



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

**TIKINIRCASINA YEME SIÇAN MODELİNDE PRELİMBİK
MEDİAL PREFRONTAL KORTEKS DERİN BEYİN
STİMULASYONUNUN TIKINIRCASINA YEME MİKTARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Can SARICA

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof.Dr. İbrahim ZİYAL**

İSTANBUL, 2017



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

**TIKINIRCASINA YEME SIÇAN MODELİNDE PRELİMBİK
MEDİAL PREFRONTAL KORTEKS DERİN BEYİN
STİMULASYONUNUN TIKINIRCASINA YEME MİKTARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Can SARICA

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof.Dr. İbrahim ZİYAL**

JÜRİ ÜYELERİ:

.....
.....
.....

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

Yoğun bir çalışma temposu içinde geçen beş yıllık uzmanlık eğitimi sürecimin sonlarına yaklaştığım bu dönemde, tezimi yapabilmemde bana her türlü imkanı sağlayan ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimimde büyük katkısı olan, gerçek bir eğitmen olan hocam Dr. İbrahim Ziyal'e;

Bana bu kutsal mesleği öğretten, zorluklar karşısında güçlü durmamı sağlayan, takılıp düşeceğimi hissettiklerinde bir "baba" gibi yardımına koşan ve bana olan desteklerini her daim hissettiğim Dr. Yaşar Bayri ve Dr. Adnan Dağçınar'a;

Tezimi yapabilmemde çok büyük katkıları olan Dr. Filiz Onat, Dr. Ümit Şehirli, Dr. Hüsnüye Hacıoğlu Bay ve Dr. Mazhar Özkan'a;

Hocalarım Dr. Erkan Kaptanoğlu, Dr. Fatih Bayraklı ve Dr. Ferhat Harman'a;

Bana özellikle cerrahi eğitimimde büyük katkıları olan abilerim Dr. Mustafa Sakar ve Dr. Yahya Güvenç'e;

Birlikte gerek hastanede gerekse dışarda çok güzel günler geçirdiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Ali Özen'e, Dr. Müşfik Mikayilli'ye, Dr. Seymur Niftaliyev'e, Dr. Ertuğrul Pınar'a, Dr. Fatih Akbulut'a, Dr. Tugrul Cavadov'a, Dr. Yener Şahin'e, Dr. Abdul Guliyev'e ve Dr. Onur Erdoğan'a;

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım tüm hemşire ve tekniker arkadaşlarıma,
Her zaman arkamda olan canım aileme;

Erdoğan ve Pınar'a;

Can dostlarım İsmail, Özgür, Batuhan, Ceyhun, Burak, Recep, Emre, Bekran, Yiğit, Doğu ve Kadir'e;

Ve biricik eşim, herşeyim Leylam'a;

Bu süreçteki destek, sabır ve paylaşımları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Can SARICA

Mart, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TÜRKÇE ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER.....	2
II.1 DBS TANIMI	2
II.2 DBS TARİHÇESİ.....	4
II.3 DBS ÇALIŞMA MEKANİZMASI.....	6
II.4 DBS KLİNİK KULLANIM ALANLARI.....	9
II.5 DBS HEDEF NOKTALARI	11
II.6 DBS HAYVAN MODELLERİ.....	12
II.7 TIKINIRCASINA YEME VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	19
II.7.1 TYB TANIMI	19
II.7.2 TYB EPİDEMİYOLOJİSİ.....	20
II.7.3 TYB KLİNİK ÖZELLİKLERİ	21
II.7.4 TYB KLASİK TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	22
II.8 TIKINIRCASINA YEMENİN NÖROBİYOLOJİSİ.....	23
II.8.1 YEMEK ÖDÜLÜNÜN OLUŞMASI	26
II.8.2 YEMEK ÖDÜLÜNE "BEĞENME" OLUŞMASI	27
II.8.3 YEMEK ÖDÜLÜNE "İSTEME" OLUŞMASI	27
II.8.4 TYB'DE İMPULSİVİTE VE KOMPULSİVİTEDEN SORUMLU MEKANİZMALAR.....	28

II.9 YEMEK BAĞIMLILIĞI, TIKINIRCASINA YEME BOZUKLUĞU VE OBEZİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ	33
II.10 TIKINIRCASINA YEME HAYVAN MODELLERİNDE PREKLİNİK STİMULASYON TEDAVİLERİ	37
II.11 HAYVAN MODELLERİNDE PRELİMBİK KORTEKSİ HEDEF ALAN PREKLİNİK STİMULASYON ÇALIŞMALARI	37
II.12 ÇALIŞMANIN HİPOTEZİ	38
BÖLÜM III. GEREÇ VE YÖNTEM	39
III.1 HAYVANLARIN TEMİNİ VE BAKIMI	39
III.2 CERRAHİ.....	40
III.3 TIKINIRCASINA YEME HAYVAN MODELİNİN OLUŞTURULMASI.....	43
III.4 DERİN BEYİN STİMULASYONU	45
III.5 ELEKTROT LOKALİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	47
III.6 VERİ ANALİZİ.....	48
BÖLÜM IV. BULGULAR.....	49
IV.1 ELEKTROT LOKALİZASYONUNUN DOĞRULANMASI	49
IV.2 TIKINIRCASINA YEME MODELİNİN OLUŞTURULMASI.....	51
IV.3 STİMULASYON ETKİLERİ	53
BÖLÜM V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	55
V.1 TARTIŞMA.....	55
V.2 SONUÇ	58
KAYNAKLAR.....	59

TÜRKÇE ÖZET

Tıkınırcasına Yeme Sıçan Modelinde Prelimbik Medial Prefrontal Korteks Derin Beyin Stimulasyonunun (DBS) Tıkınırcasına Yeme Miktarı Üzerine Etkisinin Araştırılması

Amaç: Tıkınırcasına yeme (binge eating) bir bireyin aynı zaman diliminde ve aynı koşullarda yiyebileceğinden çok daha fazla miktarda yiyeceği tükettiği ve bu esnada kontrolünü kaybettiği bir bozukluktur. Bulimiya nervoza, tıkınırcasına yeme bozukluğu, anoreksiya nervoza gibi yeme bozukluklarının temel bir parçasıdır. Patofizyolojisinde mezokortikolimbik yollardaki değişiklikler temel teşkil eder. Bu çalışmadaki hipotezimiz; Tıkınırcasına yeme modeli oluşturulan sıçanlarda, insandaki fonksiyonel karşılığı dorsolateral prefrontal korteks olan prelimbik korteksin derin beyin stimulasyonunun tıkınırcasına yeme seanslarındaki tüketim miktarını azaltacağıdır.

Gereç ve Yöntem: 8 erkek Sprague-Dawley sıçanın her birinin sol prelimbik korteksine DBS elektrodu yerleştirildi. Kısıtlı şekerli-yagli diyet ulaşımı protokolü ile kronik tıkınırcasına yeme sıçan modeli oluşturuldu. Tıkınırcasına yeme seanslarında sabit bir tüketim miktarına ulaştıklarında, her sıçana sırasıyla 3 seans boyunca sham, düşük frekanslı (60 Hz) ve yüksek frekanslı (130Hz) stimulasyon verildi. Her bir farklı tedavi arasında 2 seans boş bırakılarak bir önceki tedavinin etkilerinin silinmesi beklendi.

Bulgular: Sham stimulusyona kıyasla düşük frekans (60 Hz) prelimbik korteks derin beyin stimulasyonunun tıkınırcasına yeme miktarının anlamlı azaltığı izlendi. ($p<0.0001$) Yüksek frekans DBS (130 Hz) sonucu anlamlı bir davranışsal değişim izlenmedi. ($p=0.9$)

Sonuç: Bu alıřma dūřuk frekans prelimbik korteks derin beyin stimulasyonun baęımlılık patogenezinin önemli bir bileřeni olan prefrontal hipofonksiyonun dūzeltilmesinde yararlı olduęunu ortaya koymuřtur.

Anahtar Kelimeler: Derin beyin stimulasyonu, DBS, prelimbik korteks, tıknırcasına yeme, sıan model



İNGİLİZCE ÖZET

Prelimbic Cortex Deep Brain Stimulation In a Rat Model Of Binge Eating

Purpose: Binge eating (BE) involves the consumption of a large amount of food in a short period of time and a loss of control during the binge episode. It is a key feature of the major subtypes of eating disorders like bulimia nervosa, binge eating disorder, anorexia-nervosa binge/purge type. Alterations in the mesocorticolimbic pathway has a crucial role in its pathophysiology. We hypothesized that BE rats receiving deep brain stimulation (DBS) in the prelimbic cortex, which is a functional analog of dorsolateral prefrontal cortex in humans, would have reduced binge sizes compared with sham stimulation.

Material and Methods: 8 male Sprague-Dawley rats were implanted with a DBS electrode in each rat's left prelimbic cortex. A limited access to sweet-fat diet protocol was used to achieve a chronic BE state in the rats. After reaching a stable binge size level, each rat had experienced sham, low frequency (60 Hz) and high frequency (130 Hz) stimulation for three sessions each and two consecutive treatments were separated by at least 2 empty sessions to allow a washout of the effects.

Results: Low frequency (60 Hz) stimulation of the prelimbic cortex significantly reduced the binge size compared to the sham stimulation. ($p < 0.0001$) High frequency DBS (130 Hz) had no significant influence on this behaviour. ($p = 0.9$)

Conclusion: This study suggests low frequency prelimbic cortex stimulation would be useful for correction of prefrontal hypofunction which is strongly associated with addiction pathogenesis.

Keywords: Deep brain stimulation, DBS, prelimbic cortex, binge eating, rat model

KISALTMALAR

ALIC: Anterior limb of internal capsule

AN: Anterior Nükleus

AMN: Anteromedial nükleus

BST: Bed Nucleus of Stria Terminalis

Cg25: Subgenual cingulate bölge 25

CM/pf: Sentromedian ve parafasiküler nükleus

DBS: Derin Beyin Stimulasyonu

FDA: Food and Drug Administration

GPI: Globus Pallidus internus

GTS: Gilles de la Tourette Sendromu

ICN: Inferior Kaudat Nükleus

ITP: Inferior Talamik Pedünkül

LH: Lateral habenula

MFB: Medial Forebrain Bundle

mPFC: Medial Prefrontal Korteks

MS: Multipl Skleroz

MSN: Medium Spiny Neuron

NAc: Nukleus Accumbens

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

PAG/PVG:

Periakvaduktal/periventriküler gri madde

PH: Parkinson Hastalığı

PPN: Pedenkülopontin nükleus

PSP: Progresif Supranükleer Palsi

SNc: Substantia nigra compacta

SSS: Santral Sinir Sistemi

STN: Subtalamik nükleus

TYB: Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

Vc: Ventralis Caudalis

VC/VS: Ventral kapsül/Ventral striatum

Vim: Ventralis Intermedius

VPL: Ventral posterolateral

VPM: Ventral posteromedial

VTa: Ventral tegmental alan

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 DBS Çalışma Mekanizmaları.....	8
Tablo 2 DBS Endikasyonları	9
Tablo 3 DBS Hedef Noktaları	11
Tablo 4 DBS Hayvan Modelleri.....	12
Tablo 5 Prelimbik Korteksin İnsanlarda Anatomik Karşılığı ve Görevleri.....	35
Tablo 6 Prefrontal Korteksin Bölümleri.....	35
Tablo 7 Bağımlılık DBS Modellerinde Kullanılan Hayvan Sayıları.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Derin Beyin Stimulasyon Düzenegi.....	3
Şekil 2.2 Tat Reseptör Hücreleri.....	23
Şekil 2.3 Tat Duyusunun Sinirsel İletimi	25
Şekil 2.4 Yemek Ödül Yolakları	26
Şekil 2.5 TYB'nin Patofizyolojisinden Sorumlu Beyin Bölgeleri.....	29
Şekil 2.6 Nigrostriatal, Mesokortikal ve Mesolimbik Yolaklar.	32
Şekil 2.7 Yemek Bağımlılığı, Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu, Obezite ve Normal Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.....	34
Şekil 2.8 Prefrontal Korteksin Bölümleri ve Sıçanlarda Anatomik Karşılıkları	36
Şekil 3.1 Sıçana Elektrot Yerleştirmek İçin Uygulanan Cerrahi Basamaklar	41
Şekil 3.2 Model Oluşturulurken Kullanılan Yemler ve Ölçümleri.....	44
Şekil 3.3 Stimulator, Oskiloskop ve Stimulasyon Düzenegi	46
Şekil 3.4 Sıçan Beyninin Fiksasyonu	48
Şekil 4.1 Elektrot Lokalizasyonunun Tespiti.....	50
Şekil 4.2 Tıkınırcasına Yeme Miktarlarının Günlük Grafiği	52
Şekil 4.3 Sıçanların Stimulasyon Seanslarında Tükettikleri Yem Miktarları.....	53
Şekil 4.4 Stimulasyon Seanslarının Karşılaştırılması	54

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

Geniş bir yelpazedeki nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisi için beyin stimülasyonu tekniklerinin kullanımınıyla yeni bir çağa girdik. Fonksiyonel nöroşirürjinin ilk dönemlerindeki lezyon yaratma üzerine kurulu teknikler, günümüzde giderek yerini hem geri döndürülebilir hem de etkisi ayarlanabilir özellikte, aynı –hatta daha- etkili bir tedavi modalitesi ve muhtemelen daha az morbiditeye sahip olan beyin stimülasyonuna bırakmıştır. DBS’in hareket bozukluklarının tedavisindeki büyük başarısı, bu teknolojinin şu an tedavisi beklenen düzeyde olmayan birçok kronik hastalığın tedavisinde kullanılabilmesi için bir ışık olmuştur.

Bu bağlamda yeni endikasyonlar oluşturabilmek ve varolan endikasyonlarda daha efektif ve daha az morbiditeye sahip olan yeni stimülasyon hedefleri bulabilmek amacıyla gerek klinik gerekse laboratuvar ortamında birçok yeni çalışmaya ihtiyaç vardır.

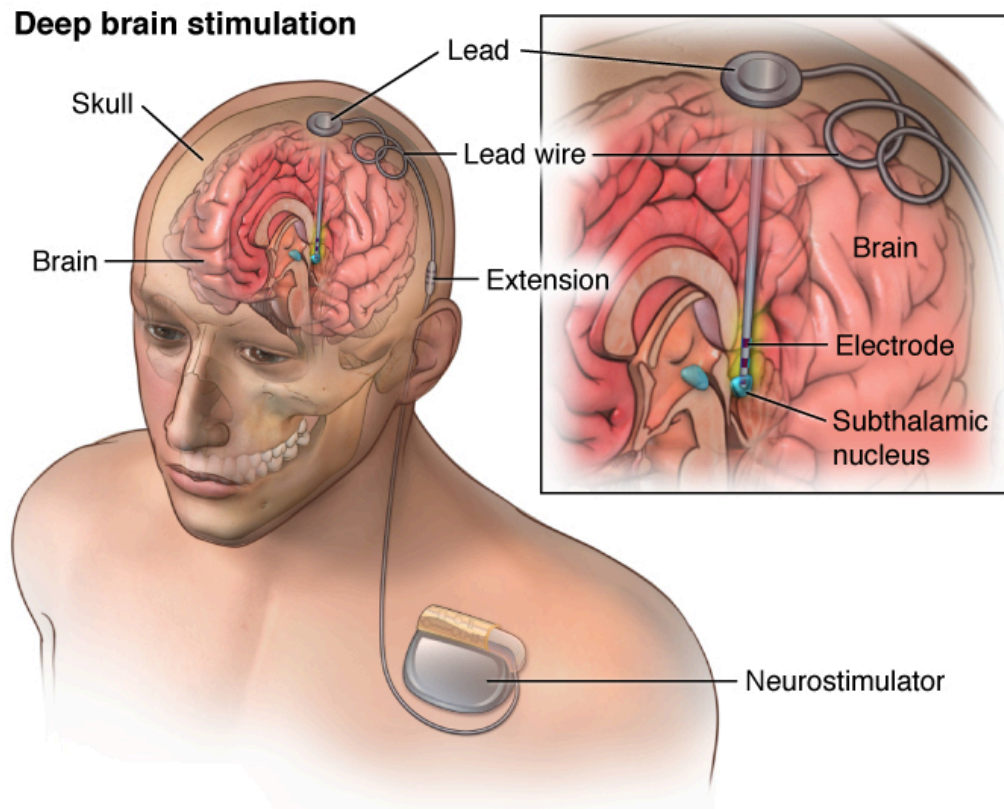
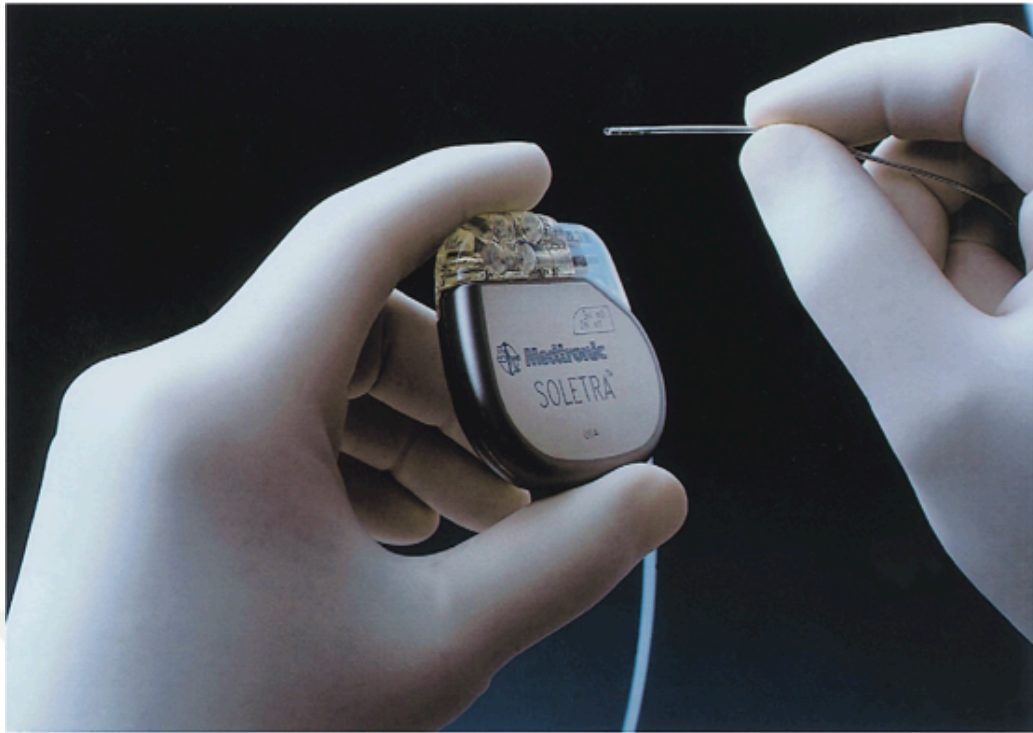
Bu çalışmadaki amacımız yeme bozukluklarının önemli bir birleşeni olan tıknırcasına yeme semptomunu deneysel bir sıçan modelinde oluşturup, bu semptomun insanlardaki karşılığı dorsolateral prefrontal korteks olan prelimbik korteksin derin beyin stimülasyonu ile nasıl etkilendiğini bulmaktır. Bu endikasyona bağlı beynin bu anatomik noktasının uyarımı ile ilgili bir çalışma an itibariyle literatürde bilginiz dahilinde bulunmamaktadır.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II.1 DBS TANIMI

