaç uygulamasından 24 saat sonra sıçanlar CO₂ inhalasyon anestezisi altında dekapite edildi ve beyin dokuları çıkarıldı.



Şekil 11. Ketamin tedavi şeması. Toplam 5 doz ketamin (15 mg/kg) ikişer saat aralıklı olarak uygulanmıştır. Son ketamin enjeksiyonu L-dopa ile eşleştirilmiştir (KET: ketamin; LID: l-dopa indüklü diskinezi).

5.4. Solüsyonların Hazırlanması

6-OHDA (6-Hydroxydopamine hydrobromide) ve apomorfin stabil olmayan maddeler olmaları nedeniyle solüsyonları her uygulama için taze hazırlanmıştır. 6-OHDA solüsyonu 5 mg 6-OHDA, 2,5 ml %0,2 askorbik asit içeren serum fizyolojik içinde çözülerek hazırlandı. Apomorfin uygulaması için (0,5 mg/ml/kg) öncelikle 5 mg apomorfin (Apomorphine hydrochloride hemihydrate), 1 mg askorbik asit içeren 10 ml distile su içinde çözülerek stok solüsyon hazırladı. Stok solüsyon serum fizyolojik ile dilüe edilerek (1:10) kullanıldı. Her iki solüsyon da hazırlama ve enjeksiyon süresince buz dolu bir kap içerisinde tutuldu, oksidasyonunun engellenmesi için alüminyum folyaya sarılarak ışıktan korundu.

5.5. Stereotaksik Cerrahi

Cerrahi işlem için sıçanlara intraperitoneal ketamin-ksilazin anestezisi (100 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin) uygulandı. Operasyon bölgesi tıraşlanan sıçanlar anestezi derinliği kontrol edildikten sonra stereotaksi aletine (Stoelting, Model 51600, Wood-Dale; ABD) yerleştirildi. Sıçanlar kulak delikleri ve ön dişlerinden sabitleme çubuklarıyla sabitlendi, bregma ve lambda noktalarının aynı düzlemde olması sağlandı. Kafa derisi batikon çözeltisi ile temizlendikten sonra orta hatta lineer bir insizyon uygulandı. Subkutan dokular ve periost kaldırılarak bregma bölgesi saptandı. Bregma referans “0” noktası kabul edilerek MFB koordinatları (AP: -2,6 mm, ML: -1,8 mm, V: 8,5 mm, ventral koordinat için referans dura düzeyi) hesaplanmıştır. Belirlenen koordinatlara göre kraniumda drille 1 mm çapında delik açıldı. Enjeksiyon için kesilip künt uçlu hale getirilmiş 21 G enjektör ucu ve polietilen tüpten (PE50) oluşan kanül

sistemi kullanıldı. Kanül sisteminin polietilen ucu 10 µl'lik Hamilton mikroenjektöre geçirilmiş ve infüzyon pompasına (Kd Scientific, Model 120) yerleştirilen Hamilton enjektör aracılığıyla 2 µg/µl konsantrasyonda hazırlanan 6-OHDA solüsyonu 1 µl/dk hızında 4 dakikada uygulandı. Uygulama sonrası difüzyonun sağlanması için 3 dakika beklendikten sonra kanül yavaşça geri çekildi. Basit suturela insizyon hattı kapatıldı ve sıçan, gözlem altında kalacağı temiz barınma kafesine yerleştirildi.

5.6. PH Validasyonu ve Diskinezi Oluşturulması

MFB'ye 6-OHDA uygulamasından 2-3 hafta sonra dopaminerjik lezyonun derecesi, apomorfinle tetiklenen rotasyon testi ve silindir testi kullanılarak değerlendirildi. Rotasyon testinde apomorfin uygulamasının ardından lezyonun karşı tarafı yönünde 10 dakikada 50'den fazla dönüş yapan sıçanlar %70 dopaminerjik nöron kaybına sahip olduğu öngörülerek çalışmaya dahil edildi (Castañeda ve ark., 2005; Blandini ve ark., 2007; Hsieh ve ark., 2011). Çalışmaya dahil edilen sıçanlara aynı zamanda silindir testi uygulandı ve tüm sıçanlarda yüzde kontralateral pençe kullanımının, lezyon doğrulaması için sınır olarak kabul edilen maksimum değer olan %25'ten daha düşük olduğu gözlemlendi. Rotasyon skorlarına göre eşleştirilerek gruplara ayrılan sıçanlarda levodopa tedavisine başlandı. Silindir testi aynı zamanda diskinezi indüksiyonu süresince levodopanin antiparkinson etkisini değerlendirmek için kullanıldı.

5.7. Davranışsal Testler

5.7.1. Apomorfinle tetiklenen rotasyon testi

Apomorfinle tetiklenen rotasyon testi, tek taraflı 6-OHDA uygulaması sonrası dopaminerjik nöronlardaki lezyonu doğrulamak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Creese ve ark., 1977; Iancu ve ark., 2005; Metz ve ark., 2005; Yoon ve ark., 2007; Hsieh ve ark., 2011). Taze hazırlanan apomorfin 0,5 mg/kg dozda s.k. olarak uygulandı. Uygulamanın hemen ardından sıçanlar silindir pleksiglass kafeslere (20 cm çapında × 30 cm yükseklikte) yerleştirildi. Yirmi dakikalık süre boyunca 10'ar dakika periyotla sıçanların sağ ve sol tam tur dönüş sayıları kaydedildi.

5.7.2. Silindir testi

Silindir testi dopaminerjik lezyonun doğrulamasında ve test ilaçlarının antiparkinson etkilerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Dominguez-Meijide ve ark., 2014; Fahn ve ark., 2003; Fernagut ve ark., 2002). Test için sıçanlar şeffaf bir silindire (20 cm çapında × 30 cm yükseklikte) yerleştirildi. Sıçanların serbestçe hareket ettikleri sırada silindir duvarına yaptıkları ön pençe teması sayılarak kaydedildi. Duvar temasları, hayvanın kendi vücut ağırlığını desteklemek için ön pençesini uzatılmış parmaklarla silindir duvarına bastığı durumlar olarak tanımlandı. Rastlantısal temaslar sayılmadı. Gözlem süresi boyunca toplamda 20 temasa ulaşıldığında test sonlandırıldı. Sonuçlar, lezyona karşı kontralateral ön pençe kullanımının toplam temas sayısına göre yüzdesi olarak sunulmuştur (sol ön pati temasları/toplam duvar temas sayısı). Lezyon doğrulaması için yapılan silindir testinde sıçanları çalışmaya dahil etmek için %25 kontralateral pençe kullanımı eşik değeri (*cut-off*) olarak tanımlanmıştır (Sebastianutto ve ark., 2016).

5.7.3. Anormal İstemsiz Hareket (AIH) skoruması

Levodopa enjeksiyonundan hemen sonra AIH skoruması testi yapıldı. Sıçanlar silindir pleksiglass kafeslere yerleştirilmiş ve 180 dakika boyunca her 20 dakikada bir birer dakika gözlemlendi. Diskinezi, iyi doğrulanmış bir sıçan AIH ölçeği (Lundblad ve ark., 2002; Lundblad ve ark., 2005) kullanılarak değerlendirildi. Bu protokol diskinetik hareketlerin hem zaman tabanlı (“temel skor”) hem de şiddet tabanlı (yani “amplitüt”) değerlendirilmesini içermektedir. Diskinetik davranışların gözlemlendiği zamanın yüzdesine dayanarak temel skor, harekete katılan kas gruplarına dayanarak amplitüt skoru değerlendirir (Cenci ve ark., 1998).

Ölçek, üç topografik diskinezi alt tipini değerlendirmektedir: (i) aksiyal AIH'ler, lezyona kontralateral yöne doğru boyun ve üst gövdeyi döndürme hareketleri; (ii) ön uzuv AIH'leri, kontralateral ön uzvun hızlı amaçsız hareketleri veya distonik duruş; (iii) orolingual AIH'ler, boş çene hareketleri, genellikle orofasiyal kasların seğirmesi ve kontralateral dil çıkarma.

Temel skor için kriterler:

- 0, diskinezi belirtisi yok;
- 1, gözlem süresinin %50'sinden azında diskinezi belirtileri;
- 1,5, gözlem süresinin %50'sinde diskinezi mevcut
- 2, gözlem süresinin %50'sinden fazlasında diskinezi;
- 2,5, diskinezi neredeyse sürekli, izleme dönemi boyunca sadece kısa bir süre (birkaç saniye) kendiliğinden durur.
- 3, diskinezi sürekli ancak hafif görsel, işitsel uyarıyla (kafese hafif darbeler) hemen durur;
- 4, diskinezi sürekli ve hafif görsel işitsel uyarı ile durmaz.

Temel ölçek, bir amplitüt ölçeği ile birleştirilmiştir (Cenci ve Lundblad, 2007; Breger ve ark., 2013). Bu ölçeğin derecelendirmesi Tablo 8'de özetlenmiştir. Kısacası, üç AIH alt tipi (aksiyal, ekstremit ve orolingual; ALO), her izleme döneminde 0 ila 4 arasında bir amplitüt puanı alır. Amplitüt, bir vücut parçasının doğal dinlenme pozisyonundan sapma derecesi ve diskinetik harekette gözle görülür bir şekilde yer alan kas gruplarının sayısı üzerinden tanımlanmıştır (Şekil 9). Hiperkinetik hareketler, 1 dakikalık gözlem dönemlerinde hızlı bir şekilde değişebileceğinden, amplitüt puanları, her sıçanda gözlemlenen en yaygın hareketi temsil etmek üzere verilir, test aynı zamanda yarı puanlara da izin verir. Skorlama iki araştırmacı tarafından, paralel ancak bağımsız bir şekilde yapılmıştır. Lokomotor hareketler, lezyonun karşı tarafına dönmeler şeklinde ifade edildi. Tımarlama, kemirme, şaha kalkma ve koklama gibi normal davranışların artan gösterimleri değerlendirmeye dahil edilmedi. Her gözlem seansında üç kategori ayrı ayrı skorlandı.

Tablo 8. Aksiyal, pençe ve orolingual AIH amplitüt skorlamasının tanımları

AIH alt tipi	Amplitüt skoru	Tanım
Aksiyal (A)	A1	Başın ve boynun yaklaşık 30 derece deviasyonu
	A2	Başın ve boynun 60 dereceden az deviasyonu
	A3*	Üst gövdenin 60 dereceden fazla 90'dan az deviasyonu
	A4*	Maksimum amplitüt ile dönme ve sıçanın dengesini kaybetmesi
Ekstremiteler (L)	L1	Pençenin ufak hareketleri
	L2	Ekstremitelerde yana veya yukarı aşağı belirgin yer değiştirme
	L3**	Büyük yer değiştirmeler ve omuz kaslarında kasılma Ekstremitelerde sagittal planda fleksiyon-ekstensiyon, frontal planda abduksiyon-adduksiyon. Genellikle hem sagittal hem frontal olan sirküler hareket
	L4**	Maksimum amplitüt ile aşırı ekstremiteler hareketi, ekstensör kasların (pençe sırtında) ve omuz kaslarının kasılması
Orolingual (O)	O1	Fasiyal kaslarda seğirme, çene açılması olmadan küçük çiğneme hareketi
	O2	Çenenin açıldığı çiğneme hareketi, fasiyal kaslarda seğirme
	O3	Çene ve fasiyal kaslarının hepsinin katıldığı hareket, aralıklı dil torsiyonu
	O4	Bahsedilen kasların hepsinin dahil olduğu maksimum hareket

*A3 ve A4 üst gövde hareketidir ve sıçanın bipedal pozisyonda durmasına sebep olur. A1 ve A2 hala quadripedal olabilir.

** L3 ve 4'ün L1 ve 2'den farkı, ön pençe burun zemin arası kalkıp inmek yerine hem omuz hem ekstensör kaslar harekete dahil olur ve ekstremiteler daha fazla lateralize olur.

En az iki AIH tipinde en az iki periyotta >2 temel skoru olan sıçanlar diskinetik kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Uygulanan tedavinin antidiskinetik etkisini değerlendirmek için total AIH skoru hesaplandı. Her izleme periyodunda her AIH alt tipi için temel ve amplitüt skoru çarpıldı (böylece bir periyotta mümkün olan en yüksek skor 48). Her periyottaki skor ile diskinezi skoru-zaman eğrisi çizildi. Bu puanların bir test seansındaki toplamı ile total AIH skoru hesaplandı. Teorik olarak maksimum ulaşılabilecek değer 432'dir.

5.8. Beyin Dokularının Elde Edilmesi

Davranış deneylerinin sonunda sıçanlara karbondioksit inhalasyonu ile ötenazi uygulandı. Beyin bölgelerinde planlanan immunohistokimya analizi için beyin dokuları izole edildi. Bu amaçla ötenazi uygulanan sıçanlarda cerrahi makas kullanılarak kulakların arkasından kesim yapıldı ve kafa çıkarıldı. Ardından, kafatasının arka kısmından (interparietal kemik) ön kısmına kadar iris makası ile kesim yapıldı. Parietal kemiğin bir tarafı dental forseps ile eğilerek kırıldı ve diğer taraf için de aynı işlem tekrarlandı. Beyin, meninkslerden dikkatlice ayrıldıktan sonra kaşık spatula yardımıyla beyin ön kısmından (olfactory bulb) kaldırılarak optik ve diğer kranial sinirler kesildi ve beyin dikkatlice kafatasından çıkarıldı. Çıkarılan beyin, serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra donduruldu.

Striatum ve substantia nigra bölgelerinin diseksiyonu için bregma koordinatları ve anatomik sınırlar, sıçan beyin atlasına dayanarak (Paxinos ve Watson, 1998) belirlendi. Dorsal tarafı yukarı bakacak şekilde beyin matrisine yerleştirilen beyinde bir neşter bıçağı kullanılarak, yaklaşık bregma -2,40 mm'de koronal bir kesim yapıldı (Şekil XX). İkiye ayrılan beyin substantia nigrayı içeren rostral yarısı kuru buzda metilbütanla dondurularak immunohistokimya analizi için ayrıldı.

İkinci bir kesim, yaklaşık bregma +0,60 mm'de ve üçüncü kesim yaklaşık bregma +1,80 mm olacak şekilde yapıldı. Elde edilen dilim, çiziminde belirtildiği gibi rostral tarafı yukarı gelecek şekilde yerleştirildi. Dorsal striatum, korpus kallozum ve bitişik capsula externa'dan (kaudal ve lateral), ventrikül ve septumdan (medial) ve korteksten (ventral) doğal sınırlar kullanılarak izole edildi. İzole edilen striatum dokuları -80 °C'de muhafaza edildi.

5.9. İmmunohistokimyasal çalışma

5.9.1. Beyin kesme

Dondurulmuş taze beyin dokularından kriyostat cihazı (Leica CM1950) kullanılarak 40 µm kalınlığında koronal seri kesitler alındı. Bu işlem sırasında beyin dokusu, serebellum hizasından tissue tec ile kaplandı. Beyinler, ventral-kaudal düzlemde, serebellum tabla yüzeyinde olacak şekilde kriyostat cihazına yerleştirildi. Kesitler, birer kesit aralıklarla antifriz solüsyonu içeren üç farklı cam şişeye ardışık olarak aktarıldı. Alınan kesitler +4°C'de muhafaza edildi.

5.9.2. İmmunohistokimya yöntemi

İmmünohistokimya işlemi, beyin dokusu kesitlerde protein ve diğer hedef molekülleri belirlemek amacıyla uygulandı. Bu işlem için öncelikle, antifriz solüsyonunda muhafaza edilen kesitler Tris Buffered Saline (TBS) içeren dar boyunlu cam şişelere aktarıldı. TBS solüsyonu, doku kesitlerini yıkamak ve hazırlamak için kullanıldı. Kesitler, TBS ile üç kez yıkandı. Bu yıkama ve solüsyon değiştirme işlemlerinde, kıvrık uçlu pipetler kullanılarak kesitler cam şişenin bir kenarında toplandı ve şişedeki sıvı boşaltıldı. Yerine 1 ml taze ve/veya yeni solüsyon eklendi. Daha sonra, önceden hazırlanmış olan AR Tris EDTA solüsyonu 80 °C'lik etüvde 30 dakika boyunca bekletildi. AR Tris EDTA, doku kesitlerindeki proteinleri açığa çıkararak immünohistokimyasal reaksiyonları kolaylaştırmak amacıyla kullanılır. Etüvden çıkarılan AR Tris EDTA, TBS solüsyonunun yerine cam şişelere eklendi ve şişeler 80 °C'lik etüvde 30 dakika daha bekletildi. Sonrasında, şişeler oda sıcaklığında 20 dakika soğutuldu ve ardından tekrar TBS solüsyonu ile yıkandı. Doku kesitlerindeki endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için "*quenching*" aşamasına geçildi. Bu aşamada, hidrojen peroksit çözeltisi (100 µl %30 H₂O₂ + 100 µl Metanol (MeOH) + 800 µl TBS) kullanıldı. Çözeltinin amacı, doku kesitlerindeki endojen enzimleri etkisiz hale getirerek yanlış pozitif boyanmayı önlemektir. Kesitler bu solüsyonda 30 dakika bekletildi. Sonrasında, kesitler TBS ile iki kez ve TBS-T ile bir kez yıkandı. Yıkama işlemlerinin ardından, kesitlere normal serum solüsyonu (50 µl normal goat serum + 950 µl TBS-T) eklenerek bir saat boyunca inkübe edildi. Normal serum, kesitlerdeki bağlanma bölgelerini doyurarak spesifik olmayan bağlanmayı önler. Bir saat sonra, normal serum boşaltıldı ve primer antikor solüsyonu (1:5000 dilüsyonunda primer antikor, %1 BSA/TBS-T) kesitlere eklendi. Şişeler kapatılarak bir gece boyunca oda sıcaklığında, bir çalkalayıcı (Junke&Kunkel Typ VX2V) üzerinde tutuldu.

İkinci gün, kesitler üç kez TBS-T solüsyonu ile yıkandı, yıkamalar onar dakika aralıklarla yapıldı. Üçüncü yıkamadan sonra TBS-T boşaltılarak, sekonder antikor solüsyonu (1:200 dilüsyonunda, 5 µl sekonder antikor / 995 µl %1 BSA/TBS-T) eklendi. Bir saatlik inkübasyonun ardından, kesitler tekrar onar dakika aralıklarla üç kez TBS-T ile yıkandı. Son yıkamadan sonra, ABC (Avidin-Biotin Kompleksi) solüsyonu eklendi. ABC solüsyonu, kullanılmadan 30 dakika önce hazırlandı (A 10 µl + B 10 µl + TBS 980 µl). ABC solüsyonu, kesitlerdeki biyotin etiketli molekülleri daha belirgin hale getirir. Bir saatlik inkübasyondan sonra, kesitler aynı yıkama işlemi ile tekrar yıkandı, son yıkama TBS ile yapıldı. Renklendirme için DAB (Diaminobenzidin) solüsyonu hazırlandı ve yıkamanın ardından kesitlere eklendi. DAB, doku kesitlerinde görülebilir bir renk değişikliği oluşturarak, belirli proteinlerin varlığını

görselleştirmeye olanak tanır. Kesitler -eşit zamanda DAB'a maruz kalmasına dikkat edilerek- DAB solüsyonunda on dakika bekletildi. Kesitler, DAB işleminden sonra üç kez TBS ile yıkandı. Boyama işlemi tamamlanan beyin kesitleri, KPBS (Potasyum Fosfat Tampon Solüsyonu) içeren büyük bir petri kabına bir fırça yardımıyla aktarıldı. Bu işlem, kesitlerin bütünlüğünü koruyarak, hedef beyin bölgenin (substantia nigra pars kompakta) tanımlanmasını sağladı.

Aktarılan kesitler, cam lamalar üzerine yerleştirildi. Lamlar, hızlı kurutma tablası (Adamas Instrumenten SW85) üzerine alınarak kurutuldu. Bu kurutma işlemi, kesitlerin lam üzerinde sabitlenmesini ve hava kabarcıklarının oluşmasını engeller. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra, kesitlerin üzerinden bir kez distile su geçildi. Distile su işleminden sonra, lamalar tekrar hızlı kurutma tablasında kurutuldu. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra, lamalar yapıştırıcı madde (Vecta Mount Permanent Mounting Medium H-5000) yardımıyla lamelle kapatıldı.

5.9.3. Tirozin hidroksilaz immunoreaktivitesinin değerlendirilmesi

Tüm kesitler kamera sistemine bağlı bir mikroskop (Zeiss Axio Zoom. V16, Zeiss, Germany) yardımı fotoğraflandı. Her bir hayvan için SNpc'yi içeren yaklaşık 4 kesit seçildi. Bu kesitlerde ilgili alanda 40X'lik büyütme ile 5 farklı bölgeden fotoğraf çekildi. SNpc bölgesindeki TH-ir (+)'liği, TH-ir (+) nöron sayısı ile değerlendirildi. ImageJ programı kullanılarak fotoğraflar üzerinden TH-ir (+) dopaminerjik nöronlar numaralandırılarak sayıldı. İpsilateral taraf (lezyon tarafı) ve kontralateral taraf (sağlam taraf) ayrı şekilde değerlendirildi.

5.10. Verilerin Analizi

İstatistiksel analiz GraphPad Prism sürüm 9.01 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) ve Microsoft Excel, 2023 Programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm değerler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Diskinezi skorları, her izleme dönemi ve test oturumu için aksiyal, ekstremiteler ve orolingual AIH skorlarının toplamı olarak ifade edilmiştir. Rotasyon testlerinden elde edilen veriler, lezyona ipsilateral ve kontralateral yapılan dönüş sayısı olarak 10 dakikalık aralıklarla (zaman içi analiz için) veya tüm oturum boyunca ifade edilmiştir. Silindir testi verileri, lezyona kontralateral kullanımın yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Diskinezi skorları tekrarlı ölçümler için iki yönlü varyans analizi (two-way ANOVA for repeated

measures, RM ANOVA) testi ile analiz edilmiş ve ardından çoklu karşılaştırmalar için *post hoc* Bonferroni testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulanmıştır (Lindgren ve ark., 2010). İki grup verileri Mann–Whitney testi ile karşılaştırılmıştır (Cenci ve Lundblad, 2007). İmmunohistokimyasal yöntemler sonucu elde edilen tüm veriler tek yönlü ANOVA ve Tukey posthoc testi ile analiz edilmiştir.