Derin Beyin Stimulasyonu (DBS) nörolojik yolların uyarımıyla kontrol altına alınabilinecek hastalıkların tedavisi için geliştirilmiş, elektriksel stimulasyon cihazlarının implantasyonunu içeren nöroşirürjikal bir tedavi modalitesidir. Fonksiyonel elektrik stimulasyonu ve duysal protezlerden (ör: Koklear veya retinal implantlar) farkı DBS tedavileri hasarlanmış doku, organ veya vücut fonksiyonlarının yerini almazlar. DBS’de hastalığa spesifik bir beyin yolağı hedeflenip fonksiyonu etkilenerek semptomların düzeltilmesi amaçlanır.



Şekil 2.1: Derin Beyin Stimulasyon Düzenegi

A) Derin Beyin Stimulasyonu puls jeneratörü ve elektrot. *Brain stimulation: current applications and future prospects*[1]'den alınmıştır. B) Elektrodun ve puls jeneratörünün beyine yerleştirilmiş haldeki görünümü. *Indicure.com*'dan alınmıştır.

II.2 DBS TARİHÇESİ

Elektrik stimülasyonunun bir tedavi modalitesi olarak kullanılması antik çağlara kadar uzanır. O dönemde torpil balıkları elektrik kaynağı olarak ağrı tedavisinde kullanılıyordu.[2] Elektrik ile beynin ilk kez stimülasyonu ise; 1948 yılında Pool'un Columbia Üniversitesi'nde döneminde çok yaygın olan ablatif psikoşirürji prosedürlerine bir alternatif olarak depresyon ve anoreksiyaya eşlik eden Parkinson Hastalığı olan bir kadına açık kraniotomi ile kaudat nükleusuna gümüş bir elektrot yerleştirmesiyle başladı. Yerleştirdiği bir indüksiyon bobini ile 8 hafta boyunca stimülasyonu sürdürdü ve kadının hem duygudurumunda hem iştahında belirgin düzelme oldu. Ellili yıllarda benzer prosedürler diğer hekimlerce de uygulandı. [1]

1947 yılında Spiegel ve ark. Tarafından nöroşirürjide bir devrim niteliğinde olan stereotaktik yöntemlerin kullanımına ilişkin ilk makale yayınlandı. 1961 yılında Spiegel ve Wycis bu yöntemle elektrodların daha invazif yöntemlere gerek olmadan yerleştirilebileceğini duyurdular. [3]

1960'ların sonlarında Parkinson Hastalığı tedavisinde levodopa kullanılmaya başlanana kadar bu hastalığın tek tedavi yöntemi stereotaktik ablazif yöntemlerdi. Talamus ve Gpi bölgelerinde lezyon oluşturulmadan önce elektrik stimülasyonu bu bölgeler rutin bir şekilde uyarılıp oluşturulacak lezyonun efektifliği ve yan etkileri kontrol ediliyordu. [3]

Hassler ve ark. 1960 yılında bu elektrik stimülasyonları esnasında stimülasyonun frekansına bağlı olarak tremor şiddetinin değiştiğini gözlemledikleri bir makale yayınladılar. Düşük frekansın tremoru arttırdığı, yüksek frekansların ise tremoru baskıladığını keşfettiler. [4]

Levodopa'dan sonra psikoşirürjinin giderek gözden düşmesi üzerine altmışlı yılların sonunda beyin stimülasyonunun tek endikasyonu kronik ağrı olarak kaldı. 20. Yüzyılın başında İngiliz nörologlar Head ve Holmes non-nosiseptif somatosensöriyel sistem aktivasyonunun analjezik etkileri olduğu hipotezini öne sürdüler. 1965 yılında Melzak ve Wall tarafından dorsal horn'daki ağrı prosesi hakkında "Gate-control" hipotezi yayınlandı. Bu hipoteze göre dorsal kolondaki pozisyon, vibrasyon ve diskriminatif dokunma afferent fiberlerinin uyarılması, ağrı taşıyan afferent fiberlerin bloklanmasına neden oluyordu. Bu hipotez ağrı için spinal kord stimülasyonunun temel çalışma prensibini ortaya koyuyordu.

Bu hipotezler doğrultusunda yetmişli yılların başında Fransız Mazars [5] ve Amerikalı Hosobuchi [6] talamik stimülasyon ile ağrının kontrol edilebileceğini öne sürdüler. Medtronic tarafından “Deep Brain Stimulation” olarak patent alınan ilk ticari cihazlar bu dönemde ve sadece ağrı için kullanılmak üzere üretilmişlerdi. Fakat tedavideki yetersiz sonuçlar ve tedavinin spinal kord stimulatorlerinin gölgesinde kalması bu modalitenin FDA onayı almasına engel oldu.

1987’de Benabid ve arkadaşlarının tremor tedavisinde yüksek frekanslı Vim DBS kullanarak başarılı tedaviler gerçekleştirdiklerini yayınlamaları, DBS teknolojilerinde yeni bir çağın başlangıcı olarak kabul edilmektedir. [7]

PH için ilk STN DBS vaka raporu 1993’de, Gpi DBS vaka raporu 1994’de; Distoni için ise ilk Gpi DBS vaka raporu 1999 yılında yayınlanmıştır.

Hareket bozukluklarının tedavisinde DBS’in bu başarısı tremor için talamik DBS’in 1997 yılında Amerika’da FDA onayı almasıyla sonuçlandı. Daha sonra bunu 2003 yılında PH için Gpi ve STN DBS, 2003 yılında distoni için Gpi ve STN DBS [8], 2009 yılında OKB için internal kapsül anterior bacağı DBS [9] ve 2013 yılında epilepsi için kapalı devre DBS tedavisinin [10] FDA onayı alması takip etti.

DBS için yeni endikasyonlar ve yeni odakların bulunması hayvan deneyleri ve vaka raporlarıyla başlamış olup, bunu küçük çaplı randomize çalışmalar izlemiştir. Günümüzde SANTE (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy) gibi geniş ölçekli, multisentrik, çift-kör klinik çalışmalar yapılabilmektedir. [11]

Türkiye’de ise ilk DBS tedavisi 1997 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Prof. Dr. Orhan Barlas tarafınca yapılmış olup bu tarihten günümüze kadar ülkemizde farklı merkezlerde birçok başarılı operasyon gerçekleştirilip birçok hasta başarıyla tedavi edilmiştir.

II.3 DBS ÇALIŞMA MEKANİZMASI

DBS ile ilgili en tartışmalı konulardan biri çalışma mekanizmasıdır ve günümüzde bu konu ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. [12]

Güncel literatüre göre fokal stimülasyonun beyin networkleri üzerinde hem lokal hem de uzak etkilerinin olduğu aşıkardır. Tartışmalı ve bilinmeyen kısım bu etkilerin nasıl bir yolla oluştuğudur. DBS'in erken dönemlerinde – DBS'in ablatif yöntemlerle oluşturulan lezyonlarla aynı kliniği vermesine dayanılarak yapılan – DBS'in, basit tabirle, geridöndürülebilir fonksiyonel bir lezyon oluşturduğu veya sadece fizyolojik bir blokaj oluşturduğu hipotezi ancak kısmen doğrudur. Yeni modellerin özellikle üzerinde durduğu nokta; DBS'in beyin networklerindeki patolojik sinyal aktivitesini baskılayıp bozduğudur. (“Jamming”) Bunu hangi mekanizmalarla yaptığı şu an sinirbilimin en yoğun cevabını aradığı sorulardan birisidir. [13]

DBS'in fonksiyonel bir lezyon oluşturduğunu kanıtlayan birçok veri olmasına rağmen, birçok yeni çalışmada DBS'in aktiviteyi arttırdığına dair bulgular da vardır. Beyinde aksonal yolların stimülasyonunun belirgin pozitif yanıtları olduğu bilinmektedir. Örneğin; internal kapsüldeki kortikospinal fiberlerin uyarımı sonucu motor kasılma veya optik sinir stimülasyonu sonucu fosfenlerin algılanması gibi. Bunlar stimülasyonun bu yolları aktive ettiğinin tartışmasız kanıtlarıdır.

Hem distal aksonal projeksiyonlardaki sinapslarda salınan nörotransmitter miktarını mikrodializ yöntemiyle ölçen hem de stimülasyonun distalindeki nöronal hedeflerdeki fizyolojik efektleri gösteren DBS deneylerinin ortak paydası; DBS'in hedefinin sinyal çıkışını aktive ettiğidir. Stimüle edilen hedefin eksitatuvar veya inhibitor olmasına göre postsinaptik nöronun cevabı DBS'in etkisini oluşturmaktadır. [14]

Bu bilgilere ek olarak, aynı anda karşıt mekanizmalar da aktif olabilir. DBS'in aynı anda hem eksitasyon hem inhibisyon yaptığını gösteren bir modelin gösterdiği üzere DBS sonucu soma ve akson elektriksel anlamda birbirinden ayrılabilir. Bu durum somatik inhibisyon sonucu afferent nöronların susmasına ve aksonal eksitasyon sonucu efferent nöronların aktive olmasına neden olur. [15]

Hangi nöral yapıların uyarıldığı, hangi maddelerin bu uyarı sonucu ne miktarda salındığı, yerel sinaptik ağlar, stimülasyon parametreleri (akım, elektrodun fiziksel

özellikleri...) gibi birçok değişken DBS'in klinik etkisini belirlemede rol alır. DBS'in klinik etkisi bu birçok farklı mekanizmanın cebirsel toplamı ile ortaya çıkar.

DBS mekanizmasını anlamak için önemli bir başka noktaysa beyindeki hangi nöral elementlerin uyarıldığı ve bunların elektrik stimulasyonuna olan rölative duyarlılıklarının tespitidir. DBS'in hücre gövdesi, aksonlar, dendritler ve glia üzerindeki etkiler ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Uyarılabilir bir membranın depolarizasyonu membrandan elektriksel yükün geçmesini gerektirir. Durağan bir transmembran akım oluşturan kısa süreli bir stimulus için, transfer edilen elektrik yükü akım ve zaman ile doğru orantılıdır. Klasik öğretiyeye göre, [16] nöronal elementlerin stimulasıya cevap vermelerinde bir hiyerarşı vardır. Örneğin, myelinli SSS aksonları sahip oldukları 50-100 ms arasındaki chronaxie (uyarılma eşiyini ölçü birimi) ile 200-700 ms arasındaki bir chronaxie'ye sahip olan hücre gövdelerinden daha önce uyarılır. Benzer bir şekilde kalın aksonlar dar olanlardan, myelinli olanlar myelinsiz olanlardan daha önce uyarılır. Yüksek akım durumunda ise (yaklaşık eşik değerinin 8 katı) aksonlardaki aksiyon potansiyellerinin bloklandığı ortaya konulmuştur. Bu bilgiler ışığında elektrot ucuna yakın nöral elementlerin bloke olduğu, biraz uzaktakilerin ise uyarıldığı söylenebilir.

Bir diğeri önemli husus da akımın uyarılan dokuya göre oryantasyonudur. Aksonlara paralel olan voltaj farkları en efektif stimulasyonu sağlar. Farklı stimulasyon parametrelerine bağılı çok çeşitli klinik durumlar bu mekanizmalar sonucu ortaya çıkabilir. Bu yüzden ideal klinik sonuç ve en az yan etki için stimulasyon parametrelerinin optimize edilmesi önem arz etmektedir.

DBS'in lokal mikroçevrede etkilerinin anlaşılması da gün geçtikçe önem kazanan bir durumdur. DBS sonucu dakikalar hatta saniyeler içerisinde alınan tremor ve ağrıya yanıt, DBS'in çok kısa süreler içerisinde yol açtığı nörotransmitter (GABA, Adenozin vb...) salınımı, depolarizan blok, patolojik frekansların önlenmesi, soma/akson elektriksel ayrışması, soma hiperpolarizasyonu gibi durumlarla açıklanabilirken; DBS uzun sürede ortaya çıkardığı anksiyolitik, antiepileptik, antidepresan etkiler nöroplastisite kavramıyla yani stimulasyon noktasının distalindeki ve proksimalindeki nöronal ağıın nörotransmitter salınımının modulasyonu, uzun dönem potensiyalizasyon ve depresyon, konnektivitede değişim veya nörogenesis induksiyonu ile açıklanabilir.[17]

Belirtilen mekanizmaların kısa bir özeti **Tablo 1** de yer almaktadır.[17]

Tablo 1: DBS Çalışma Mekanizmaları

DBS'İN HEDEF NÖRON AKTİVİTESİNİ İNHİBE ETME MEKANİZMALARI

Depolarizan blok (K, Na etkisi ile)

Sinaptik disfonksiyon

Nörotransmitter tükenmesi (glutamat)

Nöronal hücre gövdeleri ve dendritlerin hiperpolarizasyonu

Inhibituar nörotransmitter salınımı (GABA, adenosine)

Afferent projeksiyonların sinaptik inhibisyonu

DBS'İN HEDEF NÖRON AKTİVİTESİNİ AKTİVE ETME MEKANİZMALARI

Efferent projeksiyonlarda glutamat artışı

PH'de SNc'de kalan nöronlarda dopamin artışı

DBS'İN HEDEFİ HEM AKTİVE HEM İNHİBE ETME MEKANİZMALARI

Soma/akson ayrışması (soma inhibisyonu, akson aktivasyonu)

Plastisite (uzun dönem potansiyalizasyon, uzun dönem depresyon)

DBS'İN PATOLOJİK OSİLATUAR PATERNLERİ BOZMA MEKANİZMALARI

İrregüler salınım yapan nöronların düzenli yüksek frekans salınım yapar duruma gelmesi

Prokinetik frekansların sağlanması ve patolojik beta bandı frekanslarının azaltılması

“Jamming” sinyal oluşturmaları

Tropik etkiler, nörotropin salınımını artırarak yeni nöron oluşturmaları (Nörogenesis)

II.4 DBS KLİNİK KULLANIM ALANLARI

DBS endikasyonları yeni deneysel ve klinik çalışmalarla gün geçtikçe artmaktadır. **Tablo 2**'de bu endikasyonlar derlenmiş olup *italik* yazılı olanlar henüz klinik kullanıma geçmeyip teori aşamasında olan endikasyonlardır.

Tablo 2: DBS Endikasyonları	Hedef Noktaları
Nörolojik	
Hareket Bozuklukları [18]	
PH	STN, Gpi, PPN
Tremorlar (Esansiyel [19], Serebellar, Posttravmatik, MS, Orthostatik [20] , Holmes [21], Vokal [22] vb.)	Vim, STN
PSP	STN
Multipl Sistem Atrofi [23]	STN
Distoniler	Gpi, Vim
Korea	Gpi
Wilson Hastalığı [24]	Gpi
Huntington Hastalığı [25]	Gpi
Spazmodik Disfoni	Vim
Meige sendromu	Gpi, Vim
Husursuz Bacak Sendromu	STN
Postural instabilite	PPN
<i>Dopamin disregülasyon sendromu</i>	
Ağrı	
Kronik Ağrı [26]	VPL, VPM, Vc,
Trigeminal Nevralji	Hipotalamus
Küme tipi Baş Ağrısı [27, 28] Kronik Paroksizmal Hemikrania	Hipotalamus
Epilepsi[11]	CM/pf, AN, ICN, STN, Hipokampus
Parsiyel	
Gelastik Nöbetler	
İnme [29]	Perilezyonel korteks, lateral serebellar nükleus
Psikiyatrik/Davranışsal	
GTS [30] ve Tik Bozuklukları	Gpi, CM/pf, ALIC, Nac
OKB	ALIC, Nac, ITP
Major Depresyon	Cingulum, VC/VS, STN, Gpi, ITP, Nac, ALIC, LH
Bipolar Bozukluk	Subgenual cingulate korteks
Şizofreni [31]	Nac, VTA

Dürtü Kontrol Bozuklukları [32]	
Mental Retardasyonda Agresivite [33]	Bazolateral amigdala, posterior hipotalamus
Otizm [34]	Bazolateral amigdala
Lesch-Nyhan Sendromu ve diğer self-mutilasyon bozuklukları	Gpi
Post-travmatik Stres Bozukluğu [35]	Amigdala
<i>Antisosyal Davranış</i>	
<i>Ahlak Bozuklukları</i>	
Yeme Bozuklukları	
Anoreksiya nervoza	Nac, Cg25
Obezite	Hipotalamus
Bağımlılık[36]	Hipotalamus, insula, Nac, STN, mPFC
İlaç / Alkol [37]/ Nikotin [38] / Yemek vb.	
Kognisyon	
Alzheimer Hastalığı	Fornix, hipotalamus
Lewy-Body Demans [39]	Meynert bazal nükleus
PH'ye sekonder kognitif bozukluk	
Minimal Bilinç Durumu	CM/pf
Rett Sendromu	Fornix
Otorinolaringoloji	
Tinnitus [40]	Anterior kaudat
Travmatik Beyin Hasarı [41]	
Otonomik [42]	PAG/PVG
<i>Respirasyon [43]</i>	
Hiper/hipotansiyon [44]	
Üroloji	
<i>Üriner İnkontinans</i>	STN, Vim
Sağlıklı Durumlar	
<i>Kognisyon, Hafıza artımı</i>	
<i>Zevk</i>	

II.5 DBS HEDEF NOKTALARI

Günümüzde farklı endikasyonlar için birçok anatomik yapı deneysel veya klinik şartlarda stimüle edilmiştir. Bu anatomik noktaların bir özeti **Tablo 3** de yer almaktadır.

Tablo 3: DBS Hedef Noktaları	
3. Ventrikül tabanı	Posteromedial hipotalamus
Antero-medial globus pallidus internus	Posteroventral globus pallidus internus
Anterior Internal Kapsül	Periaküaduktal gri madde
Basolateral amigdala	Peripedunküler nükleus
Cingulum bölge 24 ve Cingulum bölge 25	Pedunkulopontin nükleus
Dorsal kaudat	Premotor Korteks
Dorsolateral prefrontal korteks	Periventriküler gri madde
Entorhinal korteks	Posterior subtalamik bölge
Fornix	Radiatio pre-lemniscalis
Globus pallidus externus	Stria terminalis'in Bed nükleusu
Hipokampus	Subtalamik nükleus
Inferior talamik pedünkül	Talamik Santral Median parafascikular nükleus
Kaudal zona incerta	Talamik Anterior nükleus
Lateral habenula	Talamik Dorsomedial nükleus
Lateral hipotalamus	Talamik Ventral posteromedial nükleus
Medial forebrain bundle	Talamik Ventral intermediate nükleus
Mammillotalamik traktus	Talamik Ventral oral anterior nükleus
Meynert bazal nükleus	Talamik Ventral oral internal nükleus
Nükleus accumbens	Talamik Ventral oral posterior nükleus
Orbitofrontal bölge	Talamik Ventral posterolateral nükleus
Ventral internal kapsül	Ventromedial prefrontal korteks
Ventromedial hipotalamus	Zona incerta
Ventral striatum	

II.6 DBS HAYVAN MODELLERİ

DBS tedavilerinin etkinliğini arttırmak, olası yan etkileri en aza indirmek, yeni tedavi endikasyonları geliştirmek, hastalık oluşum ve DBS'in etki mekanizmalarının çözümlenebilmesi için birçok hayvan modeli oluşturulmuş ve bu modellere DBS tedavileri uygulanmıştır. **Tablo 4** şimdiye kadar farklı hastalık modellerinde yapılmış hayvan çalışmalarını içermektedir. DBS çalışma mekanizmalarını anlamak amacıyla yapılan herhangi spesifik bir hastalığa yönelik olmayan histolojik çalışmalar tabloya dahil edilmemiş, sadece belirli hastalık modellerinin tedavisine yönelik yapılmış hayvan çalışmaları tabloya eklenmiştir.

Tablo 4: DBS Hayvan Modelleri			
Grup ve Dergi	Hedef Nokta	Model	Açıklama
PH			
Gut ve Winn[45] Journal of Neuroscience, 2015	PPN	Sıçan	Anterior PPN stim. ↓Donuklaşma Posterior PPN stim. Yürümede Düzeltme
Brocker ve ark.[46] Sci Transl Med, 2017	STN	Sıçan	Model: 6-OHDA Genetik Algoritma (GA) ile optimize edilen stimülasyon parametrelerinin , ampirik yüksek frekanslı stimülasyon parametreleri ile karşılaştırılması
King ve ark.[47] Journal of Neuroscience Res 2015	STN	Sıçan	Model:6-OHDA PH Sıçan modelinde STN DBS hipokinetik disartriye tetikliyor.
Chassain ve ark.[48] Journal of Neurochemistry 2016	STN	Sıçan	5 hafta aralıksız DBS sonrası spektroskopisi ile nörotransmitter tayini

Wang ve ark[49] Brain Stimulation 2016	STN	Makak	Model:MPTP Koordine Reset DBS konvansiyonelde n daha etkili
Visanji ve ark[50] Frontiers in Clinical Neuroscience, 2015	STN	Sıçan	Model:6-OHDA Stim. Sonrası MSN'in translasyonel profili değişiyor.
Anderson ve ark[51] Frontiers in Neural Circuits, 2015	STN	Sıçan	↓ talamusa patolojik veri transferi
Kaminer ve ark[52] Journal Of Neurophysiology, 2015	STN	Sıçan	Model:6-OHDA DBS refleks blink hiperekstabilite yi engelliyor
Furlanetti ve ark.[53] Neurorehabil Neural Repair,2015	STN	Sıçan	DBS transplante edilen dopaminerjik hücrelerin yaşamı ve fonksiyonunu ↑
Fischer ve ark[54] PloS One, 2015	GPi	Sıçan	Model:6-OHDA Fonksiyonel ve morfolojik Nöroprotektant etki yok
Melon ve ark[55] Journal Of Neurochemistry, 2015	STN	Sıçan	Bazal ganglia metabolik değişikliklere MRS ile tespit edilmiş
EPILEPSİ			
Prabhu ve ark.[56] Brain Stimulation, 2015	STN	Makak	DBS fokal motor nöbetlerinin gelişmesini geciktiriyor
Lipski ve ark. Journal of Neurophysiology 2015	Hipokampus	Makak	
Cheng ve Anderson Neurosurgery, 2015		Koyun	
De Oliveria ve ark. Epilepsy & Behaviour, 2014	Bazolateral amigdala	Sıçan	

Gibson ve ark.[57] Brain Stimulation, 2016	ATN	Domuz	ATN DBS parametrelerine bağımlı, Papez yolaklarını içeren ama onunla sınırlı olmayan kortikal bölgelerin aktivasyonunu tetikler.
Desai ve ark.[58] Brain Stimulation, 2015	Dorsal hipokampus	Sıçan	Tetanus Toksin Temporal Lob Epilepsi Modeli; distributed multielectrode microstimulation ↓ nöbet
Sobayo ve ark.[59] Epilepsia, 2016	CA3 hipokam AMN talamus	Sıçan	DBS protokolunun kişisel endojen ritmi senkronizasyonu
Van Heukelum ve ark.[60] Neuroscience 2016	Somatosensory korteks	Sıçan	Spike wave discharges ↓ yüksek frekanslı kapalı devre stim.
Zhang ve ark.[61] Epilepsia, 2015	Medialdorsal talamik N.	Sıçan	Stim. nöbeti supprese ediyor
Mangubat ve ark.[62] Journal Of Neurosurgery, 2015	Closed loop perforant pathway	Sıçan	↓ nöbet
Amorim ve ark.[63] Journal of Neuroinflammation, 2015	AN	Sıçan	DBS anti inflammatuar ve antiapoptotik etkilere neden oluyor
BAGIMLILIK			
Rouaud ve ark. Proceedings of NAS, 2010	STN	Sıçan	Kokain
Guercio ve ark.[64] Behavioural Brain Research 2015	NAc shell	Sıçan	Kokain ve sukroz arama davranışı azalıyor
Hamilton ve ark.[65] Brain Stimulation, 2015	NAc shell	Sıçan	DBS Kokain relapsını engelliyor

Wade ve ark.[66] Neuropsychopharmacology, 2017	STN	Sıçan	Model:Extended access to heroin Yüksek frekanslı stim. ↓ erooin alımı
Doucette ve ark.[67] Translational Psychiatry, 2015	NAc Core	Sıçan	Stim ↓ tıknırçasına yeme
Evans ve ark[68] Neuromodulation, 2015	NAc	Sıçan	Sıçanlar intermitan tonik beyin stimulasyon ödülünü tercih ediyorlar
DEPRESYON			
Rea ve ark. Brain Stimulation,	vmPFC, Cg25	Sıçan	
Lim ve ark.[69] Translational Psychiatry, 2015	vmPFC, Cg25, NAc, LH, VTA	Sıçan	En iyi sonuç HFS vmPFC
Huguet ve ark.[70] Cerebellum, 2016	vmPFC, NAc, LH	Sıçan	Model:Unpredic table Chronic Mild Stress Stim eşerebellar nuclei c-fos aktivite
Rummel ve ark.[71] Journal of Psychiatric Res., 2016	vmPFC, NAc, STN	Sıçan	vmPFC DBS>Nac DBS STN DBS ↑ depresif durum
Kim ve ark.[72] Translational Psychiatry, 2016	NAc	Sıçan	ACTH öntedavisi ile antidepresif tedavi resistans yapılan sıçanlarda Nac DBS ↑ aktivite ve PFC mitokondrial fonksiyonları
Bambico ve ark. [73] Translational Psychiatry, 2015	vmPFC	Sıçan	DBS aynı zamanda hipokampal nörogeneze neden oluyor.

Furlanetti ve ark.[74] Behavioural Brain Research 2016	MFB	Sıçan	VTA'ya 6-OHDA enjeksiyonu, Stim ↓depresif durum
Kim ve ark.[75] Behavioural Brain Research 2016	Lateral habenula	Sıçan	Yüksek frekans stim ↓depresif durum, CaMKII/GSK3/AMPK sinyalizasyonu ile korrele
Jimenez-Sanchez ve ark.[76] Cerebral Cortex, 2015	Infralimbik prefrontal korteks	Sıçan	AMPA aktivasyonu antidepresan etkiden sorumlu
Furlanetti ve ark.[77] Experimental Brain Research, 2015	Medial Forebrain Bundle	Sıçan	Hemiparkinsoni an modelde stim. ↓depresif durum
Gazit ve ark.[78] Neuropharmacology, 2014	VTA	Sıçan	Programlanmış DBS VTA gama band field potential senkronizasyonu yaparak ↓depresif durum
INME, PLASTISITE			
Cooperrider ve ark. Journal of Neuroscience, 2014	Serebellum	Sıçan	
Huang ve ark.[79] CNS Neuroscience Therap, 2015	Fastigial Nükleus	Sıçan	MİR-29c ↓ Neuroprotection ↑
OKB			
Rodrigues-Romaguera ve ark. PNAS, 2012	VS	Sıçan	
Wu ve ark.[80] Journal of Neuroscience, 2016	BST	Sıçan	Model:Schedule induced Polydipsia Yüksek frekanslı stim. ile kompulsif davranışın supresyonu
Rodrigues-Romaguera ve ark.[81] Biological Psychiatry, 2016	VC/VS	Sıçan	OFC baskılanıp obsesyon azalıyor.

AĞRI			
Kim ve ark.[82] Journal Of Neurosurgery, 2016	Motor Korteks	Sıçan	Nöropatik Ağrı ↓ VPL aktivasyonu süprese oluyor.
Gee ve ark.[83] Experimental Neurology, 2016	STN	Sıçan	6-OHDA parkinson modelinde stim. Desendan ağrı yolaklarında nöronal uyarımı değiştiriyor.
Gee ve ark.[84] European Journal Of Neuroscience, 2015	STN	Sıçan	6-OHDA parkinson modelinde stim. Mekanik allodini ve termal hiperaljeziyi düzeltiyor.
Kim ve ark.[85] J Korean Neurosurg Soc, 2015	Ventral posterolateral nükleus	Sıçan	Ağrı skoru ↓
TRAVMATİK BEYİN HASARI			
Tabansky ve ark. Behavioural Brain Research 2014	Santral Talamus	Fare	
ANKSİYETE			
Kouzani ve ark.[86] IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2016	Nac	Sıçan	Model :Elevated Zero-Maze test ↑ Psikomotor aktivite Yeni portabl DBS sistemi
Luyck ve ark.[87] Translational Psychiatry, 2017	BST	Sıçan	İstenmeyen motor etkiler olmadan ↓ bağlamsal anksiyete

TINNİTUS			
Smit ve ark.[88] Brain Research, 2016	Inferior Colliculus	Sıçan	Model:Ses travması sonrası gap induce prepulse inhibition (gPPI) of acoustic startle reflex ile tinnitus oluşumunun kontrolü Yüksek Frek. Stim ↓Tinnitus
RETT SENDROMU			
Hao ve ark.[89] Nature, 2015	Fornix	Sıçan	↑ bağlamsal korku hafızası, üç boyutlu öğrenme ve hafıza
HAFİZA			
Lee ve ark.[90] BMC Neurology, 2016	Nucleus basalis magno cellularis	Sıçan	Hafızada düzeltme
Hescham ve ark[91] Behavioural Brain Research, 2015	CA1 hipokampus, Mammotalamik trakt, ATN, Entorhinal korteks	Sıçan	Hafızada düzeltme
Liu ve ark. [92] Elife, 2015	vmPFC	Sıçan	Hafızada Düzeltme
PERİFERİK NÖROPATİ			
Silva ve ark. [93] Journal Of Neuroinflammation, 2015	Motor korteks	Sıçan	MCS spinal anti inflammatuar etkiyle analjezi yapıyor.

II.7 TIKINIRCASINA YEME VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

II.7.1 TIKINIRCASINA YEME BOZUKLUĞUNUN TANIMI

Bir bireyin aynı zaman diliminde ve aynı koşullarda yiyebileceğinden çok daha fazla miktarda yiyeceği kısa bir süre içinde tükettiği, yemek yeme davranışını dizginleyemediği duruma tıkinircasına yeme (binge eating), bu aşırı miktarda yemek yeme davranışının tekrar ettiği yeme bozukluğuna da Tıkinircasına Yeme Bozukluğu (TYB) denir. Bu hastalık, tıkinircasına yeme durumunun en sık görüldüğü hastalık olmasına rağmen diğer yeme bozukluğu hastalıkları olan bulimiya nervoza ve anoreksiya nervozanın bazı tiplerinde de bu semptom görülebilir.

Tıkinircasına yeme davranışından ilk kez Albert Stunkard, 1959 yılında yayımladığı makalesinde bahsetmiştir.[94] 1991 yılında ise tanı ölçütleri olan klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır. TYB, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Sınıflandırma El Kitabı'nın (DSM) 2013 yılında çıkarılan 5. Baskısında "Beslenme ve Yeme Bozuklukları" bölümünde kendine özgü tanı ölçütleri olan bir yeme bozukluğu olarak tanımlanmıştır.[95] TYB'nin major bir komponenti olmasının yanında tıkinircasına yeme davranışı DSM-5'in bu bölümde yer alan neredeyse tüm yeme bozukluklarının (Bulumia nervoza, Anoreksiya nervoza binge/purge tipi) bir komponentidir.