6. BULGULAR

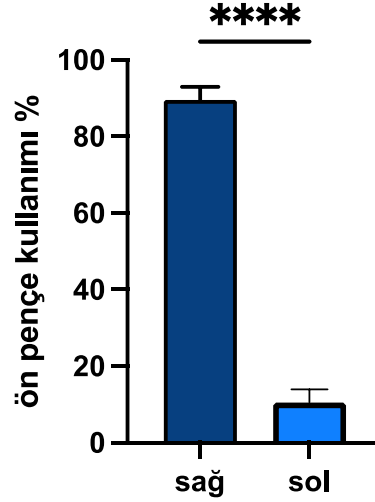
6.1. Dopaminerjik lezyonunun davranışsal testlerle doğrulaması

Cerrahiden 3 hafta sonra dopaminerjik dejenerasyonunu doğrulamak için sıçanlarda apomorfinle tetiklenen rotasyon testi yapılmıştır. Rotasyon testinde lezyonun karşı tarafına 10 dakikada 50'den fazla dönüş yapan sıçanlarda silindir testi uygulanmış ve bu testte de hayvanlar geçerli skorlara (bkz. Bölüm 5.7.2) ulaşmıştır. Çalışmaya dahil edilen sıçanlara ait rotasyon skorları Tablo 9'da gösterilmiştir. İki sıçan cerrahi ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Tablo 9. Apomorfinle tetiklenen rotasyon testi skorları

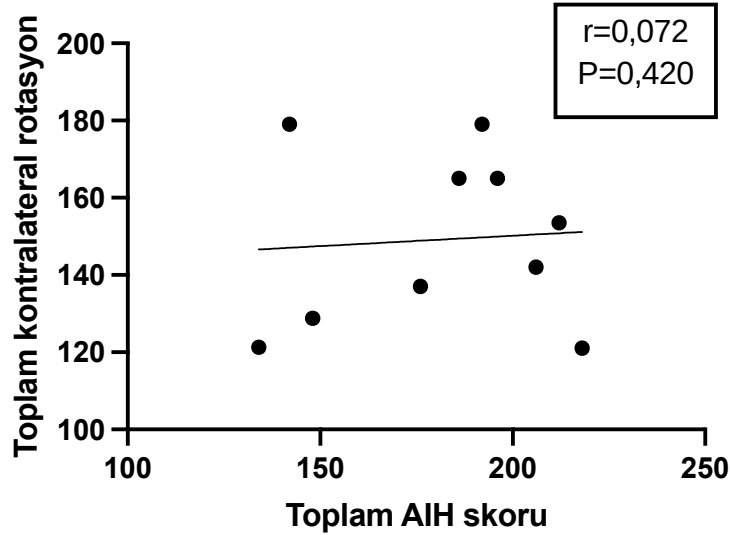
n	0-10 dk	10-20 dk	n/dk
#1	100	95	9,8
#2	86	132	10,9
#3	90	101	9,6
#4	93	118	10,6
#5	85	121	10,3
#6	59	88	7,4
#7	74	59	6,7
#8	87	99	9,3
#9	77	64	7,1
#10	69	107	8,8
#11	91	104	9,7
#12	83	112	10,1
#13	95	97	9,5
#14	88	109	9,9
#15	78	72	7,5
#16	82	94	8,9

Silindir testinde, çalışmaya dahil edilen 6-OHDA lezyonlu sıçanlarda belirgin bir ön ayak asimetrisi izlenmiştir ($U = 0$, $p < 0,0001$; Mann-Whitney, Şekil 12). Duvar temaslarının %89,50 $\pm$ 3,45'inde sağ (lezyonsuz) ön pençe tercih edilmiştir. Rotasyon testinde yeterli skorlara ulaşmayan hayvanlarda silindir testinde ön pençe asimetrisi izlenmemiştir.



Şekil 12. MFB'ye 6-OHDA uygulanan sıçanlarda silindir testi skorları. Sağ ve sol ön pençe kullanılarak şaha kalkma ve silindir duvarına yaptıkları ön pençe teması, silindir testi ile değerlendirilmiştir (** p <0,0001).

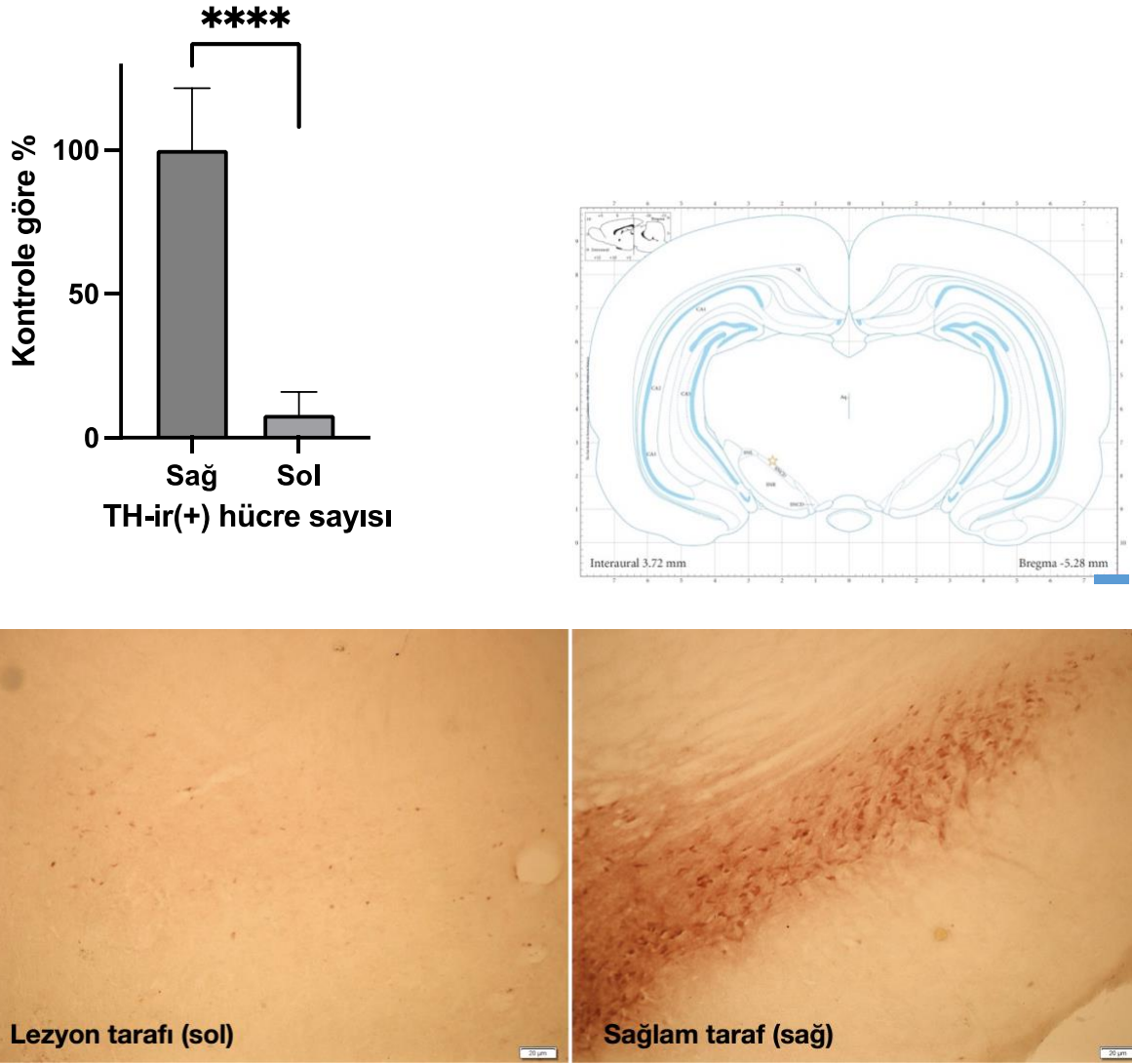
Rotasyon skorları ile AIH skorları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre, rotasyon skorları ile AIH skorları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (Spearman, $r = 0,72$, $p = 0,420$, Şekil 13).



Şekil 13. Diskinezi oluşturulmuş sıçanlarda AIH ve rotasyon skorları arasındaki ilişki. İki değer arasındaki korelasyon Spearman testi ile analiz edilmiştir. Veriler Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir (n=10).

6.2. İmmunohistokimyasal Analiz ile Model Validasyonu

Çalışmaya dahil edilen tüm sıçanların beyin dokularından alınan kesitlerde yapılan boyamalar sonucunda 6-OHDA uygulamasının ardından SNpc bölgesindeki dopaminerjik nöronlar sayısında kendi kontrolü olan kontralateral tarafa göre belirgin azalma olduğu gözlemlendi (Şekil 14).

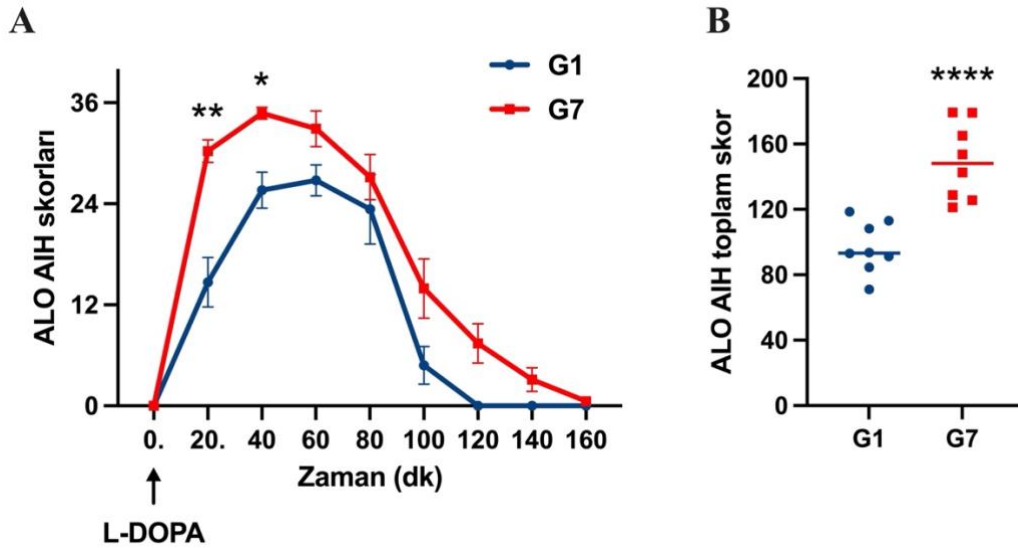


Şekil 14. SNpc’de tirozin hidroksilaz immunoreaktivitesi.

6.3. Tekrarlayan L-DOPA uygulamasının AIH skorlarına etkisi

Lezyonlu sıçanlara diskinezi başlatmak amacıyla 7 gün L-DOPA (12 mg/kg + benserazid 15 mg/kg, i.p.) tedavisi uygulanmıştır. Tekrarlayan L-DOPA tedavisinin 6-OHDA lezyonlu sıçanlarda motor davranışlar üzerindeki etkisini inceledik. L-DOPA tedavisinin ilk gününde (G1), bütün sıçanlar çeşitli düzeylerde AIH'ler sergiledi. Tedavinin 7. Gününde (G7) bütün sıçanlarda 20. dakikadan en az 100. dakikaya kadar süren AIH'ler ile karakterize stabil LID oluştu (Şekil 15A).

İki Yönlü Tekrarlı Ölçümler ANOVA toplam tedavi gününün AIH skorları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturduğunu gösterdi ($F(1, 14) = 33,88, p < 0,0001$). Birinci gün ve 7.gün arasındaki farklılık analizine göre, ortalama fark -6,094 olarak bulunmuştur. Bu farkın standart hatası (SE) 1,047'dir ve %95 güven aralığı -8,339 ile -3,848 arasındadır (Şekil 15A).



Şekil 15. Tekrarlayan L-DOPA tedavisinin AIH skorlarına etkisi. (A) Tekrarlayan L-DOPA tedavisi gören 6-OHDA lezyonlu sıçanlarda L-DOPA tedavisinin 1. günü (G1) ve 7. günü (G7) ALO (aksiyal, ekstremite ve orolingual) AIH diskinezi skoru-zaman eğrisi ($n = 8$). (B) Total ALO AIH toplam puanları ($n = 8$, eksik veri nedeniyle). Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. Diskinezi skoru-zaman eğrisi İki Yönlü Tekrarlı Ölçümler ANOVA ve post hoc Bonferroni testi, Total ALO AIH skorları Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$).

Farklı zaman noktalarında yapılan post hoc Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi sonuçlarına göre gruplar arasındaki ortalama farklar şu şekildedir: "G1 - G7" arasında 20. dakikada ortalama fark -15,56, bu fark %95.00 güven aralığında -26.94 ile -4.186 arasındadır ($p < 0,01$ 'dir). "G1 - G7" arasında 40. dakikada ortalama fark -9.125, bu fark %95.00 güven

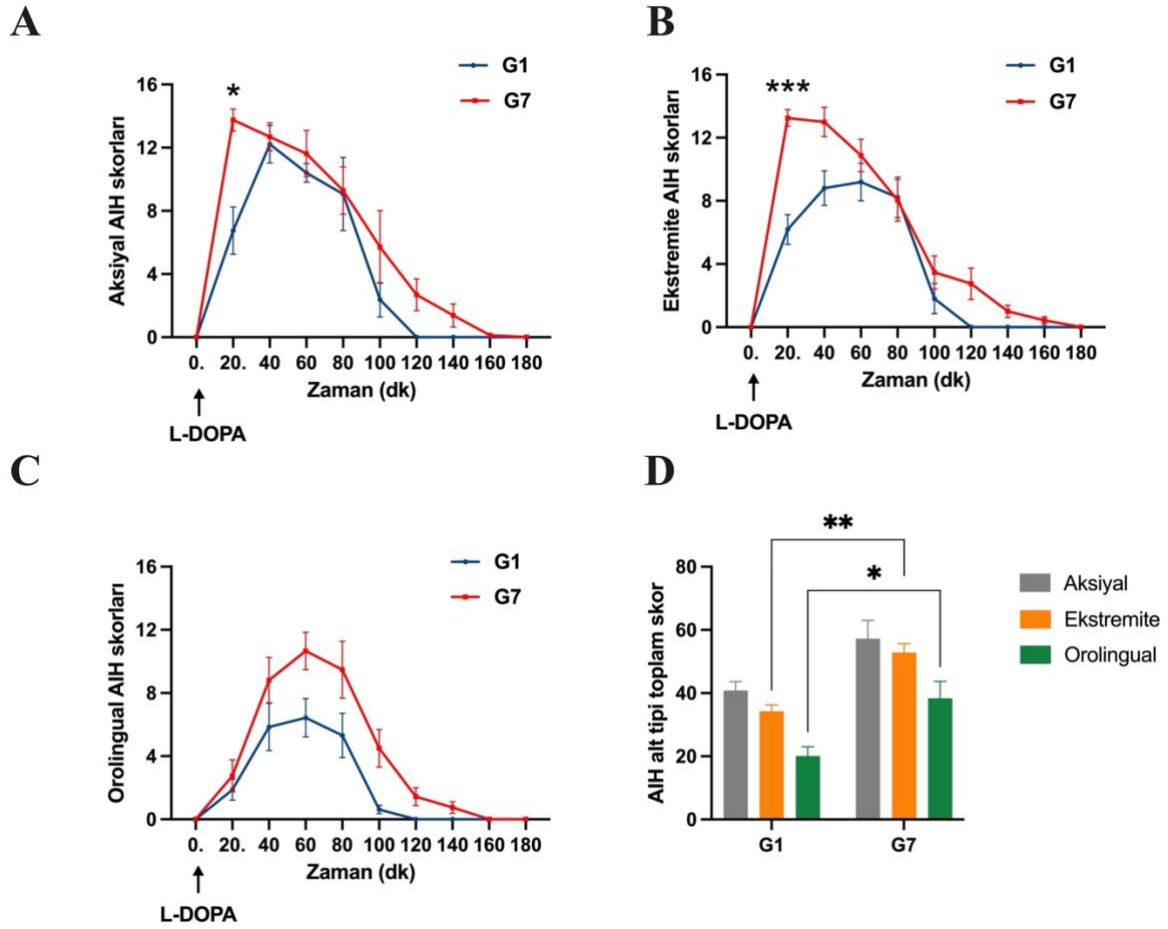
aralığında -17.38 ila -0.8707 arasındadır ($p<0,05$). Diğer zaman noktalarında (60, 80, 100, 120, 140, 160 dakika) gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$, ns).

G1 ve G7 gruplarında toplam AIH skorları Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Tekrarlayan L-DOPA uygulaması AIH toplam skorunu ~%54,5 arttırmıştır. Grup medyanları arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($U = 0$, $p<0,0001$, Mann-Whitney U testi; Şekil 15B).

6.4. Tekrarlayan L-DOPA uygulamasının AIH alt tip (ALO AIH) skorlarına etkisi

AIH alt tiplerine göre skorlar "İki Yönlü Tekrarlı Ölçümlerin varyans analizi (RM ANOVA) testi ile değerlendirildi. Toplam tedavi günü aksiyal AIH skorlarında istatistiksel anlamlı bir etki oluşturdu ($F(1, 14) = 6,511$, $p<0,05$; Şekil 16A). Tekrarlayan L-DOPA uygulamasıyla aksiyal AIH skorlarında ~%40 artış gözlenmiştir. G1 ile G7 arasındaki ortalama fark -1,826 olarak bulunmuştur. Bu farkın standart hatası (SE) 0,7158 ve %95 güven aralığı -3,362 ile -0,2912 arasındadır.

Farklı zaman noktalarında yapılan *post hoc* Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi sonuçlarına göre gruplar arasındaki ortalama farklar şu şekildedir: “G1 - G7” arasında aksiyal AIH skorlarında 20. dakikada ortalama fark -7,00 olarak bulunmuştur. Bu fark %95.00 güven aralığında -26,94 ila -4,186 arasında yer almaktadır ($p<0,01$). Diğer zaman noktalarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$, ns).



Şekil 16. Tekrarlayan L-DOPA tedavisinin total AIH alt tip (ALO) diskinezi skorlarına etkisi. (A) aksiyal diskinezi (B) ekstremit diskinezi (C) orolingual diskinezi (n = 8). (D) Her iki grup için ortalama aksiyal, ekstremit ve orolingual (ALO) AIH skorları. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. Diskinezi skoru-zaman eğrileri non-parametrik iki yönlü ANOVA ve post hoc Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi, alt tip (ALO) AIH toplam skorları arasındaki fark Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile analiz edilmiştir. (* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$).

Tekrarlayan L-DOPA tedavisi ekstremit AIH skorlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemiştir ($F(1, 14) = 28,24$, $p<0,0001$; Şekil 16B). Tekrarlayan L-DOPA uygulamasıyla ekstremit skorlarında ~%54,3 artış gözlenmiştir. G1 ile G7 arasındaki ortalama fark -2,066 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki farkın standart hatası (SE) 0,3888 ve %95 güven aralığı -2,900 ile -1,232 arasındadır. “G1 - G7” arasında ekstremit AIH skorlarında 20. dakikada ortalama fark -7,063 olarak bulunmuştur. Bu fark %95.00 güven aralığında (-10.77 ile -3.357) yer almaktadır ve p değeri 0,0004'dür ($p<0,001$). Diğer zaman noktalarında ekstremit AIH skorlarında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$, ns).

Tekrarlayan L-DOPA tedavisinin orolingual AIH skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu görülmektedir ($F(1, 14) = 9,086$, $p=0,05$; Şekil 16C). Tekrarlayan L-DOPA

uygulamasıyla orolingual skorlarında ~%91,2 artış gözlenmiştir. G1 ile G7 arasındaki ortalama fark -2,031 olarak bulunmuştur. Bu farkın standart hatası (SE) 0,6739 ve %95 güven aralığı -3,477 ile -0,5860 arasındadır.

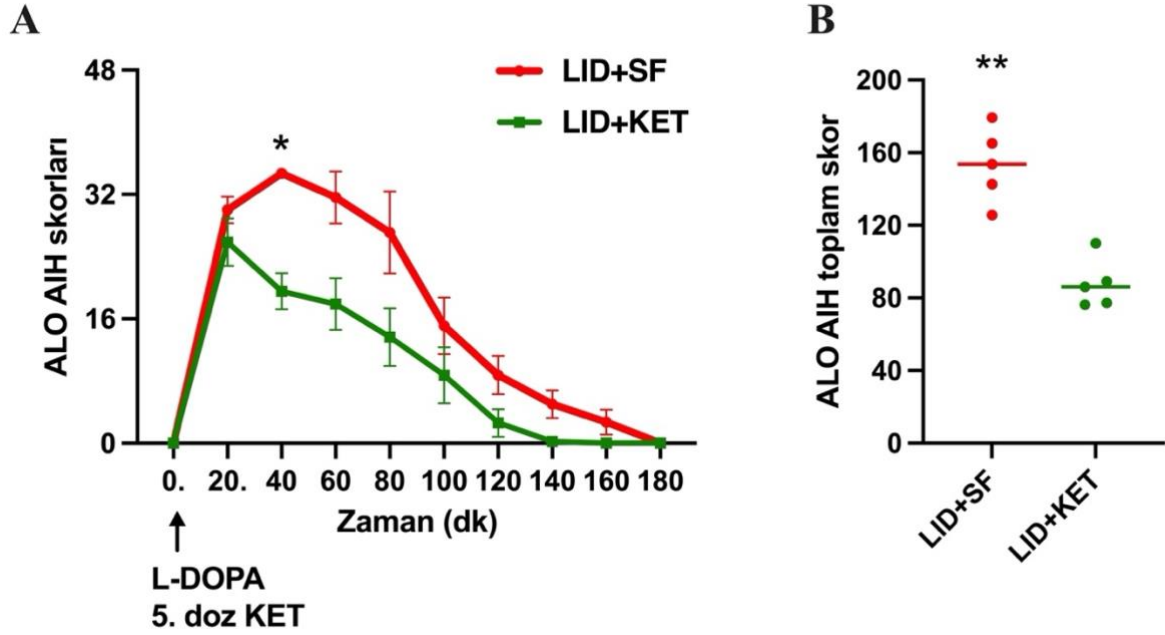
Son olarak tedavinin 1. Günü ve 7. Günü ve AIH alt tipleri arasındaki etkileşim incelenmiştir. "Wilcoxon matched-pairs signed rank test" analiz sonuçları, tekrarlayan tedavinin önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir ($F(1,000, 7.000) = 50.17, p < 0,001, \%31,04$; Şekil 16D). Benzer şekilde, AIH alt tiplerinin de istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi vardır ($F(1.409, 9.863) = 16.91, p < 0,001, \%27,36$). Ancak, tedavi günleri ile AIH alt tipleri arasındaki etkileşim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($F(1.235, 8.648) = 0.04943, p = 0.8757$). Bu durum diskinezi alt tip skorları arasındaki farkın tedavi günlerinde değişmediğini göstermektedir.