II.7.2 TIKINIRCASINA YEME BOZUKLUĞUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ

TYB erişkinlerde en yaygın görülen yeme bozukluğudur. [96] Epidemiyolojik çalışmalar, TYB'nin genel nüfus içindeki yaygınlık oranlarının %0.7 ve %6.6; yaşam boyu yaygınlığının %3 olduğunu göstermektedir. [97] TYB sıklıkla yirmili yaşlarda başlar, kadınlarda daha sık görülür.[98]

Türkiye'de yeme bozukluklarının üniversite öğrencileri arasındaki yaygınlığını araştırmak için 2006 yılında yapılan bir çalışmada, 951 (492 kız, 459 erkek) öğrencinin 21'inde (%2.2) yeme bozukluğuna rastlandığı, bunların 18'inin (%1.7) bulimiya nervoza (BN), 3'ünün (%0.31) ise TYB olduğu; TYB saptanan öğrencilerin hepsinin erkek olduğu tespit edilmiştir.[99] Türkiye'de ergenlerdeki yeme bozukluklarının yaygınlığını araştırmak için yürütülen bir başka çalışmada, TYB yaygınlığının %0.99 olduğu bulunmuştur. Bu oran, anoreksiya nevrozadan (AN) (%0.034) ve BN'den (%0.79) daha yüksektir. [100]

TYB'nin erkeklerdeki prevalansı AN ve BN gibi diğer yeme bozukluklarına göre daha fazla da olsa, kadınlarda daha sık görülür.[97] Yapılan bir çalışmada, TYB'nin erkeklerde en sık görülen yeme bozukluğu olduğu gösterilmiştir. [100] TYB obez kişilerde daha sık görülmektedir. Bu kişilerde %8 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. [101] Öte yandan, kilo vermek için hastaneye başvuran kişilerde TYB'nin görülme oranının % 25-30 olduğu, bariatrik cerrahi hastalarının yaklaşık yarısının TYB tanısı aldığı gösterilmiştir. Obezite ile TYB arasında genetik bir bağ olup olmadığını inceleyen ve ikiz kadınlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, ortak genetik yatkınlığın 0.34 olduğu, bunun “orta düzeyde genetik ilişki” şeklinde değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. TYB'nin Tip-II diabet hastalarında nüfusun geri kalan kesimlerine göre daha sık görüldüğü (%5.7) saptanmıştır. Türkiye'de 110 diabet hastasıyla yürütülen ve bu hastalarda bozulmuş yeme davranışı olup olmadığını araştıran bir çalışmada, diabetiklerde %59.1 oranında bozulmuş yeme davranışı olduğu, bozulmuş yeme davranışı gösterenlerden birinde AN, birinde BN, yedisinde ise TYB olduğu gösterilmiştir.[95]

II.7.3 KLİNİK ÖZELLİKLERİ

TYB'si olan kişiler, benzer koşullarda ve sürede, çoğu kişinin yiyebileceğinden çok daha fazlasını bir-iki saat gibi belirli bir süre içinde yerler. Bu kimseler bu süre içinde hiçbir şeyin kendilerini yemekten alıkoyamayacağı hissine sahiptirler. Yemek yemeyi belli bir noktada durduran sınır yoktur. Kişi kendini denetleyemez; ne yediğini ve ne kadar yediğini düşünemez. Bu kişiler, “olağandan çok daha hızlı”, “rahatsızlık verecek düzeyde” ya da “açlık hissi duyulmayan zamanlarda aşırı ölçülerde yeme” şeklinde tanımlanan davranışlardan birine ya da birkaçına birden sahip olabilirler. [95] Hastalar tekrar tekrar kendini gösteren tıknırcasına yeme dönemlerinde tıknırcanın olumsuz etkilerini giderebilecek tedbirlere (kusma, laksatif kullanımı vb.) hiçbir şekilde başvurmazlar.[95]

TYB'si bulunan kişiler, ne kadar yediklerinden utandıkları için yalnızken yeme eğilimi gösterirler. TYB'ye bağlı olarak, bu bozukluğu yaşayan birey, belirgin bir sıkıntı hissi içerisinde. Bu hastaların yaşadığı sıkıntı hissi, tıknırcasına yeme atağı sırasında ve/veya sonrasında yaşanan hoş olmayan duyguların yanında, tıknırcasına yemenin bir sonucu olarak gelişen vücut ağırlığında ve biçimindeki değişikliklere de bağlıdır. Bu bireyler yemek yeme davranışlarından ya da kilolarından dolayı kendilerinden nefret etme, beden görünümlerinden hoşlanmama ya da iğrenme, bedensel kaygılar ve kişisel ilişkilerde sıkıntı yaşayabilirler. Öte yandan yemek yeme davranışları ya da kiloları kişinin öteki insanlarla ilişkilerini ve çalışma hayatını olumsuz yönde etkiler.[95]

DSM-5'e göre tıknırcasına yeme ataklarının üç ay içerisinde haftada en az bir kez olması gerekmektedir. Tıknırcasına yeme ataklarının süresi değişkenlik gösterebilir. TYB hastalarının çoğuna, değişen derecelerde obezite eşlik etmektedir. Birçok hasta diyet yapmak için yoğun çaba gösterir ancak bu konuda başarısız olur. TYB hastalarının bir kısmı yemeyi kontrol etmek için çabalamaya devam eder, bir kısmı ise daha önceden yaşadıkları başarısız deneyimler nedeniyle diyet yapmayı bırakır.

TYB'ye en sık eşlik eden hastalıklar duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve kişilik bozukluklarıdır. En sık konulan tanı ise %46-51'lik oran ile major depresyondur. TYB, obeziteye bağlı tıbbi komplikasyonlar (Tip-2 diyabet, kalp-damar hastalıkları gibi), yaşam kalitesinin azalması ve bireyin toplum hayatına ayak uyduramaması gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. [95]

II.7.4 KLASİK TEDAVİ YÖNTEMLERİ

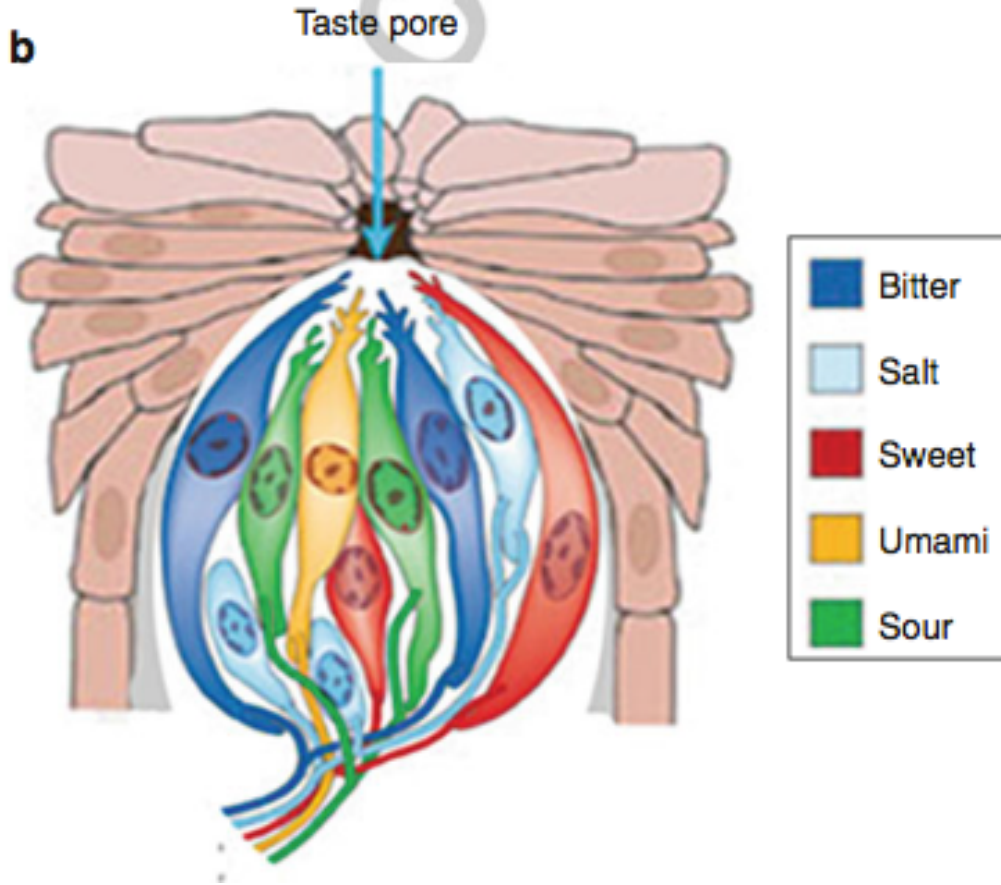
TYB'nin tedavisindeki temel hedefler; tıknırcasına yeme nöbetlerinin ortadan kalkması ve sağlıklı bir yemek yeme alışkanlığının kazanılması, istikrarlı bir vücut ağırlığına sahip olunması, obeziteye bağlı rahatsızlıkların ve bunların yanı sıra görülen ruhsal rahatsızlıkların tedavisidir. Bu hedeflere ulaşmak için ilaç tedavileri; Bilişsel-Davranışçı Terapi, Kendi Kendine Yardım Terapisi, Davranışçı Yöntemlerle Kilo Verme Terapisi, Kişilerarası Psikoterapi, Diyalektik Davranışçı Terapi, Motivasyonel Terapi gibi psikoterapi yöntemleri ve Bariatrik Cerrahi tedavi klinikte rutin olarak kullanılmaktadır.[95]



II.8 TIKINIRCASINA YEMENİN NÖROBİYOLOJİSİ

Yeme bozuklukları ile ilgili patolojik mekanizmaların anlaşılabilmesi için normal yemek yemenin başlattığı reaksiyonların ve tat duyusunun algılanmasının beyinde hangi yolların uyarımı ile gerçekleştiğinin bilinmesi gerekir.

Tat alma duyusu memelilerde dilde başlar. 50-100 kadar tat reseptör hücresi biraraya gelerek ovoid şekilli tat tomurcuklarını oluştururlar. Bu tat tomurcukları dilin papilla adı veren yapılarının üzerinde ve yumuşak damakta bulunurlar. Dilin ön kısmında fungiform, arkasında sirkumvalat ve yanlarında foliat papillalar bulunur. Tat reseptör hücreleri konsentrik kolumnar bir şekilde dizilip, mikrovilluslarını tat tomurcuğunun apikal yüzeyine doğru uzatarak burada tat veren madde ile ilk ilişkiye geçilen yer olan tat gözenegini oluştururlar.[102] (Şekil 2.2)



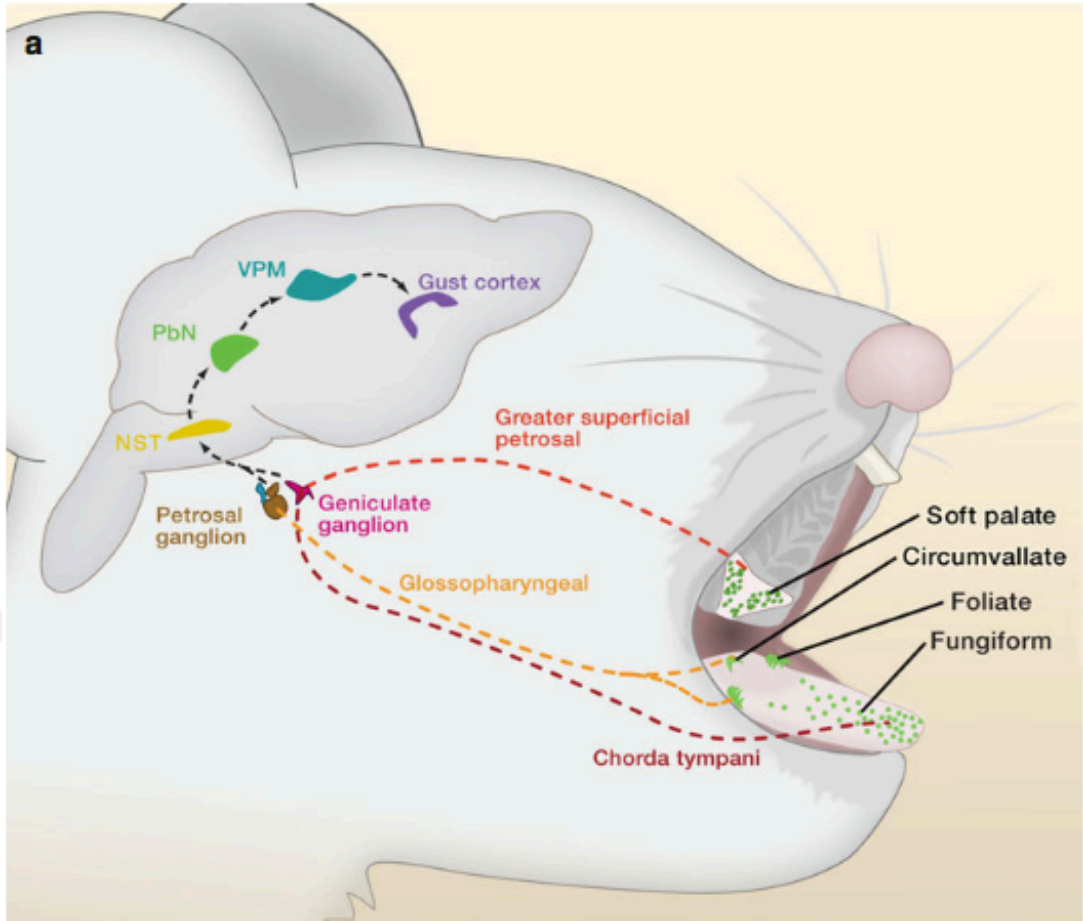
Şekil 2.2: Tat Reseptör Hücreleri. Her tat farklı karakterde reseptör hücreleri ile taşınır. Food Addiction[102] adlı makeleden alınmıştır.

Temel olarak 5 adet primer tat vardır; Acı, tatlı, tuzlu, ekşi ve umami (Japonca iştah açıcı anlamına gelen bir kelime, glutamat veya aminoasitlerden alınan tat).

Her bir tadı algılayan farklı reseptör hücreler ve bunların farklı reseptör tipleri ve hücre içi aktivasyon mekanizmaları vardır. Ortak olan ise her hücreden uyarının karakterine bağlı proksimal uçta sinaptik veziküllerin salınması ve sinirsel iletimin başlamasıdır. Tadın algılanmasında önemli olan hücrede hangi reseptör tipinin kullanıldığı veya ne tür bir ligandın var olduğundan ziyade hangi tip reseptör hücrenin uyarıldığıdır.

Türler arasında şeker tadının algılanmasını sağlayan T1R reseptörleri türler arasında genetik olarak çok varyasyon gösterirler. İnsanlarda bulunan reseptörler hem doğal hem yapay şekerleri algılayabilirken sıçanlarda bulunanlar doğal şekerleri algılar fakat yalnızca sınırlı sayıda yapay şekeri algılayabilirler. [102]

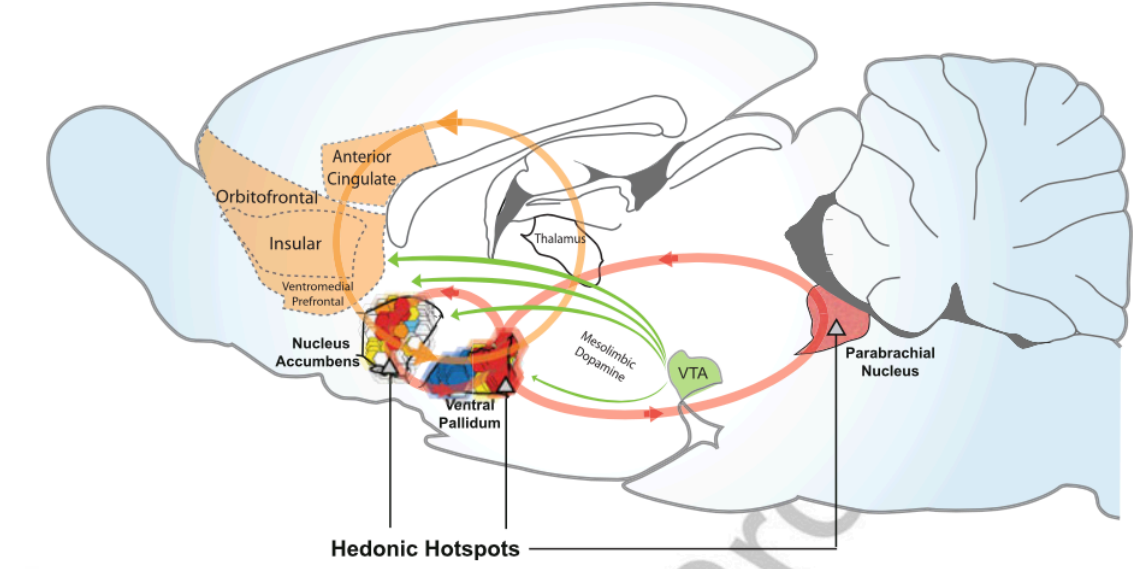
Tat reseptör hücreleri bir nöron değildir. Afferent kranial sinir uçları (N. Chorda tympani, N. Glossopharyngeus, N. Petrosus superficialis major) bu hücrelerden uyarıyı alıp beyine taşırlar. Uyarını beyindeki ilk durağı medulla oblongata'daki nucleus tractus solitarius'dur. Buradan yukarıya taşınan tat duyusu ponsta hayvanlarda olup insanda olmayan nucleus parabrachialis'e uğrar. Burada yemeğin acı veya tatlı olduğu değerlendirilebilir. Yemeğin tadına karşı ilkel pozitif veya negatif yüz mimikleri refleks olarak bu bölgede oluşturulabilir. Ama sağlıklı bir beyinde yemeğe karşı ödül mekanizmasının işlenmesi prosensefalonda olur. (**Şekil 2.3)**)



Şekil 2.3: Tat Duyusunun Sinirsel İletimi. Food Addiction[102] adlı makeleden alınmıştır.

Tat sinyalleri prosensefalona girdiklerinde ikiye ayrılırlar. Alt yolaklar (Limbik yolaklar) subkortikal ödül mekanizmasından sorumlu yapılara (Nucleus accumbens, ventral pallidum, amygdala ve hipotalamus) uzanırlar. Bu yapılar insanlarda yemeğin tadı, kokusu ve görüntüsü ile aktive olabilirler.

Üst yolaklar ise önce talamusa ardından prefrontal korteksin ventrolateral yüzeyinde bulunan tat korteksine giderler. Burada değerlendirilen tat stimulusu zevki kodlayan merkezler olan orbitofrontal korteks ve insula'ya yönlendirilir.[102] (**Şekil 2.4**)



Şekil 2.4: Yemek Ödül Yolakları. Food Addiction[102] adlı makeleden alınmıştır.

II.8.1 YEMEK ÖDÜLÜNÜN OLUŞMASI

Yemek, bağımlılık yaratan diğer maddelerin (sigara, kokain, eroin) aksine doğal bir ödüdür. Bir yemeğin hedonik (zevk veren) karakterinin kodlanmasında primer bölge orbitofrontal korteksdır. Bir yemekten zevk alındığında bu bölge aktif olur. Örneğin çikolatalı süt içen bir insan içtiğinden zevk alması bu bölgenin aktifleşmesi ile olmaktadır. Aynı kişinin çikolatalı süt içmeye doyup zevk almamaya başlaması buranın aktivasyonunun azaldığını göstermektedir. Aynı kişi çikolatalı süttten sonra içmekten zevk aldığı fakat o an içmediği bir vişne suyunu, çikolatalı süte doyduğu vakit içtiğinde orbitofrontal korteks tekrar aktif olmakta ve kişi vişne suyundan zevk almaktadır.

Kişi çikolatalı süte doyduğunda artık bu yiyecek orbitofrontal korteksi daha fazla aktive edemeyecektir. Ama bu durumda diğer yiyeceklerle aktivasyon halen mümkündür ve kişi farklı bir şey yiyerek zevk almaya devam edebilir. Aynı durum insula için de geçerlidir ve orbitofrontal kortekse benzer bir görevi vardır.

Üst yolak daha sonra tekrar alt yolak ile birleşir. Prefrontal korteks, Nucleus Accumbens'e ödül projeksiyonları gönderir. Nucleus Accumbens de aynı şekilde önce ventral pallidum ve hipotalamusa ardından tekrar prefrontal kortekse projeksiyonlar göndererek tat ödül sinyallerinin dolaştığı bir döngü oluştururlar.[102]

II.8.2 YEMEK ÖDÜLÜNE “BEĞENME” OLUŞMASI

Zevk veren bir stimulus orbitofrontal korteks ve insula ile anlaşılır fakat bu zevk hissiyatını beğenme subkortikal yapılar ile gerçekleşir. Bu işten sorumlu iki hedonik nokta, nucleus accumbens ve ventral pallidum’un içinde bulunurlar. Buradaki opioid ve endocannabinoid nörotransmitterlerin artışı beğenme duygusunun oluşmasından sorumludur. Bu iki nokta birbirleriyle kooperasyon içerisinde çalışırlar. Tat beğenisi oluşması için aynı anda her ikisinin birden opioid reseptörlerinin uyarılması gerekir. Birisi uyarılıyorken diğerinin opioid reseptörlerinde bir defekt varsa tat beğenisi oluşmaz.[102]

II.8.3 YEMEK ÖDÜLÜNE “İSTEME” OLUŞMASI

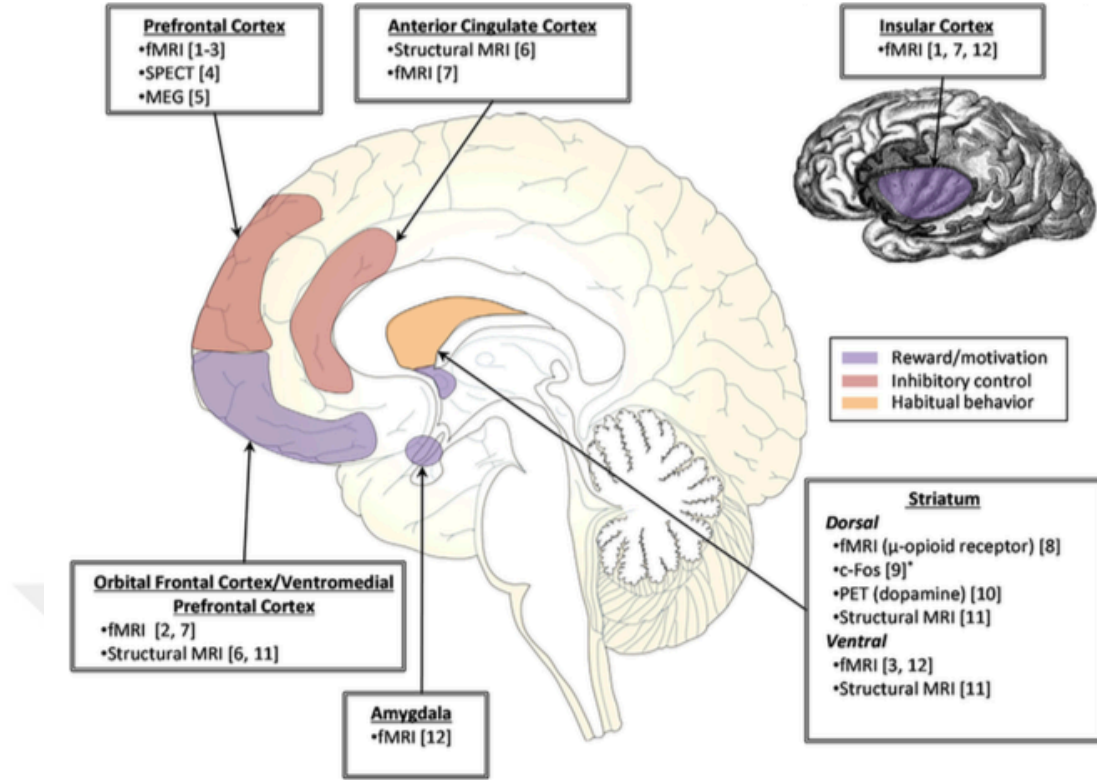
Yemek ödülüne karşı harekete geçirici bir motivasyonun oluşması ve sonucunda ödüle yaklaşılması ve tüketilmesi “isteme” yi oluşturmaktadır. İsteme yemek ödülünü çağrıştıran davranış ve nesneler (cues) ile tetiklenebilir. Bu tetiklenme özellikle aç veya stresde olduğumuzda belirgindir.

Bu mekanizmadan özellikle mezolimbik dopaminerjik yollar sorumludur. “İsteme” ve “beğenme” hem klinik hem nörobiyolojik olarak birbirinden farklı durumlardır. Örneğin, bağımlılık yaratan ilaçlar geçici bir dopamin aktivasyonuna neden olur ve uzun süreli yüksek doz kullanımları dopaminerjik sistemde nöral sensitivizasyona neden olur. Bu yüzden kişi bu ilaçları “istemesine” rağmen belirli bir kullanım süresinden sonra “beğenmez.” Bu durum kompulsif bir isteme halini alır. Impulsivitede, pozitif takviye (positive reinforcement: pozitif bir ödül (zevk veren bir stimulus) için davranışı gerçekleştirme) durumu söz konusu iken bağımlılık süresince bu durum kompulsivite ve negatif takviye (bağımlılık yaratan maddeyi almamış olmanın getirdiği negatif stres durumunun aşılabilmesi için davranışı gerçekleştirme) dönüşür. Hareketin sonucunda herhangi bir ödül durumu kalmamıştır. Aynı durum tıknırcasına yeme için de geçerlidir. [102]

II.8.4 TIKINIRCASINA YEME BOZUKLUĞUNDA İMPULSİVİTE VE KOMPULSİVİTEDEN SORUMLU MEKANİZMALAR

Tıkınırcasına yeme, beynin ödül yollarındaki değişimler sonucu zevk veren (palatable) yiyeceklerin impulsif ve kompulsif tüketimi ile karakterize bir bozukluktur. İmpulsivite yani dürtüsellik, oluşabilecek negatif sonuçları düşünmeden limitli bir ön düşünme sonrası hızlı bir karar verme durumudur. Ödül ilişkili dürtüler ön plandadır. Tam tersine kompulsivite ise hiçbir ödüle hizmet etmeyen tekrarlayan ve kalıcı davranışların yan etkilere rağmen yapılmaya devam edilmesidir. TYB’de impulsivite ve kompulsivitede artış, beyin ödül sistemi sensitivitesinde değişiklikler, yemeğe karşı artmış dikkatsel eğilim ve kognitif fonksiyonlarda bozulma söz konusudur. Tıkınırcasına yeme ataklarında kontrolün kaybedilmesi impulsivitenin bir sonucudur. Bu davranışın herhangi bir ödüle hizmet etmeden tekrarlanması ise kompulsiviteye bağlıdır. [103]

TYB’deki ödül sensitivitesindeki değişikliklerden, ödüle ulaşmak için gerekli davranış ve motivasyonlardan ve impulsiviteden ventral striatum sorumludur. Alışkanlık edinme ve kompulsif davranıştan sorumlu bölge dorsal striatumdur. İmpulsın inhibitör kontrolünden sorumlu en üst yönetici bölge (executive) ise temel olarak prefrontal korteksdir. İnsula tat algısı, karar verme ve beslenme düzenlenmesiyle ilişkilidir.[104] (**Şekil 2.5**)



Şekil 2.5: TYB'nin patofizyolojisinden sorumlu beyin bölgeleri. The neurobiological basis of binge-eating disorder[103] adlı makeleden alınmıştır.

TYB'nin nöropatofizyolojisi ile birçok nörotransmitter sistemin (dopaminerjik, serotonerjik, kolinerjik, nöradrenerjik, GABAerjik, opioiderjik ve glutamaterjik sistemler) ilişkili olduğunun bilinmesine rağmen temel sorunun opioiderjik ve özellikle dopaminerjik sistemde olduğu öngörülmektedir. Ventral striatum'daki dopaminerjik yollar ödülün istenmesi ve oluşan ödül arama motivasyonundan sorumlu iken aynı bölgedeki opioiderjik yollar ödülün hedonik tarafıyla (beğeni) ilişkilidir.[105]

Ventral tegmentum ve ventral striatum arasındaki dopaminerjik yolların bozulmasının artmış impulsiviteyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Artmış impulsivite; hem ventral tegmentum ve ventral striatumdaki D2 reseptör seviyesinin azalmasına hem de dorsal ve ventral striatumdan dopamin salınımının artmasına bağlıdır.

D2 reseptörleri dopamin salınımını düzenleyen otheregülatörlerdir. Ventral tegmentumdaki D2 reseptörleri azalınca ventral ve dorsal striatumdan dopamin salınımı artmakta bu da impulsivitede artışa neden olmaktadır. Impulsivitedeki artıştan sıçanlarda ventral striatal D2 reseptör seviyesi, insanlarda ise ventral tegmentumdaki D2 reseptör seviyesinde azalma sorumludur. Ek olarak substantia nigradaki D3 reseptörlerinin artışı da impulsivitenin artmasıyla doğru orantılıdır.[103]

Artmış kompulsiviteden ise dorsolateral striatumda bulunan D2 reseptör seviyesindeki azalmanın sorumlu olduğu öngörülmektedir. Kompulsif davranışın başlamasının striatonigral direkt ve indirekt yolların arasındaki sinyalizasyon dengesinin bozulmasından dolayı olduğu düşünülmektedir.[103]

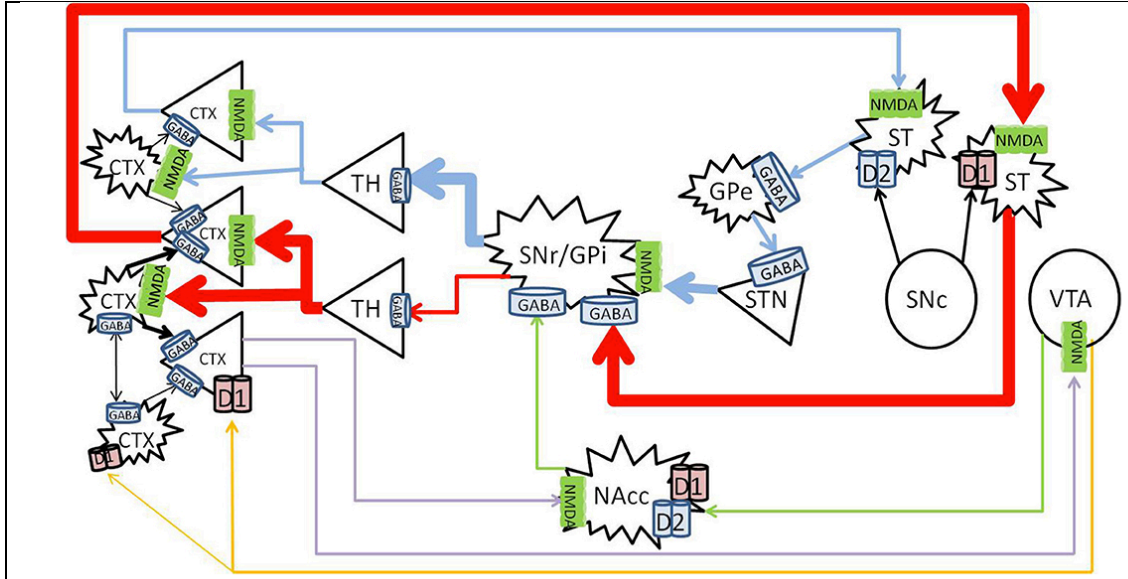
Hastalığın oluşum seyri boyunca dopaminerjik yollardaki progresif değişiklikler ve yemek tüketimi şu şekilde olur;[104]

- 1) İlk baştaki yemek tüketimi ventral striatum kontrolündeki ödöl mekanizmalarının hakimiyetindedir. Yenilen yemek ödöl etkisi yapar, pozitif takviye oluşturur ve zevk verir.
- 2) Impulsivitedeki artış sonrası yemek tüketimi hedefe yönelik bir karakter kazanır ve posterior dorsomedial striatum kontrolündedir.
- 3) Davranış kronikleşip kompulsif bir karakter kazanmıştır ve anterior dorsolateral striatum kontrolündedir.

Striatumun farklı bölgeleri farklı kortikal bölgeler tarafından uyarılır. Kortikal afferentler talamus, amigdala ve hipokampusdan gelen afferentlerle birlikte striatal aktiviteyi düzenlerler. Dorsal striatal nöronların yaklaşık %95'i D1R veya D2R'den en az birini eksprese ederler. Dorsal striatumda D1R eksprese eden medium spiny neuron'lar (MSN) direkt yolağı oluştururken, D2R eksprese edenler indirekt yolağı oluştururlar. D1-MSN direk Gpi ve substantia nigra pars reticulata (SNr) ya projeksiyon verirken D2-MSN aynı bölgeye Gpe ve STN vasıtasıyla projeksiyon verir.[106] (**Şekil2.6**)

Dopamin her iki hücre tipinde de farklı reaksiyonlara neden olur. DA tarafından D1R aktivasyonu bu hücrelerin eksitasyonuna yol açar. Tam tersine D2R aktivasyonu ise sahip olduğu hücrenin uyarılabilirliğini azaltır. Önceden belirtildiği gibi D1R uyarılmasının pozitif takviye edici özelliği vardır. Uyarıcı maddenin ödül özelliği bu yolağın aktive olmasından kaynaklanır. Kişi ödülün sonucu (zevk) için madde kullanır ve bu yolağı aktive eder. Aynı yolağın sürekli uyarılması ise tolerans gelişimini hızlandırır.

Bu yolağın aksine D2-MSN aktive olursa kişi o ödül ve o ödülün çağrışımlarından kaçınır. D2-MSN aktivasyonu ödülün pozitif takviye özelliğini azaltır ve kaçınma davranışı oluşturur. DA bu reseptörlere bağlanırsa D2-MSN'i inhibe eder. Yani DA varlığında D1-MSN aktive olup pozitif takviyeye neden olurken D2-MSN'i inhibe edip ödülünden kaçınmayı engeller. Ayrıca D2-MSN aktivasyonu cezalandırma ile koşullandırmada önem teşkil eder. Ödül mekanizmasında D1-MSN ve D2-MSN ters etkilidirler. Tıkınırcasına yeme bozukluğunun patofizyolojisinde D2R MSN miktarının azalması önem arzeder.[106]



Şekil 2.6: Nigrostriatal, mesokortikal ve mesolimbik yollar. The neurobiology of methamphetamine induced psychosis[107] adlı makaleden alınmıştır.

Kırmızı: Direkt yollar. Kortikal nöronların Striatum'daki D1-MSN'i NMDA reseptörleri ile uyarması sonucu SNr/Gpi inhibe olur ve talamus üzerindeki inhibisyon azalır. Korteks aktivasyonu daha da artar. Bu yollar ödülün pozitif takviyesi ile ilişkilidir.

Mavi: İndirekt yollar. Kortikal nöronlar Striatum'daki D2-MSN'i NMDA reseptörleri ile uyarır. Gpe inhibisyonu ve STN inhibisyonunun azalması sonucu SNr/Gpi aktive olur ve talamus üzerindeki inhibisyon artar. Korteks aktivasyonu azalır. Bu yolların aktivasyonundaki azalma ödülünden kaçınmayı engeller. Kompulsif mekanizmanın oluşmasından sorumludur.

Yeşil: Mezolimbik yollar. Ventral Tegmentum'dan Nac core'a uzanan dopaminerjik yollardır. Nacc SNr/Gpi a inhibitör sinyaller gönderir. Ödülü isteme ve impulsiviteden sorumludur.

Turuncu: Mezokortikal yollar. VTA'dan kortekse uzanan dopaminerjik yollardır. D1 reseptörü eksprese eden piramidal ve ekstrapiramidal nöronlar uyarılır.

Mor: Resiprokal yollar korteksten VTA ve Nacc'a kortikal geridönüş sağlar.

Yuvarlak; dopaminerjik Yıldız; GABAerjik Üçgen; Glutamaterjik hücre gövdelerini belirtir.