AIH alt tiplerinin G1 ve G7'deki toplam skorları Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi ile karşılaştırılmıştır. Toplam ekstremité AIH skorları ve toplam orolingual AIH skorlarının G7'de anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir ($p < 0,005, p < 0,05$, sırasıyla).

6.5. Diskinezi oluşturulmuş sıçanlarda ketamin tedavisinin ALO AIH skorlarına etkisi

Ketamin tedavisinin diskinezi üzerine etkisi incelendiğinde "İki Yönlü Tekrarlı Ölçümler ANOVA" sonuçlarına göre, tedavinin AIH skorlarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı görülmektedir ($F(1, 8) = 32.66, p < 0,001$; Şekil 17A). Gruplar arası farklılık analizine göre, ortalama fark -6,645 olarak bulunmuştur. Bu farkın standart hatası (SE) 1,163 dir ve %95 güven aralığı -3,964 - 9,326 arasındadır.

Farklı zaman noktalarında yapılan *post hoc* Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi ile tedavi grubu ve kontrol grup arasında 40. dakikada izlenen ortalama fark (-15,56) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu fark %95.00 güven aralığında 2,781 ile 27,52 arasında yer almaktadır ($p < 0,05$). Diğer zaman noktalarında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05, ns$).



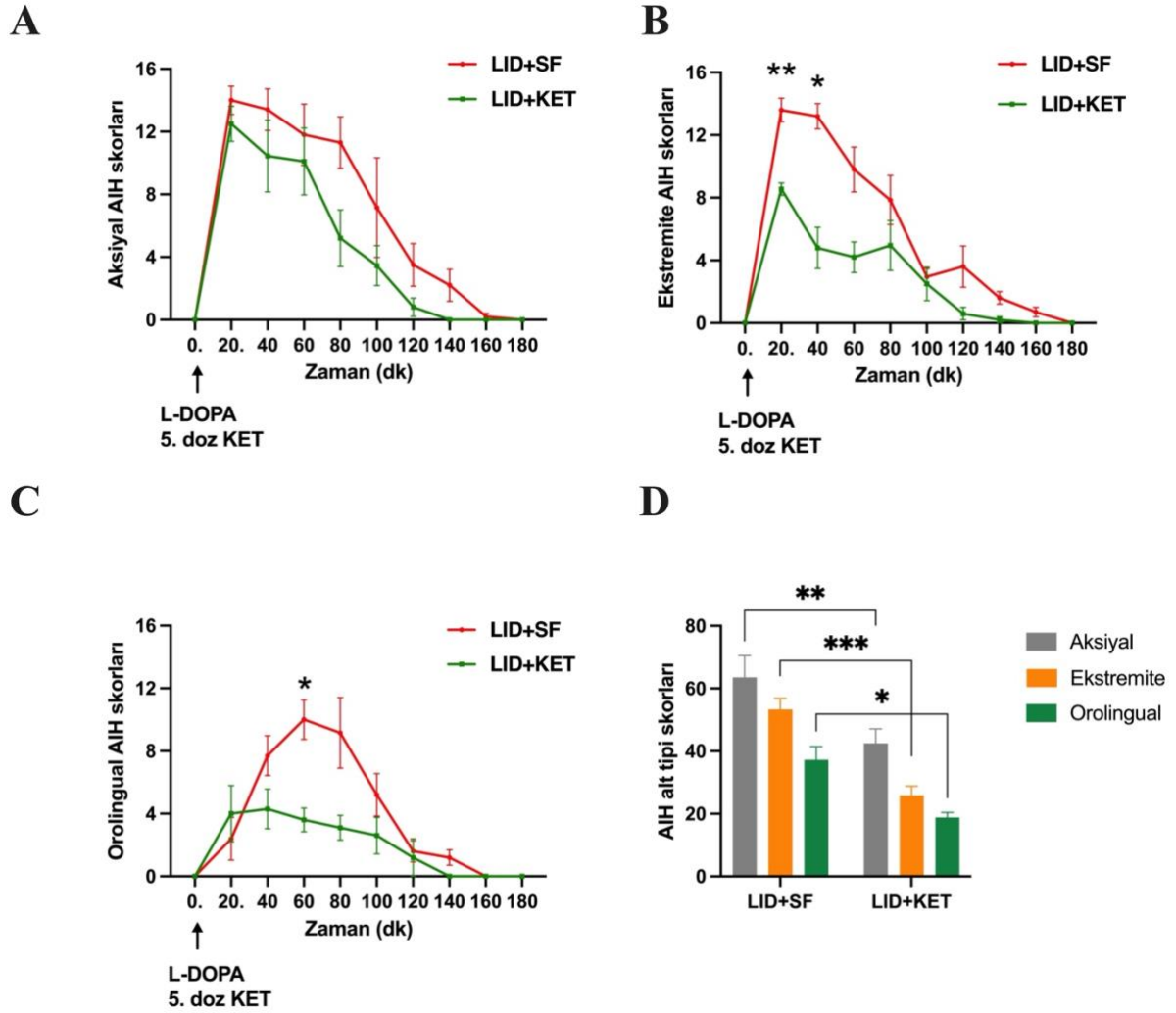
Şekil 17. Diskinezi oluşturulmuş sıçanlarda ketamin tedavisinin ALO AIH skorlarına etkisi. (A) Diskinetik sıçanlarda kontrol (LID+SF) ve ketamin (LID+KET) grubunun ALO (aksiyal, ekstremite ve orolingual) AIH 1 diskinezi skoru-zaman eğrisi (n = 5). (B) Total ALO AIH toplam skorları (n = 5). Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. Diskinezi skoru-zaman eğrileri non-parametrik iki yönlü ANOVA ve *post hoc* Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi, iki grup arasındaki ALO AIH toplam skorları Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir, (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

LID+SF ve LID+KET ilaç kombinasyonlarının etkileri Mann-Whitney testi ile karşılaştırılmıştır. Ketamin tedavisinin ALO AIH toplam skorunu SF grubuna kıyasla anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (~%42,75, $p < 0,01$; Şekil 17B). Mann-Whitney U istatistiği, bu farklılığı yüksek bir güven düzeyiyle desteklenmektedir ($U = 0$). Medyan değerleri LID+SF grubunda 153,5 iken, LID+KET grubunda 86,00 olarak belirlenmiştir.

6.6. Diskinezi oluşturulmuş sıçanlarda ketamin tedavisinin AIH alt tip skorlarına etkisi

Aksiyal, ekstremite ve orolingual skorları kendi içlerinde değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar ketaminin antidiskinetik etkisinin tek bir alt tip ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Her alt tipte ketamin tedavisi alan grupta AIH skorları daha düşük iken bu fark ekstremite ve orolingual AIH'lerde istatistiksel olarak anlamlıdır. Ketamin tedavisinin ekstremite AIH skorlarında istatistiksel bir etkisi olduğu görülmektedir ($F(1, 8) = 35.06$, $p < 0,001$; Şekil 18B). Farklı zaman noktalarında yapılan *post hoc* Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi ekstremite AIH skorlarında 20. ve 40. dakikada anlamlı fark göstermiştir. ($p < 0,01$, $p < 0,05$, sırasıyla).

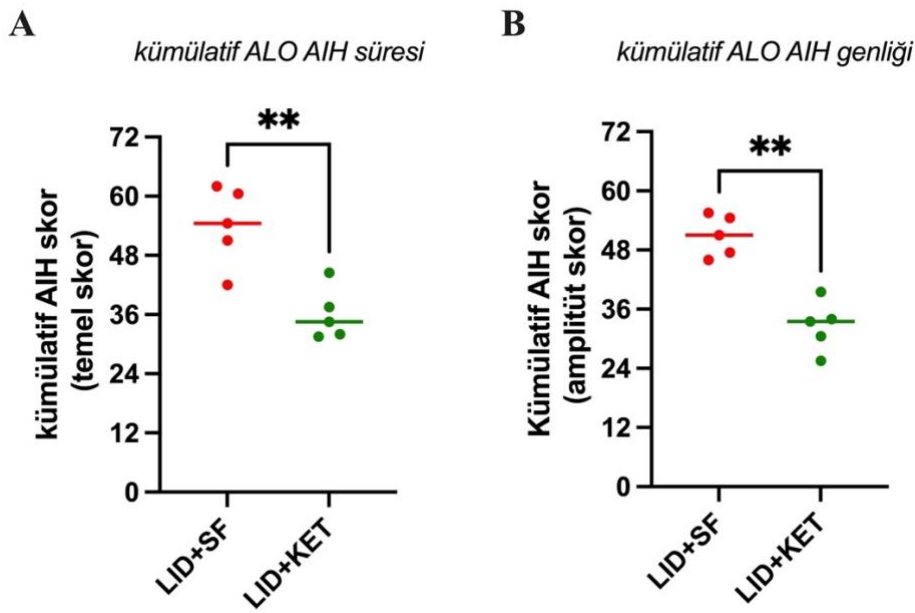
Ketamin tedavisi orolingual AIH'ler üzerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmuştur ($F(1, 8) = 17.00$, $p < 0.01$; Şekil 18C). Bonferroni çoklu karşılaştırma testi 60. dakikada ketamin tedavisi alan grupta orolingual AIH skorlarında anlamlı bir azalmayı göstermektedir. Bu fark 6,400 ve %95 güven aralığındadır (0,2862-12,51; $p < 0.05$).



Şekil 18. Diskinezi oluşturulmuş sıçanlarda ketamin tedavisinin AIH alt tip (ALO) skorlarına etkisi. (A) aksiyal (B) ekstremitte (C) orolingual diskinezi-zaman eğrisi. ($n = 5$). (D) Her iki grup için ortalama aksiyal, ekstremitte ve orolingual AIH skorları. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir ve non-parametrik iki yönlü ANOVA ile analiz edilmiş, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırmalar ve iki grup arasındaki fark için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulanmıştır (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

Son olarak ketamin tedavisi ile AIH alt tipleri arasındaki etkileşim incelenmiştir. "Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi" analiz sonuçları tedavinin AIH skorlarında oluşturduğu etkinin bütün AIH alt tiplerinde benzer olduğunu göstermiştir. Bu durum AIH alt tip skorlarının, ketamin tarafından eşit bir şekilde azaltıldığını göstermektedir. Bu da L-DOPA tedavisinin önceden belirlenmiş bir ALO davranış kalıbını oluşturduğunu ve ketamin tedavisinin bu ALO kalıbını değiştirmeden diskineziyi azalttığını göstermektedir (Şekil 18D).

6.7. Ketamin tedavisinin kümülatif AIH süresine ve genliğine etkisi



Şekil 19. Ketamin tedavisinin ALO AIH (A) süresi (temel skor) ve (B) genliğine (amplitüt skoru) etkisi (n = 5). Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiş ve gruplar Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır (**p<0,01).

AIH skora ölçeğinde temel skor diskinetik hareketin süresini, amplitüt skoru ise hareketin genliğini ifade eder. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ketamin tedavisinin kümülatif ALO AIH süresinde ve genliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladı izlenmiştir. (U = 1, ~ %33,3, p<0,01; U = 0, ~ %33,8, p<0,01, sırasıyla; Şekil 19).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Parkinson hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılan L-DOPA'nın uzun süreli kullanımı, ciddi motor komplikasyonlara neden olarak tedavi etkinliğini kısıtlamaktadır. Bu komplikasyonlardan biri olan L-DOPA ile indüklenen diskinezi (LID), hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur. Bu çalışmada, LID'nin yönetiminde alternatif bir yaklaşım olarak ketamin infüzyon tedavisinin potansiyel etkileri değerlendirilmiştir. Parkinson hastalığı modeli olarak kullanılan 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile medial ön beyin demeti (*medial forebrain bundle*, MFB) lezyonları oluşturulan erişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlarda 7 günlük L-DOPA tedavisiyle diskinezi oluşturulmuş ardından ketamin infüzyonunun tedavi edici etkisi diskinetik hareketlerin skorlanmasına dayanan Anormal İstemsiz Hareket (AIH) testi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmada 7 gün yüksek doz L-DOPA tedavisinin (12 mg/kg L-DOPA + 15 mg/kg benzerazid) 6-OHDA lezyonlu sıçanlarda diskinetik hareketler oluşturmuştur. Diskinezi L-DOPA uygulamasına bağlı olarak artış göstermiş, 1 haftalık L-DOPA tedavisi diskinetik hareketlerde %54,5 artışa neden olmuştur. Yedi gün L-DOPA uygulamasının ardından diskinetik sıçanlara 8. Gün uygulanan düşük doz akut ketamin (10 mg/kg) infüzyon tedavisi, AIH skorlarını kontrol SF grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır. En yüksek antidiskinetik etki son ketamin dozundan sonra 60. dakikayı içine alan zaman diliminde izlenmiştir. Ayrıca ketamin tedavisi tüm AIH alt tiplerinde (aksiyal, ekstremit, orolingual) benzer etkileri üretmiştir.

Çalışmamızda ketamin tedavisi ikişer saat aralıklı olarak 5 doz uygulanmıştır. Sıçanlarda intravenöz infüzyon tedavisinin uygulanabilirliğinin sıkıntılı olması klinik infüzyonu modellemek için yeni yöntem arayışlarına yönlendirmiştir (Bartlett ve ark.,2016). İlacın infüzyon olarak uygulaması, tedavi süresi boyunca kan konsantrasyonunun belli bir eşik değerin üzerinde olmasını sağlar. Bu nedenle araştırmacılar tarafından ketaminin serum konsantrasyonlarının maruziyet boyunca yüksek kalmasını sağlamak için bir tedavi şemasında yapılan çoklu enjeksiyonlar planlanmıştır. Ketaminin sıçanlarda insanlara göre daha hızlı metabolize olduğu için iki saatlik aralık uygulanmıştır (sıçanda ~1 saat, Páleníček ve ark., 2011; Veilleux-Lemieux ve ark., 2013; insanda ~3 saat, Clements ve ark., 1982). Önceki çalışmalar ketaminin kan konsantrasyonunun uygulamadan iki saat sonra %80'den fazla azaldığını (Veilleux-Lemieux ve ark., 2013) ve akut tek doz (15 mg/kg) ketaminin AIH skorları üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak 10 saatlik ketamin (15 mg/kg) infüzyonunun antidiskinetik etki gösterdiği, dahası bu etkinin 7 gün boyunca devam ettiği bildirilmiştir. (Bartlett ve ark., 2016). Ketaminin antidiskinetik etkisinin doza bağlı olarak değiştiği

gösterilmiştir. Aynı çalışmada 10 mg/kg ketamin 'infüzyonu' AIH skorunun 3 gün boyunca önemli ölçüde azalmasını sağlarken, 15 mg/kg ketamin infüzyonu 7 gün boyunca devam eden önemli bir azalma sağlamış. Dahası 20 mg/kg ketamin infüzyon ise en az 55 gün boyunca devam eden istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır (Bartlett ve ark., 2016).

Çalışmamızda 10 mg/kg dozda ketamin infüzyon tedavisi uyguladık. Daha yüksek dozların (20 mg/kg) motor davranışları etkilemesinin diskinezi skorlamasını zorlaştırdığını gözlemledik. Çalışmalar ketamin iki saat aralıklarla 5 doz olarak ve 5. doz ketamin L-DOPA ile uygulanmış ve ardından hayvanlar kafeslere alınarak AIH skorlamasına başlanmıştır. Bu nedenle ketaminin akut etkileri özellikle aksiyal skorlamayı zorlaştırmıştır. Ketamin tedavi grubunda sıçanlarda 20. dakikadaki aksiyal skorun kontrol grubuna yakın olması ketaminin bu akut motor etkisiyle ilişkili olabilir (Şekil 17A).

Her ne kadar ketaminin diskinezi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi son doz ketaminden hemen sonra AIH skorlamasına başlanmış olsa da düşük doz ketaminin naive sıçanlarda lokomotor aktiviteyi arttırdığı ve bu etkinin yaklaşık 50 dakika devam edebildiği bildirilmiştir (Bartlett ve ark., 2019; Ye ve ark., 2018). Çalışmada gözlemlediğimiz ketaminin bir diğer akut etkisi de kontralateral dönme davranışıdır. Çalışmamızda rotasyon ve silindir testi ile lezyon doğrulaması yapılan sıçanlarda LID modeli geliştirmek için L-DOPA tedavisine başlanmıştır. LID ile ilişkili preklinik çalışmalarda sıçanlarda, farelerde ve insan olmayan primatlar kullanılabilmekte ve bu çalışmalarda birçok farklı tedavi protokolüne rastlanmaktadır.

Uzun bir süre boyunca, dopaminerjik tedavinin motor etkilerini incelemek için kullanılan tek yöntem rotasyon davranışına dayanmaktaydı ve bu nedenle genellikle hayvanlarda LID'nin görülmediği düşünülüyordu. Bu nedenle, davranışsal değerlendirmenin ancak test edilen ilacın antiparkinson etkisi ile korelasyon gösterdiği düşünülüyordu (Fenu ve ark., 1997; Ungerstedt, 1976). Sonraki çalışmalarda, 6-OHDA lezyonlu sıçanlarda L-DOPA tedavisi sonrası aksiyal ve orofasial kaslarda gözlemlenen distonik veya hiperkinetik özelliklere sahip LID'nin oluştuğu gösterildi (Andersson ve ark., 1999; Cenci ve ark., 1998). L-DOPA ile indüklenen bu anormal hareketlerin hayvanın normal davranışını bozması ve insan-olmayan primatlarda ve PH hastalarında antidiskinetik etki gösterebilen ilaçların bu anormal hareketleri azaltması nedeniyle bu yeni konsept, LID modeli olarak kabul edilmiştir. (Dekundy ve ark., 2007; Lundblad ve ark., 2002).

Önceleri rotasyon tepkisi, sıçanlardaki LID'nin eşleniği olarak önerilirken (Papa ve ark., 1994), gözlemlenen bu distonik ve hiperkinetik özellikli anormal hareketleri değerlendirmek ve nicelendirmek için yeni bir derecelendirme ölçeği oluşturulmuş ve bu ölçek zamanla kontralateral rotasyon değerlendirmelerinin yerini almıştır (Cenci ve ark., 1998). Son bir davranışsal çalışma, rotasyon davranışının tam bir antiparkinson tepkisini temsil etmediğini ve bu davranışların muhtemelen L-DOPA ile indüklenen motor tepki komplikasyon sendromu ile ilgili olabileceğini göstermiştir (Konitsiotis ve Tsironis, 2006). Ayrıca, ropinirol ve bromokriptin gibi bazı zayıf diskineziojenik potansiyele sahip antiparkinson ilaçlarının, kontralateral dönme sayısını artırabileceği (Carta ve ark., 2008; Lindgren ve ark., 2009), amantadin ve klozapin gibi, LID'yi ve AIH'leri azaltan ilaçların, kontralateral rotasyon davranışını önlemediği gösterilmiştir (Lundblad ve ark., 2002).

Diskineziye "*priming*" klasik olarak, beyin hassaslaştırılma süreci olarak tanımlanır; bu süreçte dopaminerjik bir tedavinin uygulanması, sonraki dopaminerjik tedavilere olan tepkiyi değiştirir. Bu şekilde, tekrarlanan tedavi ile zamanla dopaminerjik stimülasyonun diskineziyi tetikleme olasılığı artar (Brotchie, 2005; Nadjar ve ark., 2009). Literatürde LID *priming* için düşük doz L-DOPA'yı düşük dozda kullanan (6-7 mg/kg; Cenci ve ark., 1998; Dekundy ve ark., 2007; Bartlett ve ark., 2016) ve yüksek dozda kullanan (12 mg/kg; Dupre ve ark., 2016; Halje ve ark., 2012; Tamte ve ark., 2016) çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda yüksek doz L-DOPA (12 mg/kg) protokolünü kullandık. Düşük doz-21gün ve yüksek doz-7 gün tedavi rejimleri karşılaştırıldığında 21 günlük uygulamada daha düşük diskinezi skorları gözlemlendiği bildirilmiştir LID'nin nöronal devrelerdeki etkilerinin tedavi sürekliliği yerine L-DOPA dozuna bağlı olduğu gösterilmiştir (Ye ve ark., 2021).

Önceki çalışmalarla (Bido ve ark., 2011; Dupre ve ark., 2016) uyumlu olarak, bu çalışmanın sonuçları, yüksek doz L-DOPA'nın (12 mg/kg + benserazid 15 mg/kg, i.p., günlük) bir hafta süreyle uygulanmasının, unilateral lezyonlu sıçanlarda tam ve istikrarlı LID'yi indüklemek için etkili ve düzenli bir dozaj rejimi olduğunu göstermektedir.

Başlangıçta bir anestetik olarak geliştirilmiş olmasına rağmen, ketamin son birkaç on yılda klinik kullanımda daha büyük potansiyele sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Ketaminin ağrı tedavisi ve tedaviye dirençli depresyon gibi çeşitli klinik durumlardaki artan rolleriyle ilgili kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Gerçekten de 2016 yılında ketamin tedaviye dirençli depresyonda FDA onayı almış ve kliniklerde tek doz nazal sprey olarak kullanıma girmiştir.

Düşük doz, subanestezi, ketamin infüzyonlarının (insan hastalarda 0,1–0,3 mg/kg/saat; kemirgen modellerinde 5–20 mg/kg) kronik ağrı durumları (Niesters ve ark., 2014), tedaviye dirençli depresyon (Andrade, 2017) ve travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) belirtileri (Feder ve ark., 2014) için etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Ketaminin etkilerinin ilk ketamin tedavisi sonrası haftalarca hatta aylarca sürüyor olması terapötik etkilerinin nöroplastisite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Migren baş ağrıları (Rogawski, 2008), depresyon (Alamian ve ark., 2017), PTSD (Dunkley ve ark., 2018), PH (Jenkinson ve Brown, 2011) ve LID (Herz ve ark., 2015) gibi bozuklukların ortak özelliklerinden biri bu bozuklukların birçok beyin bölgesinde sinaptik, hücresel ve sistem seviyesinde maladaptif plastik değişikliklerle ilişkilendirilmiş olmasıdır. PH ve LID için anahtar beyin bölgesi olan bazal gangliyanın bu bölgelerden biridir. Dahası ketamin motor devreler de dahil nöral devrelerde salınımsal elektrik beyin aktivitelerini değiştirir. Bu durum motor devre bozukluklarının primer odak olduğu PH ve LID’de düşük doz subanestezi ketaminin tedavisinin etkili olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Düşük doz sub-anestezi ketaminin PH ve LID’de kullanımıyla ilgili birçok klinik çalışma mevcuttur (Nicolás ve ark., 2011; Ye ve ark., 2018). Ayrıca klinik bir vaka raporunda, düşük doz ketamin infüzyonlarının PH’li bireylerde uzun vadeli terapötik etkisi olduğunu (diskinezi azalması, iyileşmiş *on-time* ve azalmış depresyon) gösterilmiştir (Sherman ve ark., 2016).

Preklinik çalışmalarda potansiyel antidiskinetik özelliklere sahip bir ajanın aynı zamanda pro parkinsonian etkilere sahip olması en önemli çekincelerden biridir. Örneğin başka bir NMDA reseptör antagonisti olan MK-801’in, antidiskinetik etki gösteren dozlarda pro-parkinsonian etkilerinin de olduğu raporlanmıştır (Flores ve ark., 2014; Paquette ve ark., 2010). Bu nedenle çalışmalarda antidiskinetik etkinin yanında, incelenen ajanın anti-parkinson etkisinin de değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda biz de silindir testinde bu etkileri incelemeyi planladık. Literatür taraması sonrası silindir testinin ketamin tedavisinin 45-50. dakikalarında değerlendirilmesine karar verilmiştir. Ancak silindir testinde yeterli veri elde edilememiştir. Preklinik çalışmalarda özellikle müdahale içermeyen birçok davranış testinde hayvanların doğal davranış paternlerine dayanmaktadır. Silindir testi, kemirgenlerin yeni bir ortamı keşfetme içgüdüsüne dayalı bir değerlendirme yöntemidir. Çalışmamızda ketaminin akut etkileri değerlendirildiği için L-DOPA tedavisinin hemen ardından silindir kafese alınan sıçanlarda, silindir testi ve AIH skorlamanın aynı zaman aralığında yapılması planlanmıştır. Ancak silindir testinin yapılacağı 45. 50. dakikalarda ortama alışmış sıçanın çevreyi keşfetmeye yönelik hareketlerinin azalmış olması bu hareketlerin getireceği duvar temaslarının sayısını

büyük ölçüde azaltmıştır. Bu nedenle çalışmamızda ketaminin antiparkinson etkilerine dair yeterli veri elde edilememiştir.

Ancak silindir testinin dışında birçok spontan davranış değişikliklerinin antiparkinson etkiye işaret edebileceği düşünülmektedir. Unilateral 6-OHDA lezyonlu sıçanlarda kontralateral pençe kullanımında azalma, ipsilateral taraftaki nesnelere tercihli yönelim (örn. yem) ve ipsilateral yönde dönme eğilimi gözlenmiştir (Dunnet ve Lelos, 2010). Lezyonlu tarafı kompanse etmek için karşı hemisferde dopaminerjik yollardaki aktivite artışının, hayvanlarda motor hareketlerin spontan olarak ipsilateral tarafa yönelik olmasına neden olduğu düşünülmektedir (Dunnett, 2005; Pycock, 1980). Bu nedenle unilateral lezyon modellerinde ipsilateral dönme davranışının Parkinsonizmin kötüleştiğinin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Hefti ve ark., 1980). Çalışmamızda ketamin tedavisi alan sıçanlarda AIH skorlamasında 20. dakikalara kadar kontralateral dönme davranışı ancak gözlem süresi boyunca ipsilateral dönüş gözlenmemiştir. Bu durum literatürle uyumlu olarak, ketaminin antiparkinson etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Klinik ve prelinik çalışmalarda ketaminin antidiskinetik özelliği gösterilse de olası etki mekanizmalarına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda ikincil amacımız ketaminin davranışsal etkilerine aracılık eden hücre içi olayları incelemektir. Bu amaçla, tedavilerin ve davranışsal testlerinin ardından sıçanların taze beyin dokuları western blot çalışmaları için uygun koşullarda saklanmaktadır. Planlanan western blot çalışmasında glutamat NMDA reseptör alt tiplerinden GluN2A ve GluN2B'nin sinaptik ve ekstrasinaptik alanlardaki dağılımı incelenecektir.

NMDA reseptörleri (NMDAR) iyonotropik glutamat reseptörleridir. Sinaptogenezde ve LTP ve LTD gibi aktiviteye bağlı nöroplastisitede görev alırlar (Paoletti ve ark., 2013; Traynelis ve ark., 2010). NMDAR'ler, farklı alt birimlerden (GluN1, GluN2A-D, GluN3A-B) oluşan tetramerlerdir ve bu alt birimlerin bileşimi, gelişim sırasında ve nöronal aktiviteyi takiben SSS boyunca değişkenlik göstermektedir. Bu değişimler reseptörün biyofiziksel ve farmakolojik özelliklerini ve ayrıca spesifik ligandlarla etkileşime girme yeteneğini etkiler (Frank ve Grant, 2017). Striatumda MSN'ler nöron popülasyonunun %95'inden fazlasını oluşturur ve bu hücreler popülasyonunun %95'inden fazlasını temsil eder ve bu hücrelerde GluN2A ve GluN2B alt birimleri içeren NMDAR'ler bulunur. Bununla birlikte, diğer birçok beyin bölgesinin aksine, GluN2B, MSN sinapslarındaki ana GluN2 tipidir (Dunah ve Standaert, 2001).

Çalışmalarda diskinezi gelişiminde, striatumda artan glutamaterjik iletimin yanı sıra, NMDA reseptörlerinin ekspresyonunun, sinaptik ve ekstrasinaptik alanlardaki dağılımlarının ve fosforilasyonlarındaki değişikliklerin rol oynadığı gösterilmiştir (Chase ve Oh, 2000; Calon ve ark., 2003; Robelet ve ark., 2004; Hallett ve ark., 2005). NMDAR alt tiplerinin postsinaptik zardaki yeniden dağılımları (*trafficking*) ve lokalizasyonundaki değişiklikler birkaç nörodejeneratif bozuklukta gösterilmiştir (Mellone ve Gardoni, 2013; Sanz-Clemente ve ark., 2013).

Striatumda NMDAR alt birimlerinin lokalizasyonundaki değişimler hem nörotoksin tabanlı PH modellerinde hem de L-DOPA ile tedavi edilen diskinetik makaklarda gösterilmiştir (Hallett ve ark., 2005).

LID oluşumunda striatumda sinaptik alanlardaki bu değişimlerin GLuN2A ifadesinin artması, GLuN2B ifadesinin ise azalmasıyla karakterize olduğu (Hallett ve ark., 2005; Gardoni ve ark., 2006a) ve bu moleküler değişikliklerin diskinetik sıçanlarda motor davranışla korele olduğu gösterilmiştir (Picconi ve ark., 2003). Diskinetik olmayan sıçanlara, GLuN2B içeren NMDAR'lerin sinaptik lokalizasyonunu azaltan hücre geçirgen bir peptit olan TatGLuN2B9c uygulamasının, diskinetik davranışları tetiklediği gösterilmiştir (Gardoni ve ark., 2006b). LID oluşumunda gözlenen sinaptik alanlardaki GLuN2B ifadesindeki azalmada, bu reseptörlerin sinaptik alanlardan ekstrasinaptik alanlara yeniden dağıtımının rol oynadığı düşünülmektedir.

Birçok klinik ve prelinik çalışmada alt birim seçici NMDAR antagonistlerin antidiskinetik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda GLuN2B seçici antagonistleri (ifenprodil ve CP-101606) sıçan ve insan-olmayan primat modellerinde LID şiddetinde azalma sağladığı gösterilmiştir (Hadj Tahar ve ark., 2004; Morissette ve ark., 2006; Nash ve ark., 2004; Nutt ve ark., 2008; Rylander ve ark., 2009; Wessell ve ark., 2004).

Klinikte diskinezileri kontrol altında tutmak için kullanılan amantadinle ilişkili en önemli sorunlardan biri amantadinin antidiskinetik etki süresinin zamanla azalmasıdır (Thomas ve ark., 2004). Amantadinin uzun vadeli nöroplastik fayda sağladığını gösteren kanıt bulunmamaktadır (Rascol ve ark., 2015). Bu durum birçok araştırmacı grubunu amantadin gibi NMDAR antagonisti olan ancak amantadinin aksine nöroplastisitede rol oynayabilecek ajanlara yönlendirmiştir.

Ketamin bir NMDAR antagonistidir ve reseptöre amantadinden daha yüksek bağlanma afinitesine sahiptir (Bresink ve ark., 1995). Ketaminin antidiskinetik etkisinin kanda kendisinin veya metabolitinin saptanamadığı durumlarda dahi devam etmesi ketaminin nöroplastik

etkilerine işaret etmektedir (Bartlett ve ark., 2016). Literatürde ketaminin antidiskinetik etkisiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da ketaminin MSN'lerin spine yapılarındaki, BDNF sinyalleşmesindeki etkileri incelenmiştir.

Literatürde ketaminin etki mekanizmalarıyla ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu antidepresan etkileri üzerinedir. Ketaminin antidepresan etkisiyle ilgili önerilen mekanizmalardan biri ketaminin, düşük düzeyde ambiyent glutamat tarafından tonik olarak aktive olan GluN2B içeren ekstrasinaptik NMDAR'leri seçici olarak bloke etmesidir. Bu görüşü destekleyen bulgular, GluN2B knock-out farelerde ketamin uygulamasının antidepresan etki göstermemesidir (Miller ve ark., 2014). Ketamin uygulamasının aynı zamanda ekstrasinaptik GluN2B yerleşimini azalttığı da gösterilmiştir (Tang ve ark., 2020). Ketaminin metaplastisite üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada tek doz ketamin uygulaması hipokampus ve prefrontal kortekste postsinaptik GluN2A/GluN2B oranını azaltmıştır (Piva ve ark., 2021).

Bu bilgiler ışığında ketaminin LID'deki artmış postsinaptik GluN2A/GluN2B oranında iyileşme sağlamanın antidiskinetik etkilerine aracılık ettiği düşünülebilir. Bu tez çalışmasında verileri sunulan sıçanlara ait beyin dokularında yapacağımız western blot çalışmalarıyla, ketamin tedavisinin bu reseptör alt birimlerindeki değişikliklere etkisi ve bu etkilerin davranışsal parametrelerle ilişkisi değerlendirilecektir.

Dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon sağlayan 6-OHDA lezyon modeli, davranışsal testler aracılığıyla, dopaminerjik sistemi hedef alan ilaçların farmakolojik etkilerini değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Klasik motor tepki testlerinin (örn; rotasyon testi) ve daha yeni sofistike testlerin geliştirilmesi, belirli bir ilacın Parkinson hastalığının motor semptomları üzerindeki etkisini hem kalitatif hem de kantitatif olarak değerlendirilmesini mümkün kılar. Ayrıca 6-OHDA, dopaminerjik tedaviye bağlı gelişen motor komplikasyonların modellerini geliştirmek için kullanılmaktadır (Simola ve ark., 2007). Çalışmalarda 6-OHDA çoğunlukla üç hedef bölgeden birine uygulanmaktadır: SNPc, MFB veya striatum. Çalışmamızda 6-OHDA'nın unilateral olarak MFB'ye uygulandığı modeli tercih ettik. MFB'ye unilateral olarak 6-OHDA uygulanması, A9 ve A10 nöron gruplarının total yıkımına neden olur. Bu durum i) ipsilateral striatumda dopaminin total kaybı ve ii) ipsilateral striatumda postsinaptik dopaminerjik reseptörlerde deneversasyon hipersensitivitesi ve amfetamin ve apomorfine uygulamasına karakteristik bir dönme cevabı ile sonuçlanır (Şekil 8).

Unilateral lezyonlar, lezyonlu olmayan karşı hemisferi biyokimyasal ve davranışsal değerlendirmeler için bir kontrol olarak kullanma avantajını sağlamaktadır (Lundblad ve ark.,

2002; Sachs ve Jonsson, 1975). Bununla birlikte bu hemiparkinson sıçan modelinin bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Örneğin, 6-OHDA toksini dopaminerjik sistem için oldukça yüksek seçiciliğe sahip olmasına rağmen, MFB'ye enjekte edildiğinde serotonerjik ve noradrenerjik liflerde de dejenerasyona neden olabileceği gösterilmiştir (Papa ve ark., 1994). Modelin başka bir zayıflığı, unilateral ve bilateral 6-OHDA lezyonlarının, insan olmayan primat MPTP modelinde gözlemlenen Parkinson benzeri belirtilere (tremor, rijidite) neden olmamasıdır (Di Chiara ve ark., 1992; Henry ve ark., 1998). Son olarak, unilateral lezyonlar beyin sadece bir tarafını etkiler, oysa PH'de striatal dopamin her iki hemisferde de azalmıştır.

Unilateral uygulanan nörotoksin tabanlı PH modellerinde dejenerasyonun derecesi, postmortem olarak, lezyonlu hemisferdeki çeşitli parametrelerdeki azalma, sağlam hemisfer ile karşılaştırarak belirlenebilmektedir. Bu parametreler arasında SNpc'deki Nissl boyalı hücrelerin veya TH-pozitif nöronların sayısı; striatumdaki TH veya DAT immün reaktivitesi seviyeleri; striatumdaki DAT'e [3H]mazindol bağlanma seviyeleri bulunmaktadır. Diğer yandan davranışsal göstergeler de lezyon boyutunu öngörmek için potansiyel bir ön tarama testi olarak değerlendirilmektedir.

Kemirgen unilateral 6-OHDA modelinde dopaminomimetiklerin uygulanmasına tepki olarak karakteristik bir dönme davranışı gelişir. Bu dönme davranışı, nigrostriatal lezyonun derecesi ile ilişkilidir (Ungerstedt ve Arbuthnott, 1970; Hefti ve ark., 1980; Przedborski ve ark., 1995). Dopamin D₂ postsinaptik reseptör yoğunluğunun artması gibi birkaç kompanzasyon mekanizması iki striatum arasında dengesizlik ve sistemik olarak uygulanan dopaminerjik ilaçlara karşı asimetrik bir yanıtı içerir. Dopaminerjik agonistler, örneğin apomorfine veya L-DOPA uygulandığında, lezyon tarafında hipersensitivite gelişmiş dopamin reseptörleri uyarılır ve hayvan lezyona kontralateral yönde bir dönme sergiler (lezyondan uzaklaşma), ancak dopamin salınımını uyarıcı ilaçlar, örneğin amfetaminler kullanıldığında, sağlam hemisferdeki dopaminerjik nöronlardan dopamin salınır ve kemirgen lezyonun yönüne doğru döner (Şekil 8).

Çalışmamızda 6-OHDA lezyonunu doğrulamak amacıyla apomorfinele tetiklenen rotasyon testi kullanılmıştır. Apomorfine amfetamine göre bazı avantajları vardır. Apomorfine doğrudan dopamin reseptörlerini aktive eder, bu da striatumun daha spesifik bir şekilde uyarılmasına yol açar ve lezyonlu hemisferdeki motor asimetrisinin daha net bir değerlendirmesini sağlayabilir. Öte yandan amfetamin tarafından indüklenen yaygın dopamin salınımı, dopaminerjik yolların daha genel bir şekilde aktive olmasına neden olabilir ve bu da rotasyon davranışının yorumunda

karışıklık yaratabilecek potansiyel karıştırıcı faktörleri oluşturabilir. Ayrıca D-amfetaminin lezyonsuz hayvanlarda da rotasyon davranışı oluşturduğu gözlemlenmiştir (Jerussi ve ark., 1974;1976). Ancak diskinezi çalışmalarında apomorfin kullanımının L-DOPA ile indüklenen AIH'leri etkileyebileceğini de düşünülmektedir. Non-selektif bir D₁/D₂ reseptör agonisti olarak apomorfin, LID oluşumuyla ilişkilendirilen striatal dopamin D₁ reseptörlerini aktive eder. Bu nedenle, bu nedenle tercihen d-amfetamin ve metamfetamin gibi sağlam hemisferi uyaran ajanların kullanılması daha iyi bir tercih olabilir (Lane, 2011).

Rotasyon davranış testi 6-OHDA uygulamasında karakteristik olsa da modelin değerlendirilmesinde başka davranışsal testler de uygulanmaktadır. Adımlama testi (Olsson ve ark., 1995), pençe uzatma (*paw reaching*) testi (Montoya ve ark., 1991) ve silindir testi (Vandeputte ve ark., 2010), bunlara örnek olarak verilebilir. Ön pençe akinezisini değerlendiren bu testler, dopaminerjik lezyonunun değerlendirilmesi için uygulanan müdahalesiz testlerdir. 6-OHDA lezyonunun doğrulamasının yapıldığı bu testler, lezyona karşı kontralateral ön pençenin spontan kullanımında önemli bir azalmayı ortaya koymaktadır (Lundblad ve ark., 2002; Francardo ve ark., 2011). Bu testlerin dopaminerjik dejenerasyonun derecesiyle daha iyi bir korelasyona sahip olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca potansiyel tedavilerin antiparkinson etkinliğini değerlendirmede de kullanışlıdır (Deumens ve ark., 2002).

Çalışmamızda 6-OHDA enjeksiyonu sonrası apomorfinle tetiklenen rotasyon testinden sonra sıçanlarda silindir testi uygulanmıştır. Bu test, striatum (Fahn ve ark., 2003), SNpc (Dauer ve Przedborski, 2003; Eidelberg ve ark., 1986) ve MFB (Fahn, 2003; Fernagut ve ark., 2002) lezyonlarını tanımlamak için kullanılmıştır.

Çalışmamızda, rotasyon testiyle model doğrulaması yapılan sıçanlar aynı zamanda silindir testinde de geçerli skorlara ulaşmışlardır. Rotasyon sayısı ile silindir test skoru arasındaki korelasyonu incelediğimizde ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde silindir testinin, nigrostriatal dejenerasyon derecesi ile yüksek bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Iancu ve ark., 2005). Lezyona ipsilateral olan ön pençenin kullanımının %75'den az, %88'den fazla striatal dopamin eksikliğini gösterdiği bildirilmiştir (Schallert ve ark., 2000).

Sonuç olarak çalışmamızda L-DOPA ile indüklenen sıçan diskinezi modelinde ketamin tedavisinin diskinezi skorlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ketaminin antidiskinetik etkisine aracılık eden mekanizmaların incelenmesiyle ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

Makale

- Abbott, A. (2010). Levodopa: The story so far. *Nature*, 466(7310), 6-7. <https://doi.org/10.1038/466S6a>
- Ahlskog, J. E., & Muentner, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*, 16, 448-458. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>.
- Alamian, G., Hincapié, A. S., Combrisson, E., Thiery, T., Martel, V., Althukov, D., & Jerbi, K. (2017). Alterations of Intrinsic Brain Connectivity Patterns in Depression and Bipolar Disorders: A Critical Assessment of Magnetoencephalography-Based Evidence. *Frontiers in psychiatry*, 8, 41. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00041>
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 12, 366-375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-x](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-x).
- AlDakheel, A., Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2014). Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics*, 11(1), 6-23. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0218-1>.
- Alegre, M., Lopez-Azcarate, J., Alonso-Frech, F., Rodriguez-Oroz, M. C., Valencia, M., Guridi, J., ... & Obeso, J. A. (2012). Subthalamic activity during diphasic dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 1178-1181. <https://doi.org/10.1002/mds.25090>.
- Aleksovski, D., Miljkovic, D., Bravi, D., (2018). Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset. *Neurological Sciences*, 39, 1971-1976. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3522-z>.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal, and limbic functions. *Prog. Brain Res*, 85, 119-146 PMID: 2094891
- Alvarez-Fischer, D., Guerreiro, S., Hunot, S., Saurini, F., Marien, M., Sokoloff, P., Hirsch, E. C., Hartmann, A., & Michel, P. P. (2008). Modelling Parkinson-like neurodegeneration via osmotic minipump delivery of MPTP and probenecid. *Journal of neurochemistry*, 107(3), 701–711. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05651.x>
- Andersson, M., Hilbertson, A., & Cenci, M. A. (1999). Striatal fosB expression is causally linked with l-DOPA-induced abnormal involuntary movements and the associated upregulation of striatal prodynorphin mRNA in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 6, 461-474. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1999.0259>.
- Andrade, C. (2017). Ketamine for Depression, 1: Clinical Summary of Issues Related to Efficacy, Adverse Effects, and Mechanism of Action. *J Clin Psychiatry*, 78(4):415-419. doi: 10.4088/JCP.17f11567.

- Anis, N. A., Berry, S. C., Burton, N. R., & Lodge, D. (1983). The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British journal of pharmacology*, 79(2), 565–575. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x>
- Antonini, A., Odin, P., Lopiano, L., et al. (2013). Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *Journal of Neural Transmission*, 120(11), 1553–1558. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1026-9>.
- Aquino, C. C., & Fox, S. H. (2015). Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement Disorders*, 30(1), 80–9. <https://doi.org/10.1002/mds.26125>.
- Arai, R., Karasawa, N., Geffard, M., & Nagatsu, I. (1995). L-DOPA is converted to dopamine in serotonergic fibers of the striatum of the rat: a double-labeling immunofluorescence study. *Neuroscience Letters*, 195, 195–198. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11817-g](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11817-g).
- Arredondo-Blanco, K., Zerón-Martínez, R., Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-Arriaga, A. (2018). Brief historical review of Parkinson's disease at 200 years of its description. *Gaceta Médica de México*, 154, 617–623.
- Baba, M., Nakajo, S., Tu, P. H., Tomita, T., Nakaya, K., Lee, V. M., et al. (1998). Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *The American Journal of Pathology*, 152(4), 879–884. PMID: 9546347
- Bai, S., Song, Y., Huang, X., et al. (2016). Statin use and the risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *PLOS One*, 11, e0152564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152564>.
- Bailey, E. V., & Stone, T. W. (1975). The mechanism of action of amantadine in Parkinsonism: a review. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 216, 246–262. PMID: 1180616
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27, 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>.
- Barger, G., & Ewins, A. J. (1910). Some phenolic derivatives of b-phenylethyl-amine. *Journal of the Chemical Society*, 97, 2253–2261.
- Barnum, C. J., Bhide, N., Lindenbach, D., Surrena, M. A., Goldenberg, A. A., Tignor, S., Klioueva, A., Walters, H., & Bishop, C. (2012). Effects of noradrenergic denervation on L-DOPA-induced dyskinesia and its treatment by α - and β -adrenergic receptor antagonists in hemiparkinsonian rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 100(3), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.09.009>.