Patofizyolojide genetik faktörlerin de payı olup; dopamin sinyalizasyonunun artışından sorumlu Taq1A polimorfizminin A2 aleli ve D2 reseptör bağlanması sorumlu DRD2 geninin rs6277 polimorfizmi TYB'si olan obez hastalarda, TYB'siz obez hastalara göre daha sık görülmektedir. Bu durum TYB'nin oluşması için bir genetik zeminin de olduğunu kanıtlamaktadır. [108]

Bu mekanizmaların haricinde beyin ödül yolları aynı zamanda hipotalamusda açlığı ve tokluğu düzenleyen merkezlerle bağlantı içindedir. Örneğin açlık durumunda hipotalamusdan nöropeptid Y ve oreksin salınımı artar. Oreksin, hedonik noktaları aktive ederek beğenmeyi, mesolimbik dopaminerjik yolları aktive ederek istemeyi artırır. Bu durum aç iken yemekleri daha çok beğenme ve istememizi açıklar. Ters durumda yani toklukta salınan leptin ise bu noktaları baskılar. [102]

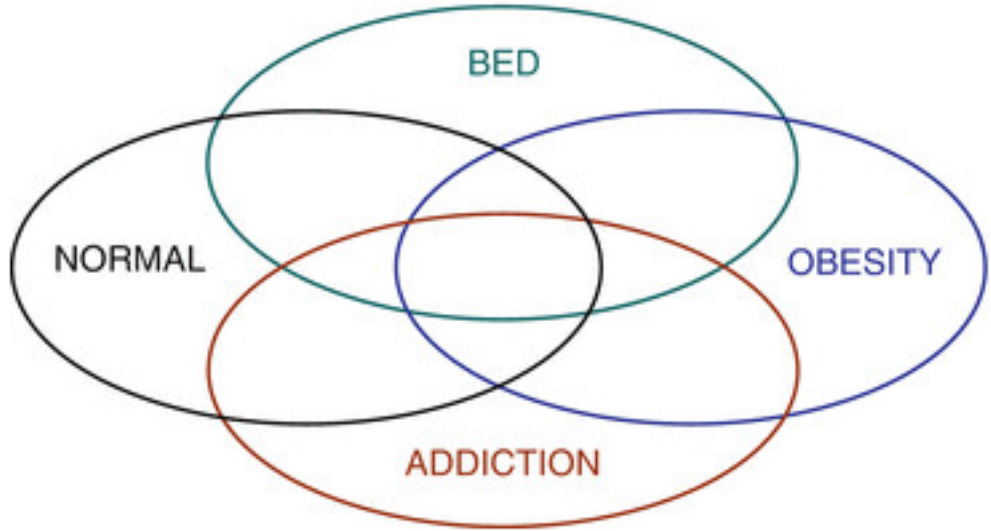
II.9 YEMEK BAĞIMLILIĞI, TIKINIRCASINA YEME BOZUKLUĞU VE OBEZİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yemek bağımlılığı ile obezite arasında yadsınamaz bir asosiasyon vardır fakat bu ikisi birbirlerini tam olarak kapsamazlar. (Şekil 2.7) Obez hastaların bir kısmı yemek bağımlılığı kriterlerine uymazken, bir kısım yemek bağımlısının da fazla kilolu olmadığı bilinmektedir. [109]

Bu bağımlılık ile TYB arasında da geçerlidir. Birçok kişi özellikle üniversite yıllarında alkol kullanırken çok kısıtlı bir zaman diliminde yüksek doz alkol alımını (binge drinking) birçok kez tecrübe etmiştir. Fakat bu kişilerin çok büyük bir bölümü alkol bağımlısı değildir. Benzer şekilde tıkinircasına yeme her zaman yemek bağımlılığına eşlik etmeyebilir. Fakat TYB ile yemek bağımlılığı çok yüksek bir korelasyon göstermektedir.[110]

Obezitenin tanımı vücut kitle indeksinin 30 ve üzeri olmasını içerirken, bu değere ulaşmadaki sürece eşlik eden faktörler tanımda yer almaz. Örneğin bir kişi tiroid hormon bozukluğu, steroid kullanımı veya sedanter hayat tarzı gibi yemek bağımlılığı ile direkt ilişkisi olmayan nedenlerden dolayı obez olabilir. Bu kişilerde, benzer şekilde yeme davranışında bir bozukluk oluşmayabilir. Bir diğer farklı durumsa kişide yemek bağımlılığı ve yeme bozukluğu gelişse bile kişi kompensatuar mekanizmaları (aşırı egzersiz yapma gibi) kullanarak obez olmayabilir. Bu nedenle yemek bağımlılığı subklinik olarak görülebilir ve bu durumda kliniğe yansımaz.

Terazinin diğer ucunda ise kişide yemek bağımlılığı gelişmesini takiben, yeme davranışlarında bozulma (tıkınırcasına yeme bozukluğu) ve bunların sonucunda obezite gelişebilir. Obezite etyolojisine göre henüz tiplendirilmemiş olup tedavisinde önce etyolojisinin ortaya konulması tedavi başarısı açısından önemlidir. Tüm obezite tiplerine etyolojisinden bağımsız olarak diyet, psikolojik tedaviler ve bariatrik cerrahi gibi ortak tedavi uygulamaları yapmaktansa, etyolojisine yönelik tedavi uygulamaları daha efektif sonuç verebilir. Örneğin nörojenik kökenli obezitesi olan bir hastada nöromodulasyon yöntemlerinin uygulanması, nörojenik kökenin altında bir genetik bozukluk yatıyorsa ona uygun tedavilerin verilmesi çözümü daha da kolaylaştıracaktır.



Şekil 2.7: Yemek Bağımlılığı, Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu, Obezite ve Normal Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki. Food Addiction[102] adlı makeden alınmıştır.

Günümüzdeki bilgilerle obezite, yemek bağımlılığı ve TYB'nin ayrı tanılar mı olduğu yoksa aynı sürecin, ortak bir hastalığın farklı parçaları veya farklı dönemleri mi olduğu net olarak bilinmemektedir. Bunun aydınlatılması yemek bağımlılığı olan kişilerin erken tespiti ve bu sayede obezite gelişmeden koruyucu bir tedavi uygulanabilmesinin önünü açacaktır. Bu hastalıkların oluşum mekanizmalarının netleşmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

II.10 İNSANDA PREFRONTAL KORTEKSİN ANATOMİK LOKALİZASYONU VE BİLİNER İŞLEVLERİ

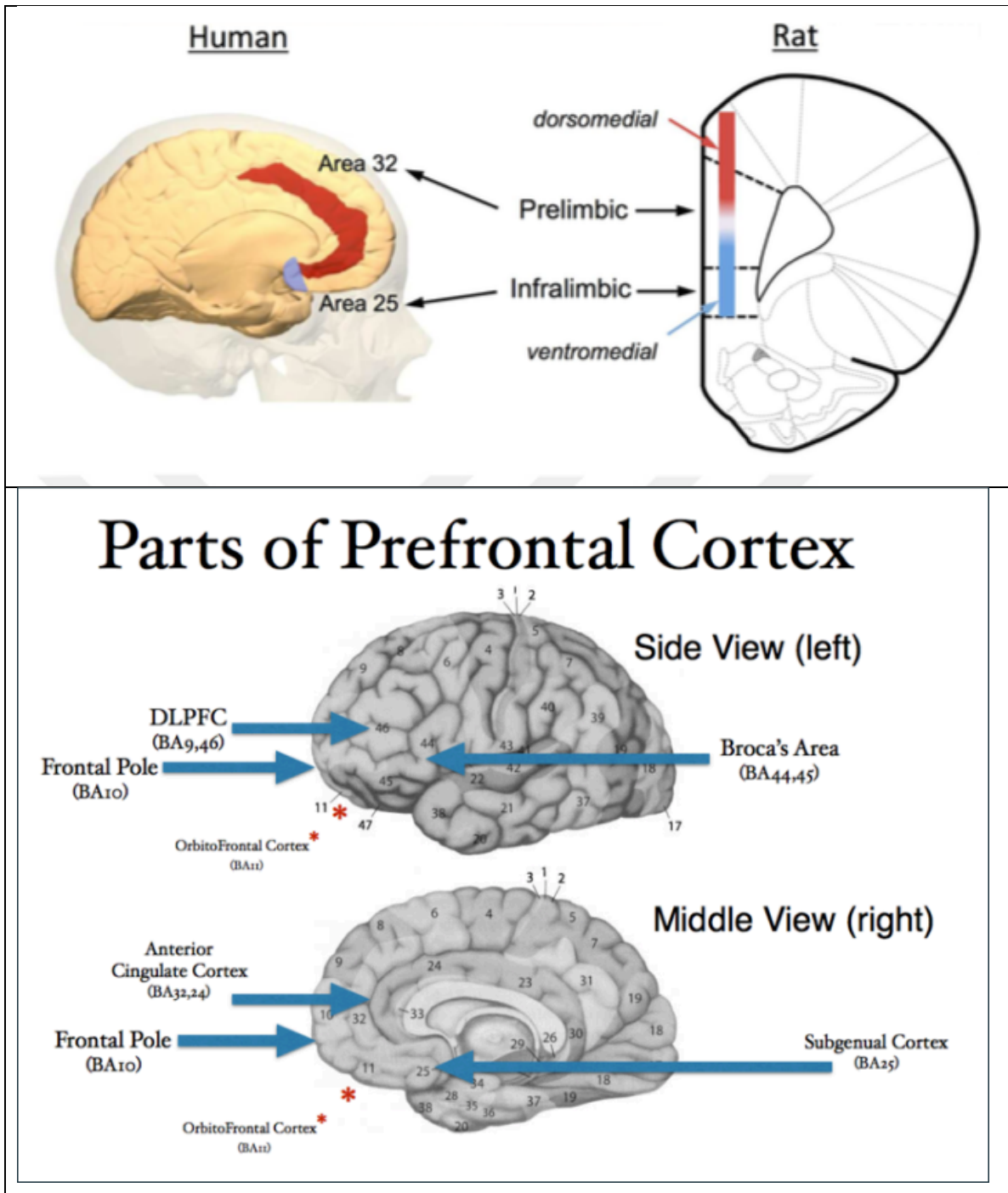
İnsanlarda striatumun inhibitor kontrolünden sorumlu olan kortikal bölgeler dorsolateral prefrontal (Brodmann 9, 46) korteks ve dorsal anterior cingulate (Brodmann 32) korteksdir. Bu bölgelerin sıçanlarda fonksiyonel karşılığı prelimbik korteksdir. Bu bölgelerin insanda bilinen işlevleri **Tablo 5'**de özetlenmiştir. Prefrontal korteksin bölümleri **Tablo 6'**da verilmiştir. **Şekil 2.8'**de prefrontal korteks bölümleri görülmektedir.

Tablo 5: Prelimbik Korteksin İnsanlarda Anatomik Karşılığı ve Görevleri

Brodmann Bölge	İşlev
9	Kısa dönem hafıza, yenilikleri değerlendirme, verbal akışkanlık, hata bulabilme, işitsel dikkat, niyet algılama Sol hemisfer: Empati, hoş ve hoş olmayan duygusal olayların prosesi, özeleştirme, negatif duygulara dikkat Sağ hemisfer: ilişkilendirilmiş niyet, üzüntüyü bastırma, zihin teorisi, hafıza, planlama, hesap yapma, dinselilik, pozitif duygulara dikkat
32	Rasyonel düşünce prosesi, Stroop etkisi
46	Dikkat, çalışma belleği, öz kontrol

Tablo 6: Prefrontal Korteksin Bölümleri. Brodmann Alanı ve Bölgenin İsmi.

8	9	46	44	45	Lat. 47	Orb. 47	11	10
Dorsolateral						Orbitofrontal, Ventromedial, Basal, Orbital	Fronto polar, Anterior, Rostral	
Dorsolateral			Ventrolateral					
Posterior Dorsolat.	Mid-Dorsolateral							



Şekil 2.8 Prefrontal Korteksin Bölümleri ve Sıçanlarda Anatmik Karşılıkları.

A) Brodmann 32 ve 25 nolu alanların sıçanlarda fonksiyonel karşılıkları. *The plasticity of extinction*[111] adlı makaleden alınmıştır. B) İnsanlarda Prefrontal Korteksin Kısımları ve Brodmann Alanları. <http://brainstimulationclinic.squarespace.com/frontal-lobe/> adlı siteden alınmıştır.

II.10 TIKINIRCASINA YEME HAYVAN MODELLERİNDE PREKLİNİK STİMULASYON TEDAVİLERİ

Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu için şu ana kadar 2 adet derin beyin stimulasyonu çalışması yapılmıştır.

Doucette ve ark. [67] sıçanlarda yaptığı çalışmada bilateral elektrodlar NAc core'a yerleştirilmiş olup akut yüksek frekanslı stimulasyon ile kronik tıkınırcasına yeme modelinde tıkınırcasına yeme miktarının azaldığını göstermiştir.

Halpern ve ark. [112] farelerde yaptığı çalışmada unilateral elektrodlar Nac shell'e ve dorsal striatuma yerleştirilmiş olup Nac shell'e akut yüksek frekans stimulasyon verdiğinde tıkınırcasına yeme miktarının azaldığını, dorsal striatum stimulasyonunda ise değişiklik olmadığını izlemiştir. D1R antagonistleri sonucu etkilemezken D2R antagonistlerinin stimulasyonu zayıflattığı tespit edilmiştir.

II.11 HAYVAN MODELLERİNDE PRELİMBİK KORTEKSİ HEDEF ALAN PREKLİNİK STİMULASYON ÇALIŞMALARI

Literatürde prelimbik kortesi hedef alan 2 çalışma vardır. Parthoens ve ark. [113] yaptıkları çalışmada prelimbik kortekse verilen düşük frekanslı stimulasyon sonrası bu bölgede hipermetabolik bir durumun başladığını MicroPET yöntemiyle ortaya koymuşlardır.

Levy ve ark[114] yaptığı çalışmada prelimbik korteks stimulasyonun sıçanlarda kokain arama davranışını ve tüketimi için gerekli motivasyonu azalttığını tespit etmiştir.

Bunların yanı sıra bağımlılık ve özellikle depresyon tedavisinde infralimbik korteks sık kullanılan bir hedef noktasıdır ve bu bölgeyi uyaran bir çok çalışma vardır.[70, 71, 73, 76, 115]

Derin beyin stimulasyonu haricinde son yıllarda beyin yolaklarını deneysel uyarabilmemizi sağlayan optogenetik teknikler de bağımlılık çalışmalarında kullanılmaktadır.

Chen ve ark[116] 2013 yılında Nature dergisinde yayınlanan bir çalışmalarında; prelimbik korteksi optogenetik olarak uyarmaları sonucunda sıçanların kompulsif kokain arama davranışlarının azaldığını yayınlamışlardır.

Creed ve ark. [117] 2015 yılında Science dergisinde yayınladıkları optogenetik tekniklerle yapılan bir çalışmada; prelimbik korteks stimülasyonunun D1R selektif antagonist ilaçlarla birlikte verilmesinin kokain bağımlılığının önlenmesinde çok daha etkin sonuçları olduğunu bulmuşlardır.

II.12 ÇALIŞMANIN HİPOTEZİ

Bağımlılık patofizyolojisinde; kronik madde bağımlılarının dorsolateral prefrontal korteks (Brodmann 9, 46) ve dorsal anterior cingulate kortekslerinde (Brodmann 32) metabolizmanın azaldığı birçok çalışmayla gösterilmiştir. [118, 119] Bu bölgelerin sıçanlardaki karşılığı prelimbik kortekstir. Derin beyin stimülasyonunun düşük frekanslarda aktivasyon özelliği olup striatuma projeksiyon gönderen bu bölgelere uygulanması halinde bu bölgelerin metabolizmalarında artmaya neden olacağı öngörülmektedir. Bunun sonucunda hayvanlarda yüksek kalorili yem arama davranışı ve tüketim motivasyonunun azalması öngörülmektedir.

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

III.1 HAYVANLARIN TEMİNİ VE BAKIMI

8 adet erkek Sprague-Dawley sıçan Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden Paxinos-Watson sıçan beyin atlasından optimum şekilde yararlanabilmek için sıçan ağırlıkları cerrahi esnasında ortalama 267 gr (min: 253 gr; max 280 gr) olacak şekilde temin edildi. Sıçanlar tekli kafeslere standart yem ve suya sınırsız erişebilecekleri, 12 saat ıııklı / 12 saat karanlık ortamda kalacak şekilde yerleştirildiler.

Hayvan sayısı daha önce yapılan DBS bağımlılık modeli hayvan çalışmaları örnek alınarak belirlendi. [113, 120, 121]

Tüm hayvanların herbiri 3 farklı stimulasyon (sham, düşük frekans, yüksek frekans) parametresiyle de uyarılacak şekilde deney dizayn edildi. Parthoens ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanan, prelimbik korteks stimulasyonu sonrası sıçan beynindeki glukoz metabolizmasını microPET yöntemi kullanarak değerlendirdikleri bir çalışmada kullandıkları deney dizaynı modifiye edilerek bu çalışmaya uyarlanmıştır.[113]

Deneyin etik kurul onayı Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (No: 054.2016.mar) Hayvanlara Avrupa Etik Komitesi'nin kabul ettiğı kılavuz (86/609/EEC) doğrultusunda müdahale edilmiştir.