- Barrett, P. J., & Timothy Greenamyre, J. (2015). Post-translational modification of α -synuclein in Parkinson's disease. *Brain Research*, 1628, 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.06.002>.
- Bartels, T., Choi, J. G., & Selkoe, D. J. (2011, Sep). α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*, 477(7362), 107–110. <https://doi.org/10.1038/nature10324>.
- Bartlett, M. J., Flores, A. J., Ye, T., Smidt, S. I., Dollish, H. K., Stancati, J. A., Farrell, D. C., Parent, K. L., Doyle, K. P., Besselsen, D. G., Heien, M. L., Cowen, S. L., Steece-Collier, K., Sherman, S. J., & Falk, T. (2020). Preclinical evidence in support of repurposing sub-anesthetic ketamine as a treatment for L-DOPA-induced dyskinesia. *Experimental Neurology*, 333, 113413. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113413>.
- Bartlett, M. J., Joseph, R. M., LePoidevin, L. M., Parent, K. L., Laude, N. D., Lazarus, L. B., et al. (2016). Long-term effect of sub-anesthetic ketamine in reducing L-DOPA-induced dyskinesias in a preclinical model. *Neuroscience Letters*, 612, 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.047>.
- Bastide, M. F., Meissner, W. G., Picconi, B., Fasano, S., Fernagut, P. O., Feyder, M., Francardo, V., Alcacer, C., Ding, Y., Brambilla, R., Fisone, G., Jon Stoessl, A., Bourdenx, M., Engeln, M., Navailles, S., De Deurwaerdère, P., Ko, W. K., Simola, N., Morelli, M., Groc, L., & Bézard, E. (2015). Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 132, 96-168. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.07.002>.
- Bevan, M. D., Booth, P. A., Eaton, S. A., & Bolam, J. P. (1998). Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *Journal of Neuroscience*, 18, 9438-9452. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-22-09438.1998>.
- Bez, F., Francardo, V., & Cenci, M. A. (2016). Dramatic differences in susceptibility to L-DOPA-induced dyskinesia between mice that are aged before or after a nigrostriatal dopamine lesion. *Neurobiology of Disease*, 94, 213-225. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.06.005>.
- Bezard, E., Brotchie, J. M., & Gross, C. E. (2001). Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 577-588. <https://doi.org/10.1038/35086062>.
- Bezard, E., & Przedborski, S. (2011). A tale on animal models of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, 993-1002. <https://doi.org/10.1002/mds.23696>.
- Bhutta, A. T. (2007). Ketamine: a controversial drug for neonates. *Seminars in Perinatology*, 31, 303-308. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.07.005>.

- Bido, S., Marti, M., & Morari, M. (2011). Amantadine attenuates levodopa-induced dyskinesia in mice and rats preventing the accompanying rise in nigral GABA levels. *Journal of neurochemistry*, 118(6), 1043–1055. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07376.x>
- Bindoff, L. A., Birch-Machin, M. A., Cartlidge, N. E. F., Parker, W. D., & Turnbull, D. M. (1991). Respiratory chain abnormalities in skeletal muscle from patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 104(2), 203-208. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(91\)90311-t](https://doi.org/10.1016/0022-510x(91)90311-t).
- Birkmayer, W., & Hornykiewicz, O. (1998). The effect of l-3,4-dihydroxyphenylalanine (=DOPA) on akinesia in parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*, 4(2), 59-60. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(98\)00013-3](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(98)00013-3).
- Blanchet, P. J., Calon, F., Martel, J. C., et al. (1995). Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensitivity to a novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272, 854-859.
- Blandini, F., Levandis, G., Bazzini, E., Nappi, G., Armentero, M. T. (2007). Time-course of nigrostriatal damage, basal ganglia metabolic changes and behavioural alterations following intrastratial injection of 6-hydroxydopamine in the rat: new clues from an old model. *Eur. J. Neurosci.* 25 397–405. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05285.x>.
- Blaschko, H., Richter, D., & Schlossmann, H. (1937). The inactivation of adrenaline. *Journal of Physiology*, 90, 1-17.
- Boshes, B. (1972). Therapeutic uses and side effects of L-dopa. *Advances in Internal Medicine*, 18, 219-249.
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 8452-8456. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000496107>
- Bové, J., & Perier, C. (2012). Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 211, 51–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.057>
- Boyce, S., Kelly, E., Reavill, C., Jenner, P., Marsden, C. D. (1984) Repeated administration of N-methyl-4-phenyl 1,2,5,6-tetrahydropyridine to rats is not toxic to striatal dopamine neurones. *Biochem Pharmacol*, 33, 1747-1752. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(84\)90344-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(84)90344-7).
- Braak, H., de Vos, R. A., Bohl, J., et al. (2006). Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*, 396, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.012>.

- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., et al. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, 197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9).
- Bracco, F., Battaglia, A., Chouza, C., et al. (2004). PKDS009 study group. The long-acting DA cabergoline in early Parkinson's disease: final results of five-year, levodopa-controlled study. *CNS Drugs*, 18(11), 733-746. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418110-00003>.
- Breckenridge, C. B., Berry, C., Chang, E. T., et al. (2016). Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 11, e0151841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>.
- Breger, L. S., Dunnett, S. B., & Lane, E. L. (2013). Comparison of rating scales used to evaluate L-DOPA-induced dyskinesia in the 6-OHDA lesioned rat. *Neurobiology of Disease*, 50, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.10.013>.
- Bresink, I., Danysz, W., Parsons, C. G., Mutschler, E. (1995). Different binding affinities of NMDA receptor channel blockers in various brain regions--indication of NMDA receptor heterogeneity. *Neuropharmacology*, 34(5), 533-540. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(95\)00017-z](https://doi.org/10.1016/0028-3908(95)00017-z).
- Brocks, D. R. (1999). Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 39-46.
- Brooks, D. J., Salmon, E. P., Mathias, C. J., Quinn, N., Leenders, K. L., & Bannister, R. (1990). The relationship between locomotor disability, autonomic dysfunction and the integrity of the striatal dopaminergic system in patients with multiple system atrophy, pure autonomic failure and Parkinson's disease, studied with PET. *Brain*, 113, 1539-1552. <https://doi.org/10.1093/brain/113.5.1539>.
- Brotchie J. M. (2005). Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20(8), 919-931. <https://doi.org/10.1002/mds.20612>
- Brown, T. P., Rumsby, P. C., Capleton, A. C., et al. (2006). Pesticides and Parkinson's disease - is there a link? *Environmental Health Perspectives*, 114, 156-164. <https://doi.org/10.1289/ehp.8095>.
- Burré, J., Vivona, S., Diao, J., Sharma, M., Brunger, A. T., & Südhof, T. C. (2013). Properties of native brain α -synuclein. *Nature*, 498(7453), E4-6. <https://doi.org/10.1038/nature12125>.
- Calabresi, P., Di Filippo, M., Ghiglieri, V., Tambasco, N., & Picconi, B. (2010). Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside

- gap. *The Lancet Neurology*, 9, 1106-1117. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70218-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70218-0).
- Calabresi, P., Maj, R., Pisani, A., Mercuri, N.B. & Bernardi, G. (1992a) Long-term depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *J. Neurosci.*, 12, 4224-4233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-11-04224.1992>.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature Neuroscience*, 17(8), 1022-1030. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>.
- Calabresi, P., Pisani, A., Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (1992b). Long-term potentiation in the striatum unmasked by removing the voltage-dependent magnesium block of NMDA receptor channels. *European Journal of Neuroscience*, 4, 929-935. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1992.tb00119.x>.
- Calabresi, P., Pisani, A., Rothwell, J., Ghiglieri, V., Obeso, J. A., & Picconi, B. (2016). Hyperkinetic disorders and loss of synaptic downscaling. *Nature Neuroscience*, 19(7), 868-875. <https://doi.org/10.1038/nn.4306>.
- Calandrella, D., & Antonini, A. (2012). Pulsatile or continuous dopaminomimetic strategies in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(1), 120-122. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70037-2](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70037-2).
- Calon, F., Rajput, A. H., Hornykiewicz, O., Bédard, P. J., & Di Paolo, T. (2003). Levodopa-induced motor complications are associated with alterations of glutamate receptors in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 14(3), 404-416. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.07.003>
- Carlsson, A. (1975). Monoamine-depleting drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, 1(3), 393-400.
- Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Reviews*, 11(2), 490-493.
- Carlsson, A. (2002). Treatment of Parkinson's with L-DOPA. The early discovery phase, and a comment on current problems. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 109(5-6), 777-787. <https://doi.org/10.1007/s007020200064>.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., & Magnusson, T. (1957). 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180, 1200.
- Carlsson, A., & Hillarp, N. A. (1956). Release of adenosine triphosphate along with adrenaline and noradrenaline following stimulation of the adrenal medulla. *Acta Physiologica Scandinavica*, 37(2-3), 235-239.
- Carroll, C. B., Bain, P. G., Teare, L., et al. (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*, 63(7), 1245-1250. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000140288.48796.8e>.

- Carta, A. R., Frau, L., Pontis, S., Pinna, A., & Morelli, M. (2008). Direct and indirect striatal efferent pathways are differentially influenced by low and high dysknetic drugs: behavioural and biochemical evidence. *Parkinsonism & related disorders*, 14 Suppl 2, S165–S168. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.023>
- Castañeda, E., Fleming, S., Paquette, M. A., Boat, K., Moffett, J., Stachowiak, E. K., Bloom, D. C., & Stachowiak, M. K. (2005). Assessment of recovery in the hemiparkinson rat: drug-induced rotation is inadequate. *Physiology & Behavior*, 84(4), 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.01.019>.
- Cedarbaum, J. M. (1987). Clinical pharmacokinetics of anti-Parkinsonian drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 13, 141-178. <https://doi.org/10.2165/00003088-198713030-00002>.
- Cenci, M. A., Lee, C. S., & Bjorklund, A. (1998). L-DOPA-induced dyskinesia in the rat is associated with striatal overexpression of prodynorphin- and glutamic acid decarboxylase mRNA. *European Journal of Neuroscience*, 10(8), 2694-2706.
- Cenci, M. A., & Lundblad, M. (2007). Ratings of L-DOPA-induced dyskinesia in the unilateral 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*, Chapter 9, Unit 9.25.1-9.25.23. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0925s41>.
- Centonze, D., Gubellini, P., Bernardi, G. & Calabresi, P. (1999) Permissive role of interneurons in corticostriatal synaptic plasticity. *Brain Res. Rev.*, 31, 1-5. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00018-1).
- Chapuis, S., Ouchchane, L., Metz, O., Gerbaud, L., & Durif, F. (2005). Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Movement Disorders*, 20, 224-230. <https://doi.org/10.1002/mds.20279>.
- Chase, T. N., Oh, J. D., & Konitsiotis, S. (2000). Antiparkinsonian and antidyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanisms. *Journal of Neurology*, 247(2), 36-42. <https://doi.org/10.1007/pl00007759>.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8).
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7).
- Chen, M. T., Morales, M., Woodward, D. J., Hoffer, B. J., & Janak, P. H. (2001). In vivo extracellular recording of striatal neurons in the awake rat following unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Experimental Neurology*, 171, 72-83. <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7730>.

- Chen, X., Wu, G., & Schwarzschild, M. A. (2012). Urate in Parkinson's disease: more than a biomarker? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12, 367–75. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0282-7>.
- Chia, S. J., Tan, E. K., & Chao, Y. X. (2020). Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 2464. <https://doi.org/10.3390/ijms21072464>.
- Chiueh, C. C., Markey, S. P., Burns, R. S., Johannessen, J. N., Pert, A., Kopin, I. J. (1984) Neurochemical and behavioral effects of systemic and in- tranigral administration of N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro- pyridine in the rat. *Eur J Pharmacol*, 100, 189–194.
- Church, F. C. (2021). Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 11(4), 612. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>.
- Cipriani, S., Chen, X., & Schwarzschild, M. A. (2010). Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomarkers in Medicine*, 4, 701–12. <https://doi.org/10.2217/bmm.10.94>.
- Clements, J. A., Nimmo, W. S., & Grant, I. S. (1982). Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *Journal of pharmaceutical sciences*, 71(5), 539–542. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710516>
- Cohen, G., Heikkila, R. E., Allis, B., Cabbat, F., Dembiec, D., MacNamee, D., Mytilineou, C., Winston, B. (1976). Destruction of sympathetic nerve terminals by 6-hydroxydopamine: protection by 1-phenyl-3-(2-thiazolyl)-2-thiourea, diethyldithiocarbamate, methimazole, cysteamine, ethanol, and n-butanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 199, 336-352.
- Colzi, A. K., Turner, K., & Lees, A. J. (1998). Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long-term treatment of levodopa-induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64(5), 573-5.
- Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., & Gellene, R. (1969). Modification of Parkinsonism - Chronic treatment with L-Dopa. *New England Journal of Medicine*, 280, 337-345. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.5.573>.
- Cotzias, G. C., Van Woert, M. H., & Schiffer, L. M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *New England Journal of Medicine*, 276(7), 374-379.
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson's disease: A review. *JAMA*, 311(16), 1670-83. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.06.004>.
- Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1977). Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity. *Science*, 197, 596-598. <https://doi.org/10.1126/science.877576>.

- Cremades, N., Cohen, S. I. A., Deas, E., et al. (2012). Direct observation of the interconversion of normal and toxic forms of α -synuclein. *Cell*, 149, 1048–59. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.037>.
- Cui, G., Jun, S. B., Jin, X., Pham, M. D., Vogel, S. S., Lovinger, D. M., et al. (2013). Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 494, 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11846>.
- Da Silva-Junior, F. P., Braga-Neto, P., Sueli Monte, F., et al. (2005). Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 11(7), 449–52. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.05.008>.
- Danzer, K. M., Krebs, S. K., Wolff, M., Birk, G., Hengerer, B. (2009). Seeding induced by α -synuclein oligomers provides evidence for spreading of α -synuclein pathology. *Journal of Neurochemistry*, 111(1), 192–203. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06324.x>.
- Dauer, W., Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39, 889–909. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00568-3).
- Day, M., Wang, Z., Ding, J., An, X., Ingham, C. A., Shering, A. F., et al. (2006). Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nature Neuroscience*, 9, 251–259. <https://doi.org/10.1038/nn1632>.
- Dayton, P. G., Stiller, R. L., Cook, D. R., & Perel, J. M. (1983). The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. *European journal of clinical pharmacology*, 24(6), 825–831. <https://doi.org/10.1007/BF00607095>
- Deep, P., Dagher, A., Sadikot, A., Gjedde, A., Cumming, P. (1999). Stimulation of dopa decarboxylase activity in the striatum of healthy human brain secondary to NMDA receptor antagonism with a low dose of amantadine. *Synapse*, 34, 313–18. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(19991215\)34:4<313::AID-SYN7>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(19991215)34:4<313::AID-SYN7>3.0.CO;2-1).
- Dekundy, A., Lundblad, M., Danysz, W., & Cenci, M. A. (2007). Modulation of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: further validation of the rat dyskinesia model. *Behavioural Brain Research*, 179, 76–89. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.01.013>.
- Del Tredici, K., Hawkes, C. H., Ghebremedhin, E., Braak, H. (2010). Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 119, 703–13. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0665-2>.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13, 281–285. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-v](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-v).

- DeLong, M. R. (1971). Activity of pallidal neurons during movement. *Journal of Neurophysiology*, 34, 414–427. <https://doi.org/10.1152/jn.1971.34.3.414>.
- Deumens, R., Blokland, A., Prickaerts, J. (2002). Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Experimental Neurology*, 175, 303-17. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.7891>.
- DeVito, J. L., Anderson, M. E. (1982). An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in *Macaca mulatta*. *Experimental Brain Research*, 46, 107-117. <https://doi.org/10.1007/BF00238104>.
- Di Chiara, G., et al. (1992). Priming as a model of behavioral sensitization. *Developmental Pharmacology and Therapeutics*, 18, 223-227.
- Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., et al. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*, 8, 1150–57. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8).
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2, a009258. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>.
- Dinis-Oliveira R. J. (2017). Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic sciences research*, 2(1), 2–10. <https://doi.org/10.1080/20961790.2017.1285219>
- Dominguez-Meijide, A., Villar-Cheda, B., Garrido-Gil, P., Sierra-Paredes, G., Guerra, M. J., Labandeira-Garcia, J. L. (2014). Effect of chronic treatment with angiotensin type 1 receptor antagonists on striatal dopamine levels in normal rats and in a rat model of Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Neuropharmacology*, 76, 156-168. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.016>.
- Domino, EF. (2010). Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology*, 113, 678-84. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>.
- Domino, EF., Chodoff, P., Corssen, G. (1965). Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 6, 279-91. <https://doi.org/10.1002/cpt196563279>.
- Domino, E. F., Domino, S. E., Smith, R. E., Domino, L. E., Goulet, J. R., Domino, K. E., & Zsigmond, E. K. (1984). Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 36(5), 645–653. <https://doi.org/10.1038/clpt.1984.235>
- Dunah, AW., Standaert, DG. (2001). Dopamine D1 receptor-dependent trafficking of striatal NMDA glutamate receptors to the postsynaptic membrane. *Journal of Neuroscience*, 21(15), 5546-58. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-05546.2001>.

- Dunkley, B. T., Wong, S. M., Jetly, R., Wong, J. K., & Taylor, M. J. (2018). Post-traumatic stress disorder and chronic hyperconnectivity in emotional processing. *NeuroImage. Clinical*, 20, 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.007>
- Dunnett, S. B., & Lelos, M. (2010). Behavioral analysis of motor and non-motor symptoms in rodent models of Parkinson's disease. *Progress in brain research*, 184, 35–51 [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)84003-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)84003-8).
- Dupre, K. B., Cruz, A. V., McCoy, A. J., Delaville, C., Gerber, C. M., Eyring, K. W., & Walters, J. R. (2016). Effects of L-dopa priming on cortical high beta and high gamma oscillatory activity in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 86, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.11.009>
- Durif, F., Debilly, B., Galitzky, M., et al. (2004). Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 62(3), 381–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000110317.52453.6c>.
- Duvoisin, RC. (1967). Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Archives of Neurology*, 17, 124–136. [10.1001/archneur.1967.00470260014002](https://doi.org/10.1001/archneur.1967.00470260014002)
- Duvoisin, RC. (1974). Variations in the "on-off" phenomenon. *Advances in Neurology*, 5, 339–340.
- Ebrahimi-Fakhari, D., Wahlster, L., McLean, PJ. (2012). Protein degradation pathways in Parkinson's disease: Curse or blessing. *Acta Neuropathologica*, 124(2), 153–72. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1004-6>.
- Edison, P., Ahmed, I., Fan, Z., Hinz, R., Gelosa, G., Chaudhuri, KR., et al. (2013). Microglia, amyloid, and glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuropsychopharmacology*, 38(6), 938–49. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.255>.
- Ehringer, H., Hornykiewicz, O. (1960). Verteilung von noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im nehirn des menschen und ihr verhalten bei erkrankungen des extrapyramidaren systems. *Klinische Wochenschrift*, 38, 1236–1239.
- Eidelberg, E., Brooks, BA., Morgan, WW., Walden, JG., Kokemoor, RH. (1986). Variability and functional recovery in the N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinsonism in monkeys. *Neuroscience*, 18, 817–22. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(86\)90102-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(86)90102-8).
- Elbaz, A., Clavel, J., Rathouz, PJ., Moisan, F., Galanaud, J-P., Delemotte, B., et al. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 66(4), 494–504. <https://doi.org/10.1002/ana.21717>.
- Eliezer, D., Kutluay, E., Bussell, R., Browne, G. (2001). Conformational properties of α -synuclein in its free and lipid-associated states. *Journal of Molecular Biology*, 307(4), 1061–73. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4538>.

- Engber, TM., Susel, Z., Juncos, JL., Chase, TN. (1989). Continuous and intermittent levodopa differentially affect rotation induced by D-1 and D-2 dopamine agonists. *European Journal of Pharmacology*, 168(3), 291-298. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90790-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90790-5).
- Fabbrini, G., Brotchie, JM., Grandas, F., Nomoto, M., Goetz, CG. (2007). Levodopa-induced dyskinesias. *Movement Disorders*, 22, 1379-1389. <https://doi.org/10.1002/mds.21475>.
- Fahn, S. (2003). Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991, 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07458.x>.
- Fahn, S. (2006). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 71(71), 1-15. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33328-0_1.
- Fahn, S. (1974). "On-off" phenomenon with levodopa therapy in Parkinsonism, Clinical and pharmacologic correlations and the effect of intramuscular pyridoxine. *Neurology*, 24, 431-441. <https://doi.org/10.1212/wnl.24.5.431>.
- Fahn, S. (2000). The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Annals of Neurology*, 47, 2-9. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200001\)47:1<2::AID-ANA2>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200001)47:1<2::AID-ANA2>3.0.CO;2-B)
- Fahn, S., Bressman, SB., Marsden, CD. (1998). Classification of dystonia. *Advances in Neurology*, 78, 1-10.
- Fahn, S., & Jankovic, J. (1984). Practical management of dystonia. *Neurologic clinics*, 2(3), 555-569.
- Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., et al. (2004). Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson disease? The results of the Elldopa study. *New England Journal of Medicine*, 351(24), 2498-508. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-4008-5>.
- Falkenburger, BH., Saridaki, T., Dinter, E. (2016). Cellular Models for Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, 121-130. <https://doi.org/10.1111/jnc.13618>.
- Fasano, A., Daniele, A., Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology*, 11, 429-42. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70049-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70049-2).
- Faull, RL., Lavery, R. (1969). Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. *Experimental Neurology*, 23, 332-340. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(69\)90081-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90081-8).
- Fearnley, JM., Lees, AJ. (1991). Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(5), 2283-301. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>.
- Feder, A., Parides, MK., Murrough, JW., Perez, AM., Morgan, JE., Saxena, S., et al. (2014). Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder:

- a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71, 681-8. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.62>.
- Fenu, S., Pinna, A., Ongini, E., & Morelli, M. (1997). Adenosine A2A receptor antagonism potentiates L-DOPA-induced turning behaviour and c-fos expression in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *European journal of pharmacology*, 321(2), 143–147. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(96\)00944-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(96)00944-2)
- Fernagut, PO., Diguët, E., Labattu, B., Tison, F. (2002). A simple method to measure stride length as an index of nigrostriatal dysfunction in mice. *Journal of Neuroscience Methods*, 113, 123-30. [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(01\)00485-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(01)00485-x).
- Ferreira, JJ., Lees, A., Rocha, JF., Poewe, W., Rascol, O., Soares-da-Silva, P.; Bi-Park 1 investigators. (2016). Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology*, 15(2), 154-165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00336-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00336-1).
- Feyder, M., Sodersten, E., Santini, E., et al. (2016). A Role for Mitogen- and Stress-Activated Kinase 1 in L-DOPA-Induced Dyskinesia and FosB Expression. *Biological Psychiatry*, 79(5), 362-71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.019>.
- Fieblinger, T., Graves, SM., Sebel, LE., Alcacer, C., Plotkin, JL., Gertler, TS., et al. (2014). Cell type-specific plasticity of striatal projection neurons in parkinsonism and L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature Communications*, 5, 5316. <https://doi.org/10.1038/ncomms6316>.
- Fiorentini, C., Busi, C., Gorruso, E., Gotti, C., Spano, P., Missale, C. (2008). Reciprocal regulation of dopamine D1 and D3 receptor function and trafficking by heterodimerization. *Molecular Pharmacology*, 74(1), 59-69. <https://doi.org/10.1124/mol.107.043885>.
- Fisher, A., Biggs, CS., Eradiri, O., Starr, MS. (2000). Dual effects of L-3,4-dihydroxyphenylalanine on aromatic L-amino acid decarboxylase, dopamine release and motor stimulation in the reserpine-treated rat: evidence that behaviour is dopamine independent. *Neuroscience*, 95, 97-111. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00406-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00406-6).
- Flood, P., & Krasowski, M. D. (2000). Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. *Anesthesiology*, 92(5), 1418–1425. <https://doi.org/10.1097/00000542-200005000-00033>
- Flores, AJ., Bartlett, MJ., So, LY., Laude, ND., Parent, KL., Heien, ML., et al. (2014). Differential effects of the NMDA receptor antagonist MK-801 on dopamine receptor D1- and D2-induced abnormal involuntary movements in a preclinical model. *Neuroscience Letters*, 564, 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.02.004>.

- Fox, S. H., et al. (2011). The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, 2-41. <https://doi.org/10.1002/mds.23829>.
- Francardo, V., Recchia, A., Popovic, N., Andersson, D., Nissbrandt, H., Cenci, MA. (2011). Impact of the lesion procedure on the profiles of motor impairment and molecular responsiveness to L-DOPA in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 42, 327-340. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.024>.
- Frank, R. A., & Grant, S. G. (2017). Supramolecular organization of NMDA receptors and the postsynaptic density. *Current opinion in neurobiology*, 45, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.05.019>
- Freeze, B. S., Kravitz, A. V., Hammack, N., Berke, J. D., Kreitzer, A. C. (2013). Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *Journal of Neuroscience*, 33, 18531-18539. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1278-13.2013>.
- Fujiwara, H., Hasegawa, M., Dohmae, N., Kawashima, A., Masliah, E., Goldberg, M. S., et al. (2002). alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nature Cell Biology*, 4(2), 160-4. <https://doi.org/10.1038/ncb748>.
- Funk, C. (1911). Synthesis of dl-3:4-dihydroxyphenylalanine. *Journal of Chemical Society*, 99, 554-557.
- Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M. A., Ascherio, A. (2011). Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 76(10), 863-9. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease
- Gardoni, F., Picconi, B., Ghiglieri, V., et al. (2006b). A critical interaction between NR2B and MAGUK in L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of Neuroscience*, 26(11), 2914-22. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5326-05.2006>.
- Gardoni, F., Polli, F., Cattabeni, F., & Di Luca, M. (2006a). Calcium-calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation modulates PSD-95 binding to NMDA receptors, *The European journal of neuroscience*, 24(10), 2694-2704. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05140.x>.
- Gasser, T. (1998). Genetics of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 44, S53–57.
- Gasser, T. (2011). Milestones in PD genetics. *Movement Disorders*, 26(6), 1042-8. <https://doi.org/10.1002/mds.23637>.
- Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J. Jr., Sibley, D. R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, 250, 1429-1432. <https://doi.org/10.1126/science.2147780>.

- Gerhard, A., Pavese, N., Hotton, G., Turkheimer, F., Es, M., Hammers, A., et al. (2006). In vivo imaging of microglial activation with ¹¹C-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 21(2), 404-12. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.08.002>.
- Gerlach, M., Double, K., Arzberger, T., Leblhuber, F., Tatschner, T., Riederer, P. (2003). Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 110(10), 1119-27. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0027-5>.
- Gonzales, J. M., Loeb, A. L., Reichard, P. S., & Irvine, S. (1995). Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate-, and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology*, 82(1), 205–213. <https://doi.org/10.1097/00000542-199501000-00025>
- Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., Braak, H. (2012). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology*, 9, 13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.242>.
- Greenamyre, J. T., Hastings, T. G. (2004). Parkinson's—divergent causes, convergent mechanisms. *Science*, 304, 1120–22. <https://doi.org/10.1126/science.1098966>
- Greig, S. L., McKeage, K. (2016). Carbidopa/Levodopa ER Capsules (Rytary®), Numient™): A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 30(1), 79-90. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0306-3>.
- Gianutsos, G., Chute, S., Dunn, J. P. (1985). Pharmacological changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. *European Journal of Pharmacology*, 110, 357-61. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90564-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90564-3).
- Gibb, W. R., Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51, 745–52. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>.
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1, a008862. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>.
- Goetz, C. G., Damier, P., Hicking, C., et al. (2007). Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Movement Disorders*, 22(2), 179-86. <https://doi.org/10.1002/mds.21226>.
- Goldman, J. G., Goetz, C. G. (2007). History of Parkinson's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 83, 107–128. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)83005-3](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)83005-3)
- Goodall, M. (1951). Studies of adrenaline and noradrenaline in mammalian heart and suprarenals. *Acta Physiologica Scandinavica Supplement*, 24, 7- 51.

- Gudala, K., Kanukula, R., Bansal, D. (2015). Reduced risk of Parkinson's disease in users of calcium channel blockers: a meta-analysis. *International Journal of Chronic Diseases*, 2015, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2015/697404>
- Guggenheim, M. (1913). Dioxyphenylalanin, eine neue Aminosäure aus *Vicia faba*. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 88, 276-284. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1913.88.4.276>
- Gunal, D. I., Nurichalichi, K., Tuncer, N., Bekiroglu, N., Aktan, S. (2002). The clinical profile of nonmotor fluctuation in Parkinson's disease patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 29, 61-64. <https://doi.org/10.1017/s0317167100001736>.
- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., et al. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, 819-24. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103788>.
- Hadj Tahar, A., Grégoire, L., Darré, A., Bélanger, N., Meltzer, L., Bédard, P. J. (2004). Effect of a selective glutamate antagonist on L-dopa-induced dyskinesias in drug-naïve parkinsonian monkeys. *Neurobiology of Disease*, 15, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.10.007>.
- Halje, P., Tamtè, M., Richter, U., Mohammed, M., Cenci, M. A., & Petersson, P. (2012). Levodopa-induced dyskinesia is strongly associated with resonant cortical oscillations. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(47), 16541–16551. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3047-12.2012>
- Hallett, P. J., Dunah, A. W., Ravenscroft, P., Zhou, S., Bezard, E., Crossman, A. R., Brotchie, J. M., Standaert, D. G. (2005). Alterations of striatal NMDA receptor subunits associated with the development of dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 48, 503-516. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.11.008>
- Hametner, E., Seppi, K., Poewe, W. (2010). The clinical spectrum of levodopa-induced motor complications. *Journal of Neurology*, 257, 268-275. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5719-9>.
- Hauser, R. A., Hsu, A., Kell, S., et al. (2013). Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *The Lancet Neurology*, 12(4), 346-56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70025-5).
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33, 599-614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>.
- He, Y., Appel, S., Le, W. (2001). Minocycline inhibits microglial activation and protects nigral cells after 6-hydroxydopamine injection into mouse striatum. *Brain Research*, 909(1–2), 187-93. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02681-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02681-6).

- Hefti, F., Melamed, E., Wurtman, R. J. (1980). Partial lesions of the dopaminergic nigrostriatal system in rat brain: biochemical characterization. *Brain Research*, 195, 123-137. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)90871-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90871-9).
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23, 837-844 <https://doi.org/10.1002/mds.21956>.
- Henry, B., Crossman, A. R., Brotchie, J. M. (1998). Characterization of enhanced behavioral responses to L-DOPA following repeated administration in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 151, 334-342. <https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6819>.
- Herz, D. M., Haagensen, B. N., Christensen, M. S., Madsen, K. H., Rowe, J. B., Løkkegaard, A., & Siebner, H. R. (2015). Abnormal dopaminergic modulation of striato-cortical networks underlies levodopa-induced dyskinesias in humans. *Brain: a journal of neurology*, 138(Pt 6), 1658–1666. <https://doi.org/10.1093/brain/awv096>
- Hijazi, Y., Bodonian, C., Salord, F., Bressolle, F., & Boulieu, R. (2003). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of ketamine in six neurotraumatised intensive care patients. *Clinical drug investigation*, 23(9), 605–609. <https://doi.org/10.2165/00044011-200323090-00007>
- Hinz, M., Stein, A., Cole, T. (2014). Parkinson's disease: carbidopa, nausea, and dyskinesia. *Clinical Pharmacology*, 6, 189-94. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S72234>.
- Hirsch, E. C., Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: A target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*, 8(4), 382-97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70062-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70062-6).
- Holloway, R. G., Shoulson, I., Fahn, S., et al. (2004). Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial. *Archives of Neurology*, 61(7), 1044-53. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.7.1044>.
- Holtz, P., Credner, K., Kroneberg, G. (1947). Über das sympathiko-mimetische pressorische Prinzip des Hirn ("Urosympathin"). *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 204, 228-243.
- Holtz, P., Reinhold, A., Credner, K. (1939). Fermentativer Abbau von l- Dioxyphenylalanin (Dopa) durch Leber und Darm [Enzymatic break down of L-dihydroxyphenylalanine (dopa) in the liver and intestine]. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 261, 278-286.
- Hoshi, E., Tremblay, L., Feger, J., Carras, P. L., Strick, P. L. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, 8, 1491-1493. <https://doi.org/10.1038/nn1544>.

- Hsieh, T. H., Chen, J. J., Chen, L. H., Chiang, P. T., Lee, H. Y. (2011). Time-course gait analysis of hemiparkinsonian rats following 6-hydroxydopamine lesion. *Behavioural Brain Research*, 222, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031>.
- Hunot, S., Dugas, N., Faucheux, B., Hartmann, A., Tardieu, M., Debré, P., et al. (1999). FcFRII/CD23 is expressed in Parkinson's disease and induces, in vitro, production of nitric oxide and tumor necrosis factor- α in glial cells. *Journal of Neuroscience*, 19(9), 3440-7. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-09-03440.1999>.
- Hustveit, O., Maurset, A., & Oye, I. (1995). Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacology & toxicology*, 77(6), 355–359. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1995.tb01041.x>
- Iadarola, N. D., Niciu, M. J., Richards, E. M., Vande Voort, J. L., Ballard, E. D., Lundin, N. B., Nugent, A. C., Machado-Vieira, R., & Zarate, C. A., Jr (2015). Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Therapeutic advances in chronic disease*, 6(3), 97–114. <https://doi.org/10.1177/2040622315579059>
- Iancu, R., Mohapel, P., Brundin, P., Paul, G. (2005). Behavioral characterization of a unilateral 6-OHDA-lesion model of Parkinson's disease in mice. *Behavioural Brain Research*, 162, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.02.023>.
- Iderberg, H., Francardo, V., Pioli, E. Y. (2012). Animal models of l-DOPA-induced dyskinesia: an update on the current options. *Neuroscience*, 211, 13-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.023>.
- Ilinsky, I. A., Yi, H., Kultas-Ilinsky, K. (1997). Mode of termination of pallidal afferents to the thalamus: a light and electron microscopic study with anterograde tracers and immunocytochemistry in Macaca mulatta. *Journal of Comparative Neurology*, 386, 601-612. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971006\)386:4<601::aid-cne6>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971006)386:4<601::aid-cne6>3.0.co;2-6).
- Ingham, C. A., Hood, S. H., Arbuthnott, G. W. (1989). Spine density on neostriatal neurones changes with 6-hydroxydopamine lesions and with age. *Brain Research*, 503, 334-338. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91686-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91686-7).
- Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., et al. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of Neurology*, 72, 587–98. <https://doi.org/10.1002/ana.23659>.
- Iwanaga, K., Wakabayashi, K., Yoshimoto, M., et al. (1999). Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology*, 52, 1269–71. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1269>.
- Jackson-Lewis, V., Vila, M., Tieu, K., Teismann, P., Vadseth, C., Choi, D-K., et al. (2002). Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. *Journal of Neuroscience*, 22(5), 1763-71. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-05-01763.2002>

- Jagmag, S. A., Tripathi, N., Shukla, S. D., Maiti, S., Khurana, S. (2016). Evaluation of Models of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 503. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00503>.
- Jankovic, J. (2000). Complications and limitations of drug therapy for Parkinson's disease. *Neurology*, 55, 2-6.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neural Neurosurg Psychiatry*, 79(4), 368–76. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>.
- Jankovic, J., Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91(8), 795-808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>.
- Jenkinson, N., & Brown, P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in neurosciences*, 34(12), 611–618. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.09.003>
- Jenner, P. (2008). Molecular mechanisms of l-DOPA-induced dyskinesia. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 665-677. <https://doi.org/10.1038/nrn2471>.
- Jeon, B. S., Jackson-Lewis, V., Burke, R. E. (1995). 6-hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration*, 4, 131-137. <https://doi.org/10.1006/neur.1995.0016>.
- Jerussi, T.P. and Glick, S.D. (1974). Amphetamine-induced rotation in rats without lesions, *Neuropharmacology*, 13, 283-286. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(74\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0028-3908(74)90079-3).
- Jerussi, T.P. and Glick, S.D. (1976). Drug-induced rotation in rats without lesions: behavioral and neurochemical indices of a normal asymmetry in nigro-striatal function, *Psychopharmacology*, 47, 249-260. <https://doi.org/10.1007/BF00427609>.
- Kalaitzakis, M. E., Graeber, M. B., Gentleman, S. M., Pearce, R. K. (2008). The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of α -synuclein staging. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 34(3), 284-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00923.x>.
- Kalia, L. V., Brotchie, J. M., Fox, S. H. (2013). Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: Review of recent trials. *Movement Disorders*, 28(2), 131–44. <https://doi.org/10.1002/mds.25273>.
- Kalia, L. V., Kalia, S. K., McLean, P. J., Lozano, A. M., Lang, A. E. (2013). α -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 73, 155–69. <https://doi.org/10.1002/ana.23746>.
- Kalia, L. V., Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386, 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)

- Kalia, S. K., Sankar, T., Lozano, A. M. (2013). Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26, 374-80. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323656>
- Kamp, J., Van Velzen, M., Olofsen, E., Boon, M., Dahan, A., Niesters, M. (2019). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15, 1033-41. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1689958>
- Karpinar, D. P., Balija, M. B. G., Kügler, S., Opazo, F., Rezaei-Ghaleh, N., Wender, N., et al. (2009). Pre-fibrillar α -synuclein variants with impaired β -structure increase neurotoxicity in Parkinson's disease models. *The EMBO Journal*, 28(20), 3256-68. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.257>
- Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *Journal of Neuroscience*, 13, 4908-4923. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-11-04908>.
- Kempster, P. A., O'Sullivan, S. S., Holton, J. L., Revesz, T., Lees, A. J. (2010). Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, 133, 1755–62. <https://doi.org/10.1093/brain/awq059>
- Kerr, J. N. D. & Wickens, J. R. (2001) Dopamine, D-1/D.-5 receptor activation is required for long-term potentiation in the rat neostriatum in vitro. *J. Neurophysiol.*, 85, 117-124. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.1.117>
- Khoo, T. K., & Burn, D. J. (2009). Non-motor symptoms may herald Parkinson's disease. *The Practitioner*, 253(1721), 19–2.
- Kish, S. J., Shannak, K., Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 318, 876-880. <https://doi.org/10.1056/NEJM198804073181402>.
- Kipfer, S. (2011). Resting Tremor in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, 68, 1037. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.147>
- Kita, H., Kita, T. (2006). Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 26, 10311-10322. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0915-11.2011>.
- Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., et al. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 392(6676), 605-8. <https://doi.org/10.1038/33416>.
- Kohrs, R., & Durieux, M. E. (1998). Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesthesia and analgesia*, 87(5), 1186–1193. <https://doi.org/10.1097/00000539-199811000-00039>

- Kong, M., Ba, M., Ren, C., et al. (2017). An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease. *Oncotarget*, 8, 57316-26. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17622>.
- Konitsiotis, S., & Tsironis, C. (2006). Levodopa-induced dyskinesia and rotational behavior in hemiparkinsonian rats: independent features or components of the same phenomenon?. *Behavioural brain research*, 170(2), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.02.030>
- Kovacs, G. G., Wagner, U., Dumont, B., et al. (2012). An antibody with high reactivity for disease-associated α -synuclein reveals extensive brain pathology. *Acta Neuropathologica*, 124, 37–50. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0964-x>.
- Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., et al. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, 466, 622-626. <https://doi.org/10.1038/nature09159>.
- Kravitz, A. V., Tye, L. D., Kreitzer, A. C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature Neuroscience*, 15, 816-818. <https://doi.org/10.1038/nn.3100>.
- Krige, D., Carroll, M. T., Cooper, J. M., Marsden, C. D., Schapira, A. H. (1992). Platelet mitochondrial function in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 32(6), 782-8. <https://doi.org/10.1002/ana.410320612>.
- Kronenberg R. H. (2002). Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 16(3), 27–35. https://doi.org/10.1080/j354v16n03_03
- Kurdi, M. S., Theerth, K. A., & Deva, R. S. (2014). Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia, essays and researches*, 8(3), 283–290. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.143110>
- Kurlan, R., Rubin, A.J., Miller, C., Rivera-Calimlim, L., Clarke, A., Shoulson, I. (1986). Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol*, 20(2), 262-265. <https://doi.org/10.1002/ana.410200213>
- Lane, E. L., Dunnett, S. B. (2011) Animal models of movement disorders. Volume.I. Springer.
- Langston, J. W., Ballard, P., Irwin, I. (1983) Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219, 979-980. <https://doi.org/10.1126/science.6823561>
- Langston, J. W., Forno, L. S., Tetud, J., Reeves, A. G., Kaplan, J. A., Karluk, D., et al. (1999). Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol*, 46(4), 598-605. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199910\)46:4%3C598::AID-ANA7%3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199910)46:4%3C598::AID-ANA7%3E3.0.CO;2-F)

- Langston, J. W., Irwin, I. (1986) MPTP: current concepts and controversies. *Clin Neuropharmacol*, 9, 485-507.
- Larson, G. M., Ahlman, B. H., Bombeck, C. T., Nyhus, L. M. (1984). The effect of chemical and surgical sympathectomy on gastric secretion and innervation. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 89, 27-32.
- Latt, M. D., Lewis, S., Zekry, O., et al. (2019). Factors to Consider in the Selection of Dopamine Agonists for Older Persons with Parkinson's Disease. *Drugs Aging*, 36, 189-202. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0629-0>.
- Lee, A., Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson disease. *Neurol Clin*, 34, 955–65. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>.
- Lee, C. S., Cenci, M. A., Schulzer, M., Bjorklund, A. (2000). Embryonic ventral mesencephalic grafts improve levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Brain*, 123 (7), 1365- 1379. <https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1365>.
- Lee, A. J., Khoshaghideh, F., Patel, S., Lee, S-J. (2004). Clearance of alpha-synuclein oligomeric intermediates via the lysosomal degradation pathway. *J Neurosci*, 24(8), 1888-96. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3809-03.2004>.
- Lees, A. J., Katzenschlager, R., Head, J., et al. (2001). On behalf of the Parkinson's Disease Research Group of the UK. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*, 57(9), 1687-94. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1687>.
- Lees, A. J., Hardy, J., Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, 373, 2055–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X)
- Lees, A. J., Fahn, S., Eggert, K. M., et al. (2012). Perampanel, an AMPA antagonist, found to have no benefit in reducing “off” time in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(2), 284-8. <https://doi.org/10.1002/mds.23983>
- LeWitt, P. A. (2016). New levodopa therapeutic strategies. *Parkinsonism Relat Disord*, 22, 37-40. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.021>.
- LeWitt, P. A. (2015). Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*, 30(1), 64-72. <https://doi.org/10.1002/mds.26082>.
- LeWitt, P. A., Fahn, S. (2016). Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology*, 86(14), 3-12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002509>.
- LeWitt, P. A., Hauser, R. A., Lu, M., et al. (2012). Randomized clinical trial of fipamezole for dyskinesia in Parkinson disease (FJORD study). *Neurology*, 79(2), 163-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825f0451>.