III.2 CERRAHİ

Hayvanların deney sürecince kalacakları odaya uyum sağlamaları için hayvanlar ortamlarına yerleştirildikten sonra 1 hafta beklendi. 1 haftanın sonunda hayvanlara cerrahi planlandı. Sol taraflı unilateral özel yapım paslanmaz çelik konsantrik elektrodların (Plastics One, Virginia, USA MS308-SPC Dış elektrot projeksiyonu 7.1mm, iç elektrot projeksiyonu 0.5mm, iç elektrot çapı 0.15 mm) insanlarda dorsolateral prefrontal korteksin sıçanlardaki analogu olan medial prefrontal korteksin prelimbik bölgesine yerleştirilmesi planlandı. **(Şekil 3.1a)**

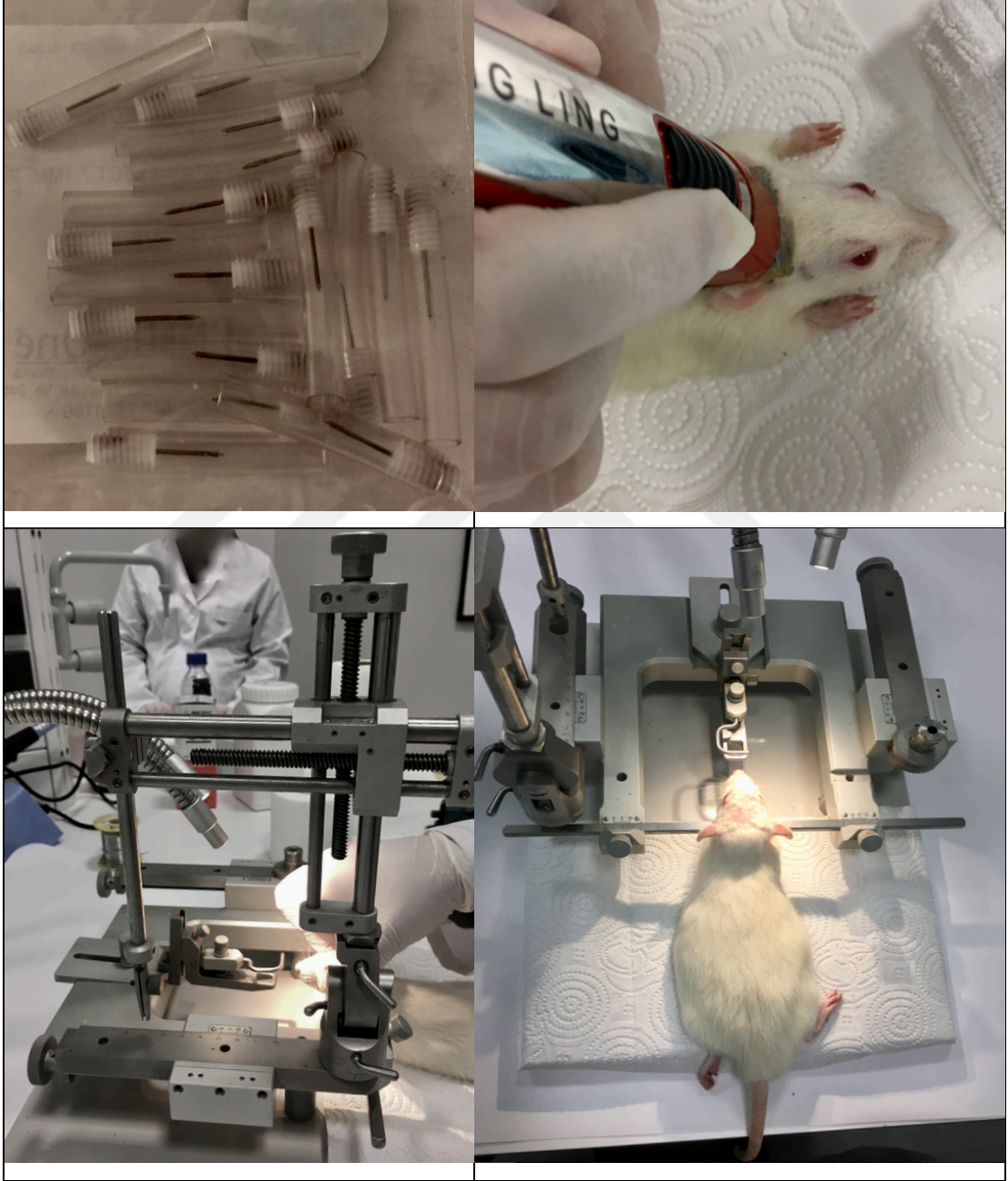
Elektrodun unilateral yerleştirilmesindeki neden bu deneyin laboratuvarımızda ilk kez yapılıyor olmasından dolayı henüz uzun süreli bilateral stimülasyon için yeterli teknik altyapıya sahip olmamamızdan kaynaklanmaktadır. Taraf olarak sol tarafın seçilmesinin nedeni, daha önce yapılan bir çalışmada sol taraflı unilateral stimülasyondan başarılı sonuçlar elde edilmesinden ötürüdür.[113]

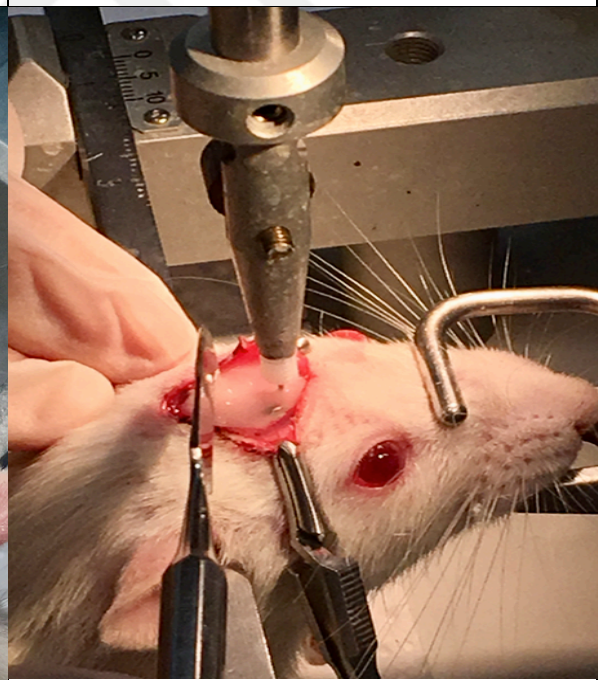
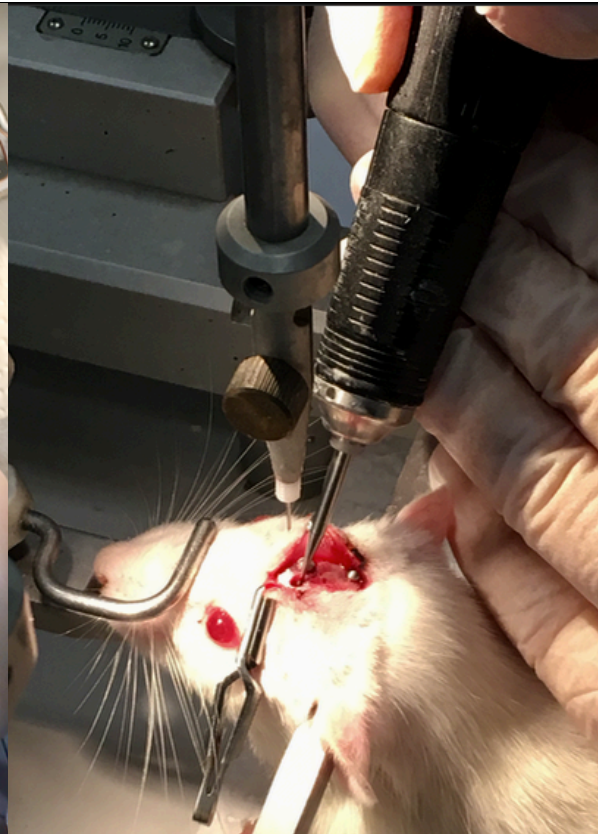
Hayvanların anestezisi ketamin (100mg/kg) ve xylazin (30mg/kg) ile intraperitoneal enjeksiyon yoluyla sağlandı. Anestezi altındaki sıçanın kafası tıraş edilip polyvinil piroldon iyot kompleksi (Batticon %10, Adeka İlaç Sanayi AŞ, Türkiye) ile antisepsi sağlandıktan sonra stereotaksik cerrahi aparata (Model 51600, Stoelting Co, Wood Dale, Illinois, USA) bregma ve lambda aynı Z koordinatında olacak şekilde paralel olarak yerleştirildi. **(Şekil 3.1 b-c-d)**

Anestezi derinliği hayvanların korneal refleksinin kaybolması ile değerlendirildi. Orbita seviyesinden oksipital çentiğe uzanan lineer orta hat cilt insizyonu ile cilt, cilt altı, galea ve periosteum geçildi. Periosteum her iki yana ekarte edilerek kemik üzerinde herhangi bir yumuşak doku bırakmayacak şekilde kemik ortaya kondu. Cilt her iki yanından klempler ile tutturulup laterale çekilerek gerekli ekartasyon sağlandı. Koter yardımıyla hemostaz sağlandı. Yüksek hızlı el drili ile birisi elektrot için diğer üçü tutunma vidaları için olmak üzere 4 adet burr hole açıldı. Sol frontale açılacak burr holün yeri bregmaya göre hesapladığımız elektrodun yerleştirileceği koordinatlara göre belirlendi. 3 adet tutunma vidası açılan burr hollere yerleştirildi. **(Şekil 3.1 e-f)**

Elektrodun yerleştirileceği koordinatlar Paxinos ve Watson Sıçan Beyin Atlası'na göre hesaplandı. [122] Prelimbik korteks için koordinatlar bregmaya göre Mediolateral (ML): 1.0 mm, Dorsoventral (DV): 3.8 mm, Anteroposterior (AP): 3.2 mm olarak belirlendi.

Kafatasına tam dik bir açı ile elektrot önceden hazırlanan burr holden belirlenen koordinatlara yerleştirildi. Elektrotun tespiti akrilik sement (Imicryl Diş Malzemeleri San. Ve Tic. AŞ, Türkiye) ile yapıldı. Cerrahi sonrası tüm sıçanlar tekli kafeslerine alınıp beslenme ortamlarına götürüldüler. (Şekil 3.1 g-h-i-j)







Şekil 3.1: Sıçana elektrot yerleştirmek için uygulanan cerrahi basamaklar.

III.3 TIKINIRCASINA YEME HAYVAN MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Tıkınırcasına yeme hayvan modeli daha önceden tanımlanan kısıtlı ulaşım methoduna göre oluşturulmuştur. [123] Verdiği enerjinin kaynağı olarak %28 protein, %58 karbonhidrat, %18 yağ kullanan ve gram başına 3.1 kcal içeren “standart yem” ve suyun 24 saat boyunca sınırsız olarak sağlandığı sıçanlara, günün karanlık evresine geçildikten yaklaşık 6 saat sonrasında enerji kaynağı olarak %18.1 protein, %35.8 karbonhidrat, %46.1 yağ kullanan ve gram başına 4.6 kcal içeren “şekerli-yagli” yem (IPS Product Supplies Ltd, London) limitli olarak (2 saat boyunca) sınırsız miktarda verilmiştir. (Şekil 3.2)

Şekerli-yagli yemin verilmesinin karanlık evrenin 6.saatine kadar beklenmesinin nedeni sıçanların tok olduğundan emin olmaktır. Sıçanların 24 saat boyunca tükettiği standart sıçan yemi ve limitli zaman diliminde ulaşma açık olan (2 saat boyunca) şekerli-yagli yem tüketimi günlük olarak ölçülmüştür. Önceki bir çalışmada su tüketimi ve vücut ağırlığının tıkınırcasına yeme miktarı ile ilişkisi olmadığı kanıtlandığı için bu değerler takip edilmemiştir.[67]

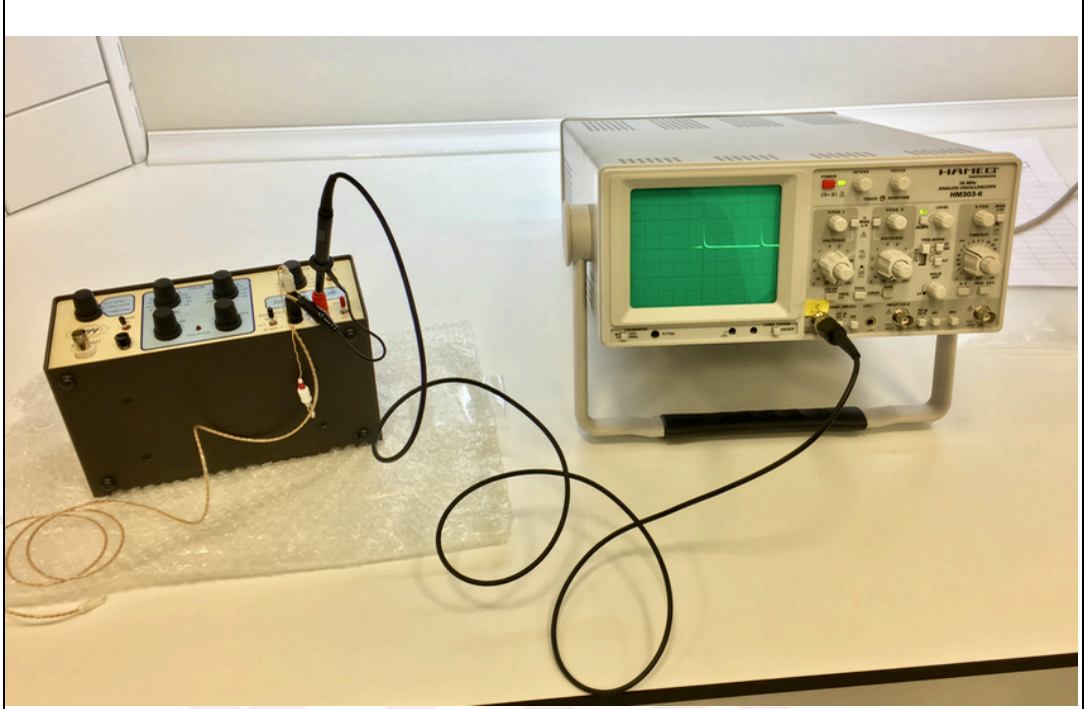
Sıçanların günlük tükettiği şekerli-yagli yem miktarı stabil bir düzeye ulaşana kadar hergün bu döngü devam etmiştir. Stabil düzey olarak; referans alınan çalışmada belirtildiği üzere tüm grubun 2 saatlik oturumlarda toplam tükettiği şekerli-yagli yem miktarının birbirini takip eden 4 günde %10'dan daha az farklılık göstermesi kabul edilmiştir. Bu kritere ulaşıldığında ise tüm grubun kronik tıknırcasına yeme bozukluğuna sahip olduğu kabul edilmiştir.



Şekil 3.2 Model Oluşturulurken Kullanılan Yemler ve Ölçümleri

III.4 DERİN BEYİN STİMULASYONU

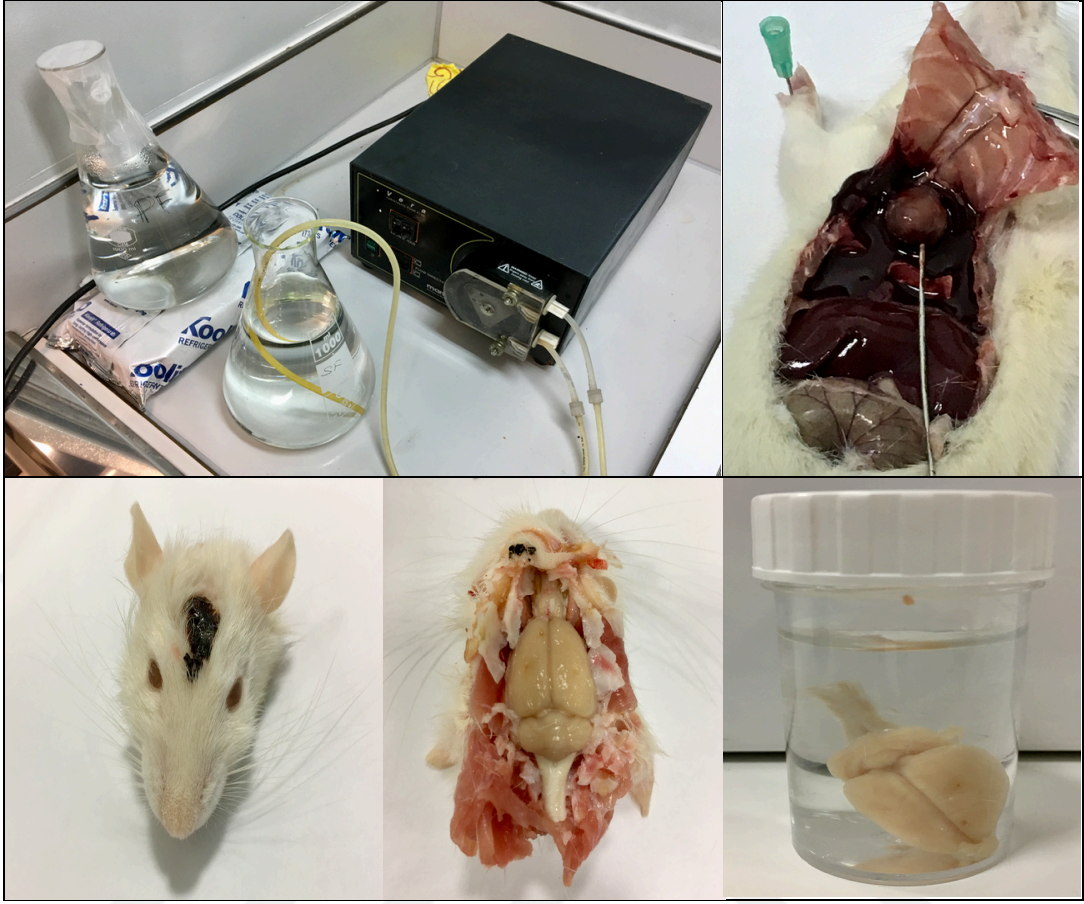
Sıçanlar, kronik tıknırcasına yeme durumuna ulaştıklarında 2 saatlik şekerli-yağlı yem seansları boyunca stimule edilmiştir. Stimulasyon için 3 ayrı parametre kullanılmıştır. 2 gün (2 adet 2 saatlik şekerli-yağlı yem seansı) süren sham stimulasyon döneminde sıçanlar eksternal kablolar ve bir komütatör (commutator) (Plastics One, Virginia, USA) vasıtasıyla akım kontrollü sürekli monofazik puls üreten bir iso/stimulatöre (A320 Isostim World Precision Instruments, Florida, USA) bağlanmışlardır. Bu dönemde hayvanlara herhangi bir stimulasyon verilmemiştir. Takip eden 3 gün boyunca hayvanlar yine aynı düzeneğe bağlanarak düşük frekanslı stimulasyon almışlardır. Kullanılan stimulasyon parametreleri önceki bir çalışmadan alınmış olup 60 Hz frekans, 200 μ s puls genişliği ve 150 μ A şeklindedir.[113] Stimulatörün uyarı değerleri fabrika kalibreli bir oskiloskop (HM 303-6 HAMEG Instruments, Mainhausen, Germany) tarafından monitörize edilmiştir. 3 gün düşük frekanslı stimulasyonu takiben hem post-stimulasyon etkisini görmek hem de akut stimulasyonun etkisinin mümkün olduğunca temizlenebilmesi için 2 gün boyunca sıçanlar herhangi bir stimulatöre bağlanmadan beklendi. 2 günlük süreç boyunca sıçanların 2 saatlik tıknırcasına yeme seanslarında ne kadar şekerli-yağlı yem tükettiği ölçüldü. 2 günün ardından sıçanlar tekrar stimulasyona alındı ve 3 gün boyunca sıçanlara şekerli-yağlı yem seanslarında yüksek frekans stimulasyon verildi. Stimulasyon parametreleri; 130 Hz frekans, 200 μ s puls genişliği ve 150 μ A şeklindedir ve yine aynı çalışma referans alınarak bu parametrelere karar verilmiştir.[113] 3 gün stimulasyonun ardından sıçanların tekrar 2 gün boyunca şekerli-yağlı yem seanslarındaki tüketimi ölçülmüş olup bu dönemde stimulatöre bağlanmamışlardır. Böylelikle oluşacak bir post-stimulasyon etkisi görülmek istenmiştir. (Şekil 3.3)