- LeWitt, P. A., Nelson, M. V., Berchou, R. C., et al. (1989). Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology*, 39(2), 45-53.
- Li, M., Demenescu, L. R., Colic, L., Metzger, C. D. (2016). Temporal dynamics of antidepressant ketamine effects on glutamine cycling follow regional fingerprints of AMPA and NMDA receptor densities. *Neuropsychopharmacology*, 42, 1201-1209. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.184>
- Li, L., Vlisides, P. E. (2016) Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci*. 29, 10-612. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00612>
- Liang, L., DeLong, M. R., Papa, S. M. (2008). Inversion of dopamine responses in striatal medium spiny neurons and involuntary movements. *J Neurosci*, 28, 7537-7547. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1176-08.2008>
- Lieberman, A., Olanow, C. W., Sethi, K., et al. (1998). A multi-center double blind placebo-controlled trial of ropinirole as an adjunct to L-dopa in the treatment of Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Neurology*, 51(4), 1057-62. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1057>
- Lindgren, H. S., Andersson, D. R., Lagerkvist, S., Nissbrandt, H., Cenci, M. A. (2010). L-DOPA-induced dopamine efflux in the striatum and the substantia nigra in a rat model of Parkinson's disease: temporal and quantitative relationship to the expression of dyskinesia. *J Neurochem*, 112, 1465-1476. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06556.x>
- Lindgren, H. S., Rylander, D., Ohlin, K. E., Lundblad, M., Cenci, M. A. (2007). The "motor complication syndrome" in rats with 6-OHDA lesions treated chronically with l-DOPA: relation to dose and route of administration. *Behav Brain Res*, 177, 150-159. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.09.019>
- Loeffler, D. A., Camp, D. M., Conant, S. B. (2006). Complement activation in the Parkinson's disease substantia nigra: An immunocytochemical study. *J Neuroinflammation*, 3, 29. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-29>
- Lorraine, V. K., Anthony, EL. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386, 896-912. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61393-3)
- Lundblad, M., Andersson, M., Winkler, C., Kirik, D., Wierup, N., Cenci, M. A. (2002). Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci*, 15, 120-132. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01843.x>
- Lundblad, M., Usiello, A., Carta, M., Hakansson, K., Fisone, G., Cenci, M. A. (2005). Pharmacological validation of a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. *Exp. Neurol*, 194, 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.02.002>

- Luquin, M. R., Scipioni, O., Vaamonde, J., Gershanik, O., Obeso, J. A. (1992). Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord*, 7, 117-124. <https://doi.org/10.1002/mds.870070204>
- Ma, S. Y., R  ytt  , M., Rinne, JO., Collan, Y., Rinne, U. K. (1997). Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. *J Neurol Sci*, 151(1), 83–7. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(97\)00100-7](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(97)00100-7)
- Mallet, N., Ballion, B., Le Moine, C., Gonon, F. (2006). Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *J Neurosci*, 26, 3875-3884. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4439-05.2006>
- Mallet, N., Micklem, B. R., Henny, P., Brown, M. T., Williams, C., Bolam, J. P., et al. (2012). Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron*, 74, 1075-1086. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.027>
- Mannich, C., Jacobsohn, W. (1910). Uber Oxyphenyl-alkylamine und Dioxyphenyl-alkylamine [Oxyphenyl alkylamine and dioxyphenyl alkylamine]. *Ber dtsch chem Ges*, 43, 189-197.
- Manson, A. J., Turner, K., Lees, A. J. (2002). Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord*, 17(6), 1235-41. <https://doi.org/10.1002/mds.10281>
- Manyam, B. V., Sanchez-Ramos, J. R. (1999). Traditional and complementary therapies in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 80, 565-574.
- Marconi, R., Lefebvre-Caparros, D., Bonnet, A. M., Vidailhet, M., Dubois, B., Agid, Y. (1994). Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord*, 9, 2-12. <https://doi.org/10.1002/mds.870090103>
- Maries, E., Dass, B., Collier, T. J., Kordower, J. H., Steece-Collier, K. (2003). The Role of Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: Insights from Animal Models. *Nat. Rev. Neurosci*, 4, 727-738. <https://doi.org/10.1038/nrn1199>
- Markham, C. H. (1971). The choreoathetoid movement disorder induced by levodopa. *Clin Pharmacol Ther*, 12, 340-343. <https://doi.org/10.1002/cpt1971122part2340>
- Marras, C., Lang, A. (2013). Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, 409–15. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303455>
- Marsden, C. D., Parkes, J. D. (1977). Success and problems of long-term levo-dopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet*, 1, 345-349. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91146-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91146-1)
- Marsden, C. D., Parkes, J. D. (1979). On-off effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*, 1, 292-296. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)91416-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)91416-1)

- Marti, M. J., James, C. J., Oo, T. F., Kelly, W. J., Burke, R. E. (1997). Early developmental destruction of terminals in the striatal target induces apoptosis in dopamine neurons of the substantia nigra. *J Neurosci*, 17, 2030-2039. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-06-02030.1997>
- Marti, M. J., Saura, J., Burke, R. E., Jackson-Lewis, V., Jiménez, A., Bonastre, M., Tolosa, E. (2002). Striatal 6-hydroxydopamine induces apoptosis of nigral neurons in the adult rat. *Brain Res*, 958, 185-191. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03694-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03694-6)
- Masters, C. L., Kril, J.J., Halliday, G.M., et al. (2011). Overview and recent advances in neuropathology. *Part 2: Neurodegeneration. Pathology*, 43, 93–102. <https://doi.org/10.1097/pat.0b013e3283426eee>
- Mastro, K. J., Bouchard, R. S., Holt, H. A. and Gittis, A. H. (2014). Transgenic mouse lines subdivide external segment of the globus pallidus (GPe) neurons and reveal distinct GPe output pathways. *J. Neurosci*, 34, 2087-2099. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4646-13.2014>
- Maurizi, C. P. (1987). Was a neurovirulent influenza virus the cause of amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia on Guam? *Med Hypotheses*, 23, 325–6. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(87\)90024-7](https://doi.org/10.1016/0306-9877(87)90024-7)
- McGeer, P. L., Itagaki, S., Boyes, B.E., McGeer, E. G. (1988). Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*, 38(8), 1285-91. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1285>
- McGeer, P. L., Zeldowicz, L. R. (1964). Administration of dihydroxyphenylalanine to parkinsonian patients. *Can. Med. Assoc. J*, 90, 463-466.
- McKinnon, C., Tabrizi, S. J. (2014). The Ubiquitin-Proteasome system in neurodegeneration. *Antioxidants Redox Signaling*, 21(17), 2302-21. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5802>
- McNaught, K. S. P., Jenner, P. (2001). Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 297(3), 191-4. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01701-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01701-8)
- Meco, G., Stirpe, P., Edito, F., et al. (2009). Aripiprazole in L-dopa-induced dyskinesias: a one-year open-label pilot study. *J Neural Transm*, 116(7), 881-4. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0231-z>
- Mellone, M., Gardoni, F. (2013). Modulation of NMDA receptor at the synapse: promising therapeutic interventions in disorders of the nervous system. *Eur. J. Pharmacol*, 719, 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.04.054>
- Mellone, M., Stanic, J., Hernandez, L. F., et al. (2015). NMDA receptor GluN2A/GluN2B subunit ratio as synaptic trait of levodopa-induced dyskinesias: from experimental models to patients. *Front Cell Neurosci*, 9, 245. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00245>

- Metz, G. A., Tse, A., Ballermann, M., Smith, L. K., Fouad, K. (2005). The unilateral 6-OHDA rat model of Parkinson's disease revisited: an electromyographic and behavioural analysis. *Eur. J. Neurosci*, 22, 735-744. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04238.x>
- Miller, O. H., Yang, L., Wang, C. C., Hargroder, E. A., Zhang, Y., Delpire, E., et al. (2014). GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *Elife*. 3:e03581. <https://doi.org/10.7554/elife.03581>
- Mion, G., & Villevieille, T. (2013). Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(6), 370–380. <https://doi.org/10.1111/cns.12099>
- Mittal, S., Bjørnevik, K., Im, D. S., et al. (2017). β 2-adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science*, 357, 891-8. <https://doi.org/10.1126/science.aaf3934>
- Miyazaki, I., Isooka, N., Imafuku, F., Sun, J., Kikuoka, R., Furukawa, C., Asanuma, M. (2020). Chronic Systemic Exposure to Low-Dose Rotenone Induced Central and Peripheral Neuropathology and Motor Deficits in Mice: Reproducible Animal Model of Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci*, 21, 3254. <https://doi.org/10.3390/ijms21093254>
- Mizuno, Y., Hasegawa, K., Kondo, T., et al. (2010). Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord*, 25(10), 1437-43. <https://doi.org/10.1002/mds.23107>
- Montoya, C. P., Campbell-Hope, L. J., Pemberton, K. D., Dunnett, S. B. (1991). The “staircase test”: a measure of independent forelimb reaching and grasping abilities in rats. *J Neurosci Methods*, 36, 219-228. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(91\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0165-0270(91)90048-5)
- Moon, H. E., Paek, S. H. (2015). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol*, 24(2), 103-16. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.2.103>
- Moreau, C., Delval, A., Tiffreau, V., et al. (2013). Memantine for axial signs in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(5), 552-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303182>
- Moresco, R. M., Volonte, M. A., Messa, C., et al. (2002). New perspectives on neurochemical effects of amantadine in the brain of parkinsonian patients: a PET-[(11)C]raclopride study. *J Neural Transm (Vienna)*, 109, 1265-74. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0694-7>
- Morgan, C. J., Curran, H. V., & Independent Scientific Committee on Drugs (2012). Ketamine use: a review. *Addiction (Abingdon, England)*, 107(1), 27–38. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x>

- Morissette, M., Dridi, M., Calon, F., Hadj Tahar, A., Meltzer, L. T., Bédard, P. J., & Di Paolo, T. (2006). Prevention of levodopa-induced dyskinesias by a selective NR1A/2B N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in parkinsonian monkeys: implication of preproenkephalin. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(1), 9–17. <https://doi.org/10.1002/mds.20654>
- Mouradian, M. M., Juncos, J. L., Fabrin, G., Chase, T. N. (1989). Motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 25, 633-634. <https://doi.org/10.1002/ana.410240304>
- Müller, T. (2015). Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*, 75, 157-174. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0343-0>
- Nadjar, A., Gerfen, C. R., Bezard, E. (2009). Priming for l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a feature inherent to the treatment or the disease? *Prog Neurobiol*, 87, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.013>
- Nagatsu, T., Levitt, M., Udenfriend S. (1964). Tyrosine hydroxylase: the initial step in norepinephrine biosynthesis. *J Biol Chem*, 239, 2910-1917.
- Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D.G., Saad, M, et al. (2014). Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet*, 46(9), 989-93. <https://doi.org/10.1038/ng.3043>
- Nambu, A., Mori, S., Stuart, D. G., Wiesendanger, M. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Progress in Brain Research*. Elsevier. 461-466. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(03\)43043-4](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(03)43043-4)
- Nash, J. E., Ravenscroft, P., McGuire, S., Crossman, A. R., Menniti, F. S., and Brotchie, J. M. (2004). The NR2B-selective NMDA receptor antagonist CP-101,606 exacerbates L-DOPA-induced dyskinesia and provides mild potentiation of anti-parkinsonian effects of L-DOPA in the MPTP-lesioned marmoset model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 188, 471-479. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.05.004>
- Nichols, A. J., Wilson, A. C. and Hiley, C. R. (1985). Effects of chemical sympathectomy with 6-hydroxydopamine on cardiac output and its distribution in the rat. *Eur. J. Pharmacol*, 109, 263-268. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90428-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90428-5)
- Nicolás, M. J., López-Azcárate, J., Valencia, M., Alegre, M., Pérez-Alcázar, M., Iriarte, J., Artieda, J. (2011). Ketamine-induced oscillations in the motor circuit of the rat basal ganglia. *PLoS One*, 6(7), e21814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021814>
- Nicklas, W. J., Vyas, I., Heikkila, R. E. (1985). Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci*, 36(26), 2503-8. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(85\)90146-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(85)90146-8)

- Niesters, M., Martini, C., Dahan, A. (2014). Ketamine for chronic pain: Risks and benefits. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 357-367. <https://doi.org/10.1111/bcp.12094>
- Nijholt, D. A. T., De Kimpe, L., Elfrink, H. L., Hoozemans, J. J. M., Scheper, W. (2011). Removing protein aggregates: the role of proteolysis in neurodegeneration. *Curr. Med. Chem.*, 18, 2459-2476. <https://doi.org/10.2174/092986711795843236>
- Nishikawa, K., Li, H., Kawamura, R., Osaka, H., Wang, Y. L., Hara, Y., et al. (2003). Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochem Biophys Res Commun*, 304(1), 176-83. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)00555-2](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)00555-2)
- Noppers, I. M., Niesters, M., Aarts, L. P. H. J., Bauer, M. C. R., Drewes, A. M., Dahan, A., & Sarton, E. Y. (2011). Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain*, 152(9), 2173–2178. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.026>
- Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., et al. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 72, 893-901. <https://doi.org/10.1002/ana.23687>
- Nutt, J. G. (1990). Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations. *Neurology*, 40, 340-345. <https://doi.org/10.1212/wnl.40.2.340>
- Nutt JG. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord*, 23, 580-584. <https://doi.org/10.1002/mds.26082>
- Nyholm, D., Nilsson Remahl, A. I., Dizdar, N., et al. (2005). Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 216-23. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000149637.70961.4c>
- Obeso, J. A., Grandas, F., Vaamonde, J., Luquin, M. R., Artieda, J., Lera, G. et al. (1989). Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 39, 337-345. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70293-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70293-x)
- Obeso, J, A., Rodríguez-Oroz, M. C., Rodríguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., et al. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 23, 8-19. [https://doi.org/10.1016/s1471-1931\(00\)00028-8](https://doi.org/10.1016/s1471-1931(00)00028-8)
- Oertel, W. H., and Mugnaini, E. (1984). Immunocytochemical studies of GABAergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neuronal systems. *Neurosci. Lett*, 47, 233-238. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90519-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90519-6)
- Olanow, C. W., Fahn, S., Muentner, M., et al. (1994). A multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 9(1), 40-7. [10.1002/mds.870090107](https://doi.org/10.1002/mds.870090107).

- Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., et al. (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*, 13(2), 141-9. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70293-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70293-x)
- Olsson, M., Nikkhah, G., Bentlage, C., Bjrkklund, A. (1995). Forelimb akinesia in the rat Parkinson model: differential effects of dopamine agonists and nigral transplants as assessed by a new stepping test. *J Neurosci*, 15, 3863-3875. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-05-03863.1995>
- Ory-Magne, F., Corvol, J. C., Azulay, J. P., et al. (2014). Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*, 82(4), 300-7. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000050>
- Oster, K. A., Sorkin, S. Z. (1942). The effects of intravenous injection of L-dopa upon blood pressure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, 51, 67-71. <https://doi.org/10.3181/00379727-51-13831>
- Pahwa, R., Tanner, C. M., Hauser, R. A, et al. (2017). ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease (ease lid study): a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 74, 941949. <https://doi.org/10.3233/jpd-171134>
- Paillé, V., Henry, V., Lescaudron, L., Brachet, P., Damier, P. (2007). Rat model of Parkinson's disease with bilateral motor abnormalities, reversible with levodopa, and dyskinesias. *Mov Disord*, 22, 533-539. <https://doi.org/10.1002/mds.21308>
- Palacios, N., Gao, X., McCullough, M. L., et al. (2012). Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*, 27, 1276-82. <https://doi.org/10.1002/mds.25076>
- Palmeri, R., Lo Buono, V., Corallo, F., Foti, M., Di Lorenzo, G., Bramanti, P. et al. (2017). Nonmotor symptoms in Parkinson disease: a descriptive review on social cognition ability. *J Ger Psych Neurol*, 30, 109-121. <https://doi.org/10.1177/0891988716687872>
- Papa, S. M., Engber, T. M., Kask, A. M., Chase, T. N. (1994). Motor fluctuations in levodopa treated parkinsonian rats: relation to lesion extent and treatment duration. *Brain Res*, 662, 69-74. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90796-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90796-x)
- Paquette, M. A., Anderson, A. M., Lewis, J. R., Meshul, C. K., Johnson, S. W., & Paul Berger, S. (2010). MK-801 inhibits L-DOPA-induced abnormal involuntary movements only at doses that worsen parkinsonism. *Neuropharmacology*, 58(7), 1002–1008. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.01.003>
- Parent, M., Parent, A. (2002). Axon collateralization in primate basal ganglia and related thalamic nuclei. *Thalamus & Related Systems*, 2, 71-86. [https://doi.org/10.1016/S1472-9288\(02\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S1472-9288(02)00035-3)

- Parkinson Study Group. (2001). Evaluation of dyskinesias in a pilot, randomized, placebo-controlled trial of remacemide in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol*, 58, 1660-1668. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1660>
- Parkkinen, L., Pirttilä, T., Alafuzoff, I. (2008). Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta neuropathologica*, 115, 399-407. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0346-6>
- Pavese, N., Rivero-Bosch, M., Lewis, S. J., Whone, A. L., Brooks, D. J. (2011). Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: A longitudinal 18F-dopa PET study. *Neuroimage*, 56(3), 1463-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.012>
- Pavon, N., Martin, A. B., Mendiadua, A., Moratalla, R. (2006). ERK phosphorylation and FosB expression are associated with L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. *Biol Psychiatry*, 59(1), 64-74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.044>
- Páleníček, T., Fujáková, M., Brunovský, M., Balíková, M., Horáček, J., Gorman, I., Tylš, F., Tišlerová, B., Soš, P., Bubeníková-Valešová, V., Höschl, C., & Krajča, V. (2011). Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiology*, 63(4), 202–218. <https://doi.org/10.1159/000321803>
- Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(6), 383–400. <https://doi.org/10.1038/nrn3504>
- Peelaerts, W., Bousset, L., Van der Perren, A., et al. (2015). α -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature*, 522(7556), 340-344. <https://doi.org/10.1038/nature14547>
- Peeters, M., Page, G., Maloteaux, J. M., Hermans, E. (2002). Hypersensitivity of dopamine transmission in the rat striatum after treatment with the NMDA receptor antagonist amantadine. *Brain Res*, 949, 32-41. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02961-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02961-x)
- Peltoniemi, M. A., Hagelberg, N. M., Olkkola, K. T., Saari, T. I. (2016). Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet*, 55(9), 1059-77. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>
- Perese, D. A., Ulman, J., Viola, J., Ewing, S. E., Bankiewicz, K. S. (1989). A 6-hydroxydopamine-induced selective parkinsonian rat model. *Brain Res*, 494, 285-293. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90597-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90597-0)
- Picconi, B., Centonze, D., Hakansson, K., et al. (2003). Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci*, 6(5), 501-6. <https://doi.org/10.1038/nn1040>
- Pinter, M. M., Pogarell, O., Oertel, W. H. (1999). Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's

- disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66(4), 436-41. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.4.436>
- Piva, A., Caffino, L., Mottarlini, F., Pintori, N., Castillo Díaz, F., Fumagalli, F., & Chiamulera, C. (2021). Metaplastic Effects of Ketamine and MK-801 on Glutamate Receptors Expression in Rat Medial Prefrontal Cortex and Hippocampus”, *Molecular neurobiology*, 58(7), 3443-3456. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02352-7>
- Politis, M., Sauerbier, A., Loane, C., Pavese, N., Martin, A., Corcoran, B. et al. (2017). Sustained striatal dopamine levels following intestinal levodopa infusions in Parkinson’s disease patients. *Mov Disord*, 32, 235-240. <https://doi.org/10.1002/mds.26848>
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., et al. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson’s disease. *Science*, 276, 2045–47. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- Poewe, W. H., Lees, A. J., Stern, G. M. (1988). Dystonia in Parkinson’s disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol*, 23, 73-78. <https://doi.org/10.1002/ana.410230112>
- Pourcher, E., Fernandez, H. H., Stacy, M., et al. (2012). Istradefylline for Parkinson’s disease patients experiencing motor fluctuations: results of the KW-6002-US-018 study. *Parkinsonism Relat Disord*, 18(2), 178-84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.09.023>
- Przedborski, S., Jackson-Lewis, V., Naini, A. B., Jakowec, M., Petzinger, G., Miller, R., Akram, M. (2001) The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a technical review of its utility and safety. *J Neurochem*, 76, 1265-1274. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00183.x>
- Przedborski, S., Levivier, M., Jiang, H., et al. (1995). Dose-dependent lesions of the dopaminergic nigrostriatal pathway induced by intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience*, 67, 631-647. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00066-r](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00066-r)
- Przuntek, H., Conrad, B., Dichgans, J., Kraus, P., Krauseneck, P., Pergande, G., ... Vogel, H. (1999). SELEDO: A 5-year long-term trial on the effect of selegiline in early parkinsonian patients treated with levodopa. *European Journal of Neurology*, 6, 141-150. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1999.tb00007.x>
- Purdon Martin, J. (1927). Hemichorea resulting from a location lesion of the brain (the syndrome of the body of Luys). *Brain*, 50, 637–651. <https://doi.org/10.1093/brain/50.3-4.637>
- Pycock, C. J. (1980). Turning behaviour in animals. *Neuroscience*, 5, 461–514. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(80\)90048-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(80)90048-2)

- Rao, G., Fisch, L., Srinivasan, S., D'Amico, F., Okada, T., Eaton, C., & Robbins, C. (2003). Does this patient have Parkinson disease? *JAMA*, 289, 347-353. <https://doi.org/10.1001/jama.289.3.347>
- Raper, H. S. (1926). The tyrosinase-tyrosine reaction: production of l-3,4-dihydroxyphenylalanine from tyrosine. *Biochem J*, 20, 735-742. <https://doi.org/10.1042/bj0200735>
- Rascol, O., Arnulf, I., Peyro-Saint Paul, H., et al. (2001). Idazoxan, an alpha-2 antagonist, and L-DOPA-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 16(4), 708-713. <https://doi.org/10.1002/mds.1143>
- Rascol, O., Bronzova, J., Hauser, R. A., et al. (2012). Pardoprunox as adjunct therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(4), 370-376. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.12.006>
- Rascol, O., Brooks, D. J., Korczyn, A. D., De Deyn, P. P., Clarke, C. E., & Lang, A. E. (2000). A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*, 342, 1484-1491. <https://doi.org/10.1056/nejm200005183422004>
- Rascol, O., Fox, S., Gasparini, F., et al. (2014). Use of metabotropic glutamate 5-receptor antagonists for treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(9), 947-956. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.003>
- Rascol, O., Goetz, C., Koller, W., et al. (2002). Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence-based assessment. *The Lancet*, 359(9317), 1589-1598. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08520-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08520-3)
- Rascol, O., Perez-Lloret, S., Ferreira, J. J. (2015). New treatments for levodopa-induced motor complications. *Movement Disorders*, 30, 1451-1460. <https://doi.org/10.1002/mds.26362>
- Reiner, A., Medina, L., Veenman, C. L. (1998). Structural and functional evolution of the basal ganglia in vertebrates. *Brain Research Brain Research Reviews*, 28, 235-285. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(98\)00016-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(98)00016-2)
- Robelet, S., Melon, C., Guillet, B., Salin, P., & Kerkerian-Le Goff, L. (2004). Chronic L-DOPA treatment increases extracellular glutamate levels and GLT1 expression in the basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease, *The European journal of neuroscience*, 20(5), 1255-1266. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03591.x>
- Rogawski M. A. (2008). Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. *Archives of neurology*, 65(6), 709-714. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.6.709>
- Rubin, J. E., McIntyre, C. C., Turner, R. S., Wichmann, T. (2012). Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects.

European Journal of Neuroscience, 36(2), 2213-2228. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08108.x>

- Rudow, G., O'Brien, R., Savonenko, A. V., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., Pletnikova, O., ... et al. (2008). Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 115(4), 461. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0352-8>
- Rylander, D., Iderberg, H., Li, Q., et al. (2010). A mGluR5 antagonist under clinical development improves L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats and monkeys. *Neurobiology of Disease*, 39(3), 352-361. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.05.001>
- Rylander, D., Recchia, A., Mela, F., Dekundy, A., Danysz, W., & Cenci, M. A. (2009). Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 330, 227-235. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.150425>
- Sachs, C., & Jonsson, G. (1975). Effects of 6-hydroxydopamine on central noradrenaline neurons during ontogeny. *Brain Research*, 99(2), 277-291. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90029-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90029-3)
- Saiki, M., Baker, A., Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Goodman, R. S., Taylor, C. J., ... et al. (2010). Association of the human leucocyte antigen region with susceptibility to Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(8), 890-891. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.162883>
- Saito, Y., Kawashima, A., Ruberu, N. N., et al. (2003). Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 62, 644-654. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.6.644>
- Sano, H., Chiken, S., Hikida, T., Kobayashi, K., & Nambu, A. (2013). Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *Journal of Neuroscience*, 33, 7583-7594. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4932-12.2013>
- Sano, I. (1960). Biochemistry of the extrapyramidal system. *Shinkei Kenkyu No Shinnpo (Adv Neurol Sci)*, 5, 42-48. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(99\)00046-2](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(99)00046-2)
- Sano, I., Gamo, T., Kakimoto, Y., Taniguchi, K., Takesada, M., & Nishinuma, K. (1959). Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochimica et Biophysica Acta*, 32, 586-587. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(59\)90652-3](https://doi.org/10.1016/0006-3002(59)90652-3)
- Santini, E., Alcacer, C., Cacciatore, S., et al. (2009). L-DOPA activates ERK signaling and phosphorylates histone H3 in the striatonigral medium spiny neurons of hemiparkinsonian mice. *Journal of Neurochemistry*, 108(3), 621-633. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05831.x>

- Sanz-Clemente, A., Nicoll, R. A., & Roche, K. W. (2013). Diversity in NMDA receptor composition: many regulators, many consequences. *The Neuroscientist*, 19, 62-75. <https://doi.org/10.1177/1073858411435129>
- Sarre, S., Yuan, H., Jonkers, N., Van Hemelrijck, A., Ebinger, G., & Michotte, Y. (2004). In vivo characterization of somatodendritic dopamine release in the substantia nigra of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Journal of Neurochemistry*, 90, 29-39. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02471.x>
- Sato, F., Lavallée, P., Lévesque, M., & Parent, A. (2000). Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. *Journal of Comparative Neurology*, 417, 17-31. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000131\)417:1%3C17::AID-CNE2%3E3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000131)417:1%3C17::AID-CNE2%3E3.0.CO;2-I)
- Sauer, H., & Oertel, W. H. (1994). Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: A combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience*, 59, 401-415. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90605-X](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90605-X)
- Sawada, H., Oeda, T., Kuno, S., Nomoto, M., Yamamoto, K., Yamamoto, M., ... et al. (2010). Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 5(12), e15298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015298>
- Selikhova, M., Williams, D. R., Kempster, P. A., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2009). A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*, 132, 2947–2957. <https://doi.org/10.1093/brain/awp234>
- Schallert, T., Fleming, S. M., Leasure, J. L., Tillerson, J. L., & Bland, S. T. (2000). CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology*, 39(5), 777–787. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(00\)00005-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(00)00005-8)
- Schapira, A. H. (2011). Monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: a review of symptomatic and potential disease-modifying effects. *CNS Drugs*, 25(12), 1061-1071. <https://doi.org/10.2165/11596310-000000000-00000>
- Schapira, A. H., Cooper, J. M., Dexter, D., Clark, J. B., Jenner, P., & Marsden, C. D. (1990). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 54(3), 823-827. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00983-3>
- Schapira, A. H., Fox, S. H., Hauser, R. A., Jankovic, J., Jost, W. H., Kenney, C., ... Anand, R. (2017). Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 74(2), 216-224. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4467>
- Schrag, A., & Quinn, N. (2000). Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*, 123, 2297-2305. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2297>

- Shepherd, D. M., & West, G. B. (1953). Hydroxytyramine and the adrenal medulla. *Journal of Physiology*, 120, 15-19. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1953.sp004868>
- Schulz-Schaeffer, W. J. (2010). The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathologica*, 120, 131–143. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0711-0>
- Schümann, H. J. (1956). [Determination of hydroxytyramine (dopamine) in sympathetic nerves and ganglia]. *Naunyn Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 227, 566-573.
- Schüttler, J., Stanski, D. R., White, P. F., Trevor, A. J., Horai, Y., Verotta, D., & Sheiner, L. B. (1987). Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 15(3), 241–253. <https://doi.org/10.1007/BF01066320>
- Schwab, R. S., England, A. C. Jr., Poskanzer, D. C., & Young, R. R. (1969). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*, 208, 1168-1170. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00249-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00249-0)
- Shaw, K. N., McMillan, A., Armstrong, M. D. (1957). The metabolism of 3,4-dihydroxyphenylalanine. *J Biol Chem*, 226, 255-266. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)64827-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)64827-6)
- Sherman, S. J., Estevez, M., Magill, A. B., Falk, T. (2016). Case reports showing a long-term effect of subanesthetic ketamine infusion in reducing L-DOPA-induced dyskinesias. *Case Reports in Neurology*, 8, 53-58. <https://doi.org/10.1159/000444278>
- Shimoji, M., Zhang, L., Mandir, A. S., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2005). Absence of Inclusion Body Formation in the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Molecular Brain Research*, 134, 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.01.012>
- Shoulson, I., Glaubiger, G. A., & Chase, T. N. (1975). On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology*, 25(12), 1144–1148. <https://doi.org/10.1212/wnl.25.12.1144>
- Sian-Hülsmann, J., Mandel, S., Youdim, M. B., & Riederer, P. (2011). The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 118(6), 939–957. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07132.x>
- Sieradzan, K. A., Fox, S. H., Hill, M., Dick, J. P., Crossman, A. R., & Brotchie, J. M. (2001). Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*, 57(11), 2108–2111. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.11.2108>

- Simola, N., Morelli, M., & Carta, A. R. (2007). The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research*, 11(3-4), 151–167. <https://doi.org/10.1007/BF03033565>
- Smith, Y., Parent, A., Seguela, P., & Descarries, L. (1987). Distribution of GABA-immunoreactive neurons in the basal ganglia of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *The Journal of comparative neurology*, 259(1), 50–64. <https://doi.org/10.1002/cne.902590105>
- Sinner, B., & Graf, B. M. (2008). Ketamine. *Handbook of experimental pharmacology*, (182), 313–333. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_15
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388(6645), 839–840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Stanic, J., Mellone, M., Napolitano, F., Racca, C., Zianni, E., Minocci, D., Ghiglieri, V., Thiolat, M. L., Li, Q., Longhi, A., De Rosa, A., Picconi, B., Bezard, E., Calabresi, P., Di Luca, M., Usiello, A., & Gardoni, F. (2017). Rabphilin 3A: A novel target for the treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Neurobiology of disease*, 108, 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.08.001>
- Starr, P. A., Rau, G. M., Davis, V., Marks, W. J., Jr, Ostrem, J. L., Simmons, D., Lindsey, N., & Turner, R. S. (2005). Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *Journal of neurophysiology*, 93(6), 3165–3176. <https://doi.org/10.1152/jn.00971.2004>
- Stern G. (1989). Did parkinsonism occur before 1817?. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Suppl(Suppl), 11–12. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.suppl.11>
- Stoker, T. B., Torsney, K. M., & Barker, R. A. (2018). Emerging Treatment Approaches for Parkinson's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 693. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00693>
- Su, X., Maguire-Zeiss, K. A., Giuliano, R., Prifti, L., Venkatesh, K., & Federoff, H. J. (2008). Synuclein activates microglia in a model of Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 29(11), 1690–1701. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.006>
- Sulzer, D., & Surmeier, D. J. (2013). Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 28(1), 41–50. <https://doi.org/10.1002/mds.25095>
- Sunn, N., Harris, P. J., & Bell, C. (1990). Effects on renal sympathetic axons in dog of acute 6-hydroxydopamine treatment in combination with selective neuronal uptake inhibitors. *British journal of pharmacology*, 99(4), 655–660. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb12985.x>

- Surmeier, D. J., Carrillo-Reid, L., & Bargas, J. (2011). Dopaminergic modulation of striatal neurons, circuits, and assemblies. *Neuroscience*, 198, 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.051>
- Surmeier, D. J., Obeso, J. A., & Halliday, G. M. (2017). Parkinson's Disease Is Not Simply a Prion Disorder. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(41), 9799–9807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1787-16.2017>
- Surmeier, D. J., Plotkin, J., & Shen, W. (2009). Dopamine and synaptic plasticity in dorsal striatal circuits controlling action selection. *Current opinion in neurobiology*, 19(6), 621–628. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.10.003>
- Surmeier, D. J., & Schumacker, P. T. (2012). Calcium, bioenergetics, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 288, 10736–41. <https://doi.org/10.1074/jbc.r112.410530>
- Stephens, B., Mueller, A. J., Shering, A. F., Hood, S. H., Taggart, P., Arbuthnott, G. W., Bell, J. E., Kilford, L., Kingsbury, A. E., Daniel, S. E., & Ingham, C. A. (2005). Evidence of a breakdown of corticostriatal connections in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 132(3), 741–754. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.007>
- Stocchi, F., Rascol, O., Destee, A., Hattori, N., Hauser, R. A., Lang, A. E., Poewe, W., Stacy, M., Tolosa, E., Gao, H., Nagel, J., Merschhemke, M., Graf, A., Kenney, C., & Trenkwalder, C. (2013). AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 28(13), 1838–1846. <https://doi.org/10.1002/mds.25561>
- Storch, A., Schneider, C. B., Wolz, M., Stürwald, Y., Nebe, A., Odin, P., Mahler, A., Fuchs, G., Jost, W. H., Chaudhuri, K. R., Koch, R., Reichmann, H., & Ebersbach, G. (2013). Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*, 80(9), 800–809. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318285c0ed>
- Stowe, R. L., Ives, N. J., Clarke, C., van Hilten, J., Ferreira, J., Hawker, R. J., Shah, L., Wheatley, K., & Gray, R. (2008). Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD006564. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006564.pub2>
- Svensson, E., Horvath-Puho, E., Thomsen, R. W., et al. (2015). Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 78, 522–9. <https://doi.org/10.1002/ana.24448>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139(1), 318–24. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104821>
- Tamté, M., Brys, I., Richter, U., Ivica, N., Halje, P., & Petersson, P. (2016). Systems-level neurophysiological state characteristics for drug evaluation in an animal model of

- levodopa-induced dyskinesia. *Journal of neurophysiology*, 115(3), 1713–1729. <https://doi.org/10.1152/jn.00868.2015>
- Tang, X. H., Zhang, G. F., Xu, N. (2020). Extrasynaptic CaMKII α is involved in the antidepressant effects of ketamine by downregulating GluN2B receptors in an LPS-induced depression model, *Neuroinflammation*, 17, 181 <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01843-z>
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., et al. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866-72. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>
- Tepper, J. M., & Bolam, J. P. (2004). Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 685-692. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.10.003>
- Thengannat, M. A., & Jankovic, J. (2014). Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurology*, 71, 499-504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>
- Thiele, S. L., Chen, B., Lo, C., et al. (2014). Selective loss of bi-directional synaptic plasticity in the direct and indirect striatal output pathways accompanies generation of parkinsonism and L-DOPA induced dyskinesia in mouse models. *Neurobiology of Disease*, 71, 334-44. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.08.006>
- Thomas, A., Iacono, D., Luciano, A. L., Armellino, K., Di Iorio, A., & Onofrj, M. (2004). Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(1), 141–143.
- Tolosa, E., & Compta, Y. (2006). Dystonia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 253(7), 7-13. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7003-6>
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J., & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews*, 62(3), 405–496. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>
- Traynor K. (2019). Esketamine nasal spray approved for treatment-resistant depression. *American journal of health-system pharmacy: AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 76(9), 573. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz065>
- Treseder, S. A., Jackson, M., & Jenner, P. (2000). The effects of central aromatic amino acid DOPA decarboxylase inhibition on the motor actions of L-DOPA and dopamine agonists in MPTP-treated primates. *British Journal of Pharmacology*, 129, 1355-1364. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703189>
- Tritsch, N. X., & Sabatini, B. L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron*, 76, 33-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.023>

- Trinh, J., & Farrer, M. (2013). Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 9, 445-54. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.132>
- Trugman, J. M., James, C. L., & Wooten, G. F. (1991). D1/D2 dopamine receptor stimulation by L-dopa. A [14C]-2-deoxyglucose autoradiographic study. *Brain*, 114(3), 1429-1440. <https://doi.org/10.1093/brain/114.3.1429>
- Ullrich, C., Mlekusch, R., Kuschig, A., Marksteiner, J., & Humpel, C. (2010). Ubiquitin enzymes, ubiquitin and proteasome activity in blood mononuclear cells of MCI, Alzheimer and Parkinson patients. *Current Alzheimer Research*, 7(6), 549-55. <https://doi.org/10.2174/156720510792231766>
- Um, J. W., Im, E., Lee, H. J., et al. (2010). Parkin directly modulates 26S proteasome activity. *Journal of Neuroscience*, 30(35), 11805-14. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2862-09.2010>
- Ungerstedt, U., & Arbuthnott, G. (1970). Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Research*, 24, 485-493. [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(01\)00359-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(01)00359-4)
- Ungerstedt, U., Ljungberg, T., & Steg, G. (1974). Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. *Advances in Neurology*, 5, 421-426.
- Villalba, R. M., Lee, H., & Smith, Y. (2009). Dopaminergic denervation and spine loss in the striatum of MPTP-treated monkeys. *Experimental Neurology*, 215, 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.09.025>
- Villalba, R. M., & Smith, Y. (2011). Differential structural plasticity of corticostriatal and thalamostriatal axo-spinous synapses in MPTP-treated Parkinsonian monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 519, 989-1005. <https://doi.org/10.1002/cne.22563>
- Villanueva, M. M., P. Soares-da-Silva, & W. Osswald. (1994). Effect of sympathetic denervation on the relaxing responses of rabbit arterial smooth muscle. *Journal of Autonomic Pharmacology*, 14, 275-281. <https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.1994.tb00608.x>
- Vingerhoets, F. J., Snow, B. J., Tetud, J. W., Langston, J. W., Schulzer, M., Calne, D. B. (1994) Positron emission tomographic evidence for progression of human MPTP-induced dopaminergic lesions. *Ann Neurol*, 36, 765-770. <https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.1994.tb00608.x>
- Wessell, R. H., Ahmed, S. M., Menniti, F. S., Dunbar, G. L., Chase, T. N., & Oh, J. D. (2004). NR2B selective NMDA receptor antagonist CP-101,606 prevents levodopa-induced motor response alterations in hemi-parkinsonian rats. *Neuropharmacology*, 47, 184-194. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.03.011>

- White, P. F., Schüttler, J., Shafer, A., Stanski, D. R., Horai, Y., & Trevor, A. J. (1985). Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *British journal of anaesthesia*, 57(2), 197–203. <https://doi.org/10.1093/bja/57.2.197>
- Wichmann, T., Bergman, H., Starr, P. A., Subramanian, T., Watts, R. L., & DeLong, M. R. (1999). Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Experimental Brain Research*, 125, 397-409. <https://doi.org/10.1007/s002210050696>
- Williams-Gray, C. H., Wijeyekoon, R., Yarnall, A. J., et al. (2016). Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Movement Disorders*, 31(7), 995-1003. <https://doi.org/10.1002%2Fmds.26563>
- Wilson, S. A. K. (1925). Disorders of motility and tone. *The Lancet Neurology*, 1, 1-103.
- Winkler, C., Kirik, D., Bjorklund, A., & Cenci, M. A. (2002). L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiology of Disease*, 10(2), 165-186. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2002.0499>
- Winner, B., Jappelli, R., Maji, S. K., et al. (2011). In vivo demonstration that α -synuclein oligomers are toxic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(10), 4194-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100976108>
- Wolf, E., Seppi, K., Katzenschlager, R., et al. (2010). Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(10), 1357-63. <https://doi.org/10.1002/mds.23034>
- Wood, M., Dubois, V., Scheller, D., & Gillard, M. (2015). Rotigotine is a potent agonist at dopamine D1 receptors as well as at dopamine D2 and D3 receptors. *British Journal of Pharmacology*, 172(4), 1124-35. <https://doi.org/10.1111%2Fbph.12988>
- Xia, Q., Liao, L., Cheng, D., Duong, D. M., Gearing, M., Lah, J. J., et al. (2008). Proteomic identification of novel proteins associated with Lewy bodies. *Frontiers in Bioscience*, 13, 3850–6. <https://doi.org/10.2741/2973>
- Xilouri, M., Brekk, O. R., & Stefanis, L. (2013). Alpha-synuclein and protein degradation systems: A reciprocal relationship. *Molecular Neurobiology*, 47(2), 537-51. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8341-2>
- Vandeputte, C., Taymans, J. M., Casteels, C., Coun, F., Ni, Y., Van Laere, K., & Baekelandt, V. (2010). Automated quantitative gait analysis in animal models of movement disorders. *BMC Neuroscience*, 11, 92. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-92>
- Veilleux-Lemieux, D., Castel, A., Carrier, D., Beaudry, F., & Vachon, P. (2013). Pharmacokinetics of ketamine and xylazine in young and old Sprague-Dawley rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 52, 567-570.

- Von Euler, U. S., & Hellner, S. (1951). Excretion of noradrenaline, adrenaline, and hydroxytyramine in urine. *Acta Physiologica Scandinavica*, 22, 160-167. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1951.tb00765.x>
- Von Voigtlander, P. F., & Moore, K. E. (1971). Dopamine: release from the brain in vivo by amantadine. *Science*, 174, 408-410. <https://doi.org/10.1126/science.174.4007.408>
- Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Shear, M. J., Barrett, R. E., & Hoehn, M. M. (1969). Treatment of parkinsonism with levodopa. *Archives of Neurology*, 21(4), 343-354. <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480160015001>
- Ye, T., Bartlett, M. J., Schmit, M. B., Sherman, S. J., Falk, T., & Cowen, S. L. (2018). Ten-hour exposure to low-dose ketamine enhances corticostriatal cross-frequency coupling and hippocampal broad-band gamma oscillations. *Frontiers in Neural Circuits*, 12, 61. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00061>
- Ye, T., Bartlett, M. J., Sherman, S. J., Falk, T., & Cowen, S. L. (2021). Spectral signatures of L-DOPA-induced dyskinesia depend on L-DOPA dose and are suppressed by ketamine. *Experimental Neurology*, 340, 113670. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113670>
- Yeh, K. C., August, T. F., Bush, D. F., et al. (1989). Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology*, 39(11), 25-38.
- Yoon, M. C., Shin, M. S., Kim, T. S., Kim, B. K., Ko, I. G., Sung, Y. H., et al. (2007). Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neuroscience Letters*, 423, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.031>
- Yoshida, M., Rabin, A., & Anderson, M. E. (1972). Monosynaptic inhibition of pallidal neurons by axon collaterals of caudatonigral fibers. *Experimental Brain Research*, 15, 333-347. <https://doi.org/10.1007/bf00234122>
- Zaja-Milatovic, S., Milatovic, D., Schantz, A. M., Zhang, J., Montine, K. S., & Samii, A. (2005). Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease. *Neurology*, 64, 545-547. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000150591.33787.a4>
- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., et al. (2018). Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70, 621-60. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
- Zeng, X. S., Geng, W. S., & Jia, J. J. (2018). Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson Disease: Pathogenic Mechanism and Assessment. *ASN Neuro*, 10, 1759091418777438. <https://doi.org/10.1177/1759091418777438>
- Zesiewicz, T. A., Sullivan, K. L., Maldonado, J. L., et al. (2005). Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of levodopa-induced dyskinesias in

Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(9), 1205-9.
<https://doi.org/10.1002/mds.20563>

Zheng, C., Xu, Y., Chen, G., Tan, Y., Zeng, W., Wang, J., Cheng, C., Yang, X., Nie, S., Zhang, Z., & Cao, X. (2020). Distinct anti-dyskinetic effects of amantadine and group II metabotropic glutamate receptor agonist LY354740 in a rodent model: An electrophysiological perspective. *Neurobiology of Disease*, 139, 104807.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104807>

Zibetti, M., Merola, A., Artusi, C. A., et al. (2014). Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *European Journal of Neurology*, 21(2), 312-18. <https://doi.org/10.1111/ene.12309>

Kitap Bölümü

Ahlskog, J. E. (2015). *The New Parkinson's Disease Treatment Book: Partnering with Your Doctor to Get the Most from Your Medications*. Oxford University Press.

Aubrey, J. (1898). *Brief Lives: Chiefly of Contemporaries, Set Down by John Aubrey, Between the Years 1669 & 1696*. Vol. 1. At the Clarendon Press.

Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 8452-8456.

Charcot, J. M. (1881). Lecture VII: On slow compression of the spinal cord. In: *Lectures on the diseases of the nervous system*. London: New Sydenham Society.

Dunnett, S. B. (2005). Motor functions of the nigrostriatal dopamine system: Studies of lesions and behaviour. In: S. B. Dunnett, M. Bentivoglio, A. Björklund, & T. Hökfelt (Eds.), *Handbook of chemical neuroanatomy*. Vol. 21 (pp. 235–299). Amsterdam: Elsevier. Dopamine.

Fahn, S., Jankovic, J. (2007). *Principles and Practice of Movement Disorders*. Elsevier.

Hornykiewicz, O. (1970). How does L-dopa work? In: Barbeau A, McDowell FH, 393-399.

Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W. L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In T. B. Stoker (Eds.) et. al., *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications.

Lanciego, J. L., Luquin, N., Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(12), a009621.

Parkinson J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely & Jones, London.

Paxinos, G. and Watson, C. (1998) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego.