Şekil 3.3 Stimulator, Oskiloskop ve Stimulasyon Düzenneđi

III.5 ELEKTROT LOKALİZASYONUNUN DOĞRULANMASI

Prelimbik kortekse yerleştirilmesi planlanan elektrodların uçlarının lokalizasyonunun doğrulanabilmesi için deney sonrasında sıçanların beyinleri fikse edilip çıkartıldı. Bu işlem için ilk olarak sıçanların intraperitoneal 100 mg/kg ketamin ve 30 mg/kg xylazin ile anestezisi sağlandı. Toraksları cerrahi olarak açılan sıçanların kalp sol ventrikülünden perfüzyon iğnesi ile girilerek normal salin (%0.9 NaCl) perfüzyonu yapıldı. Sağ atriumları kesilerek perfüzyon sıvısının dışarı çıkması sağlandı. Ardından 0.1 M fosfat tamponlu salin içerisinde %4 paraformaldehit perfüzyonu ile beyin fiksasyonu yapıldı. Fiksasyon sonrası elektrodlar sıçanların kafasından çıkartıldı. Kranyumdan beyin bir bütün halinde çıkartılıp 24 saat boyunca %4 paraformaldehit içinde post-fikse edildi. Sonrasında 2 gün boyunca %30 sukroz çözeltisinde içerisindeki su tamamen dışarı çıkıp beyin dibe çökünceye kadar bekletildi. Beyinler sonrasında dondurulup kryostat ile 40-µm kalınlığında koronel planda kesildi. Lam üzerine alınan kesitler cresyl violet ile (Nissl Boyama) boyandıktan sonra mikroskopda kesitlere bakılarak elektrot uçlarının yerleri tespit edildi. (Şekil 3.4)



Şekil 3.4 Sıçan Beyninin Fiksasyonu.

III.6 VERİ ANALİZİ

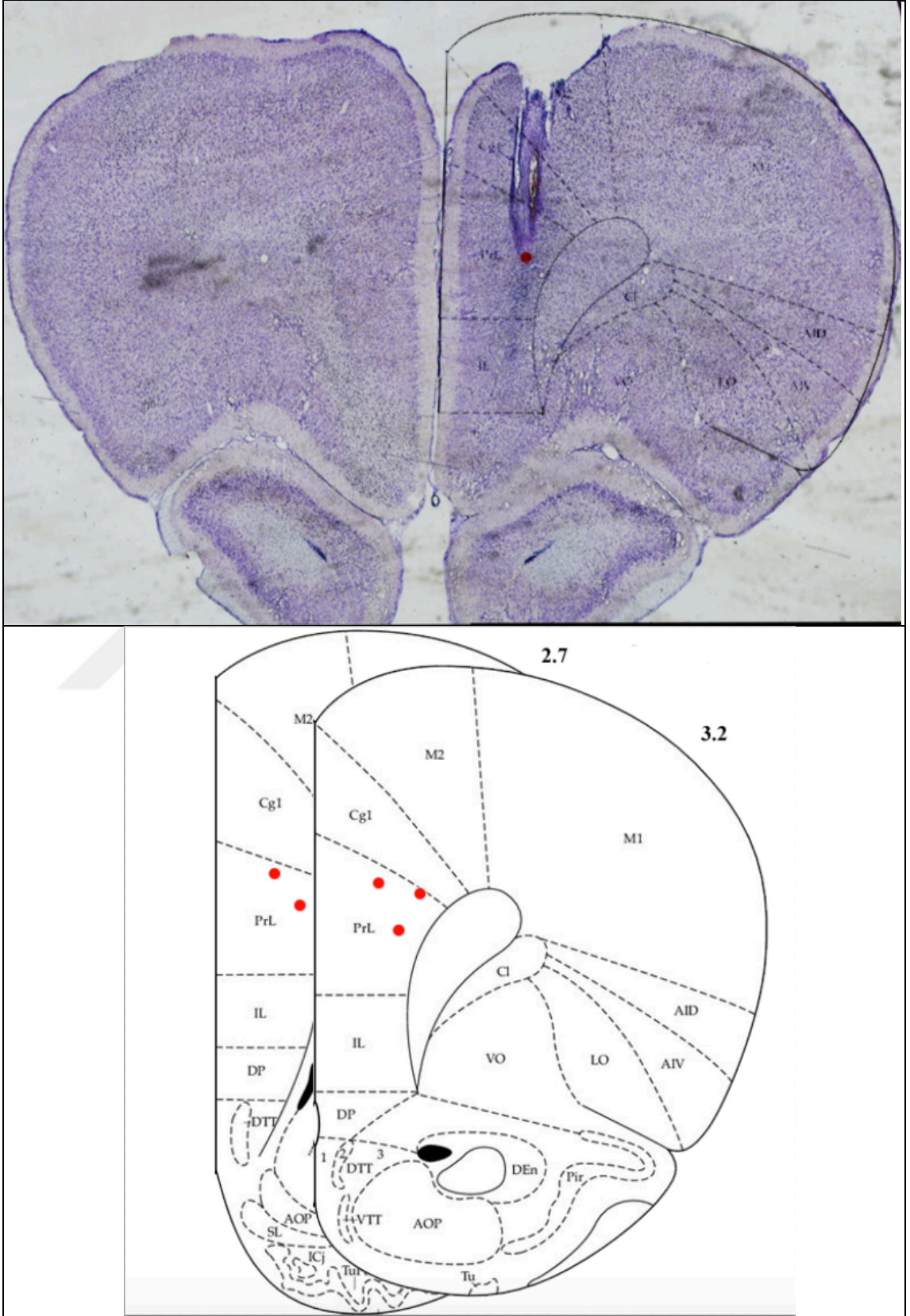
Sham, düşük frekans ve yüksek frekans derin beyin stimülasyonunun tıknırcasına yeme miktarını üzerine etkisinin istatistiksel analizi için GraphPad Prism 5.0 programında 1 way analysis of variance (ANOVA) kullanıldı. Analiz sonucu gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu saptanınca, post hoc gruplar arasında ikili karşılaştırma Bonferroni testi ile yapıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

BÖLÜM IV

BULGULAR

IV.1 ELEKTROT LOKALİZASYONUNUN DOĞRULANMASI

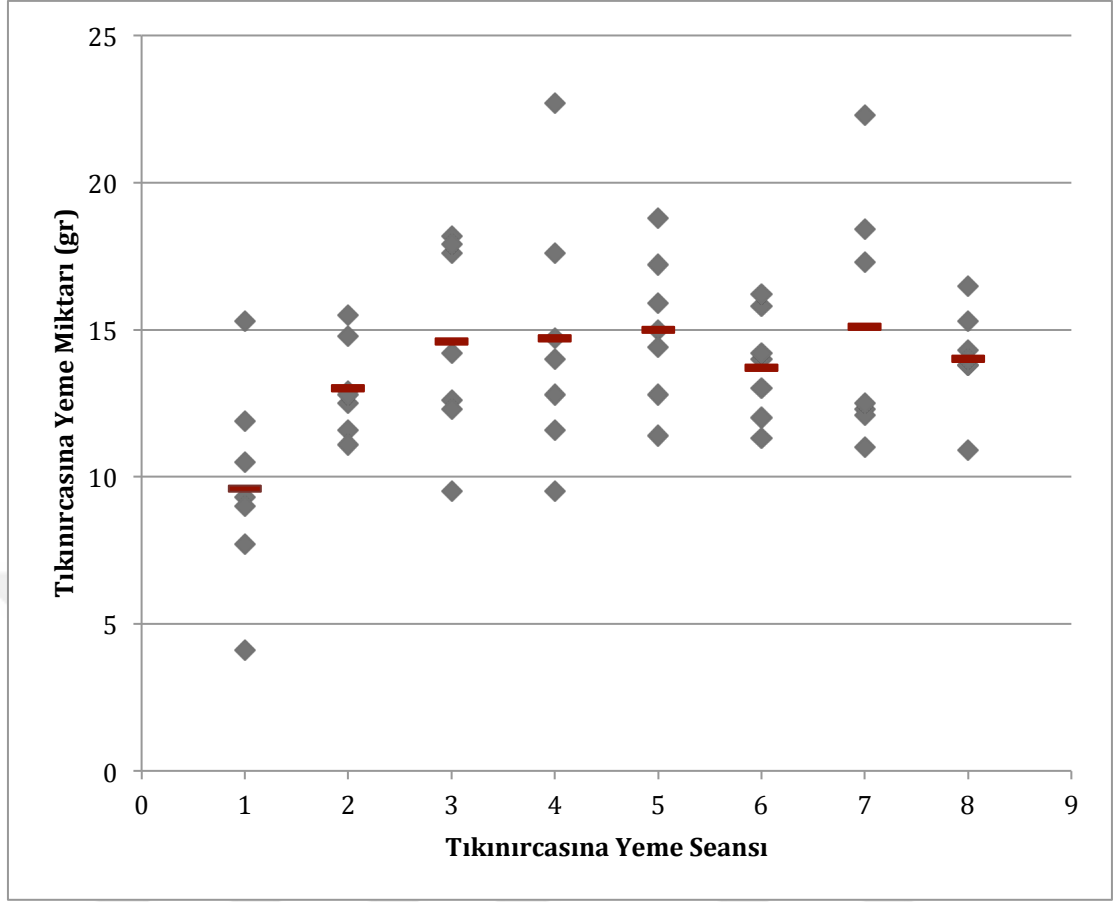
Sıçanların 2 tanesinin daha stimülasyon döneminde kafalarından elektrotlarının çıkması üzerine, değerlendirme stimülasyon dönemi başarıyla gerçekleştirilmiş 5 sıçan üzerinden yapıldı. Mikroskop görüntülerinde bu 5 sıçanın hepsinin elektrotlarının uçlarının prelimbik korteks içinde olduğu tespit edildi. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1: Elektrot lokalizasyonlarının Tespiti

IV.2 TIKINIRCASINA YEME MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Cerrahi sonrası sıçanların tıkinircasına yeme davranışını kazanmaları 6 gün sürdü. (Şekil 4.2) Bu süre daha önceden yayınlanan literatür ile korrelasyon göstermektedir. [123] Sıçanların hem şekerli-yagli yeme hem de standart yeme erişimlerinin olduğu 2 saatlik seansların hiçbirinde standart yemi yemediği sadece şekerli-yagli yemi tükettiği izlendi. Hayvanlar arasındaki tıkinircasına yeme miktarlarındaki varyasyonlar önceki çalışmalar sonrası ortaya konulan tıkinircasına yemeye hassasiyet-direnç fenomeniyle uyumludur. [124] Önceki çalışmalarda sıçanların tıkinircasına yeme miktarlarıyla vücut ağırlıkları arasında korreleasyon bulunmadığı için bu çalışmada tıkinircasına yeme miktarının vücut ağırlığına göre normalizasyonu yapılmamıştır.[67] Tıkinircasına yeme modeli oluştururken 1 sıçanın elektrodu kafasından çıkmış olup o sıçan çalışma dışı bırakılmıştır. Hesap analizi 7 sıçan üzerinden yapılmıştır. Sıçanların hepsinin tıkinircasına yeme seansları başladıktan sonra günlük standart yem tüketimleri azalmasına rağmen toplam günlük kalori alımları artmıştır.

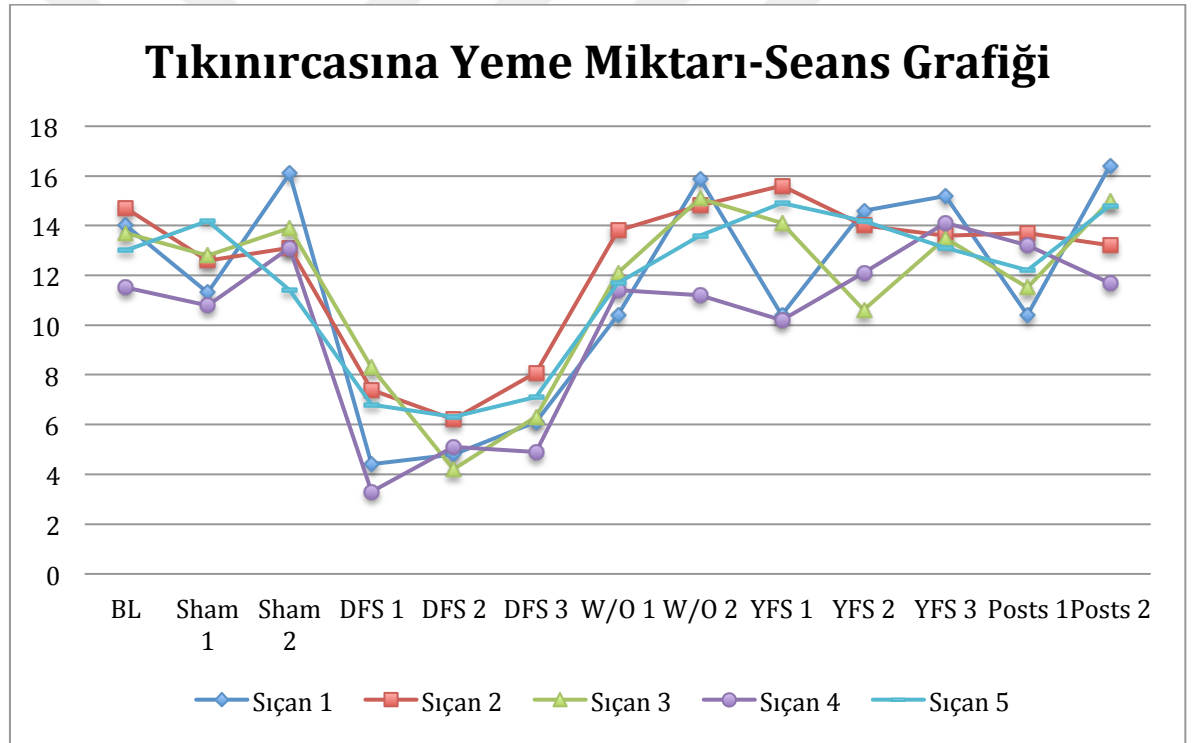


Şekil 4.2: Tıkınırcasına Yeme Miktarlarının Günlük Grafiği. Gri noktalar sıçanların günlük tıkınırcasına yeme miktarlarını gram cinsinden belirtmektedir. Kırmızı çizgiler ise grubun günlük ortalama tıkınırcasına yeme miktarını belirtmektedir. 6. Günden itibaren son 4 günün ortalama tıkınırcasına yeme miktarında %10 dan daha az bir varyasyon olması bize modelin başarı ile oluştuğunu göstermektedir.

IV.3 STİMULASYON ETKİLERİ

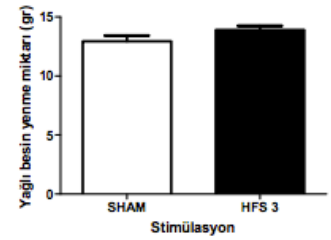
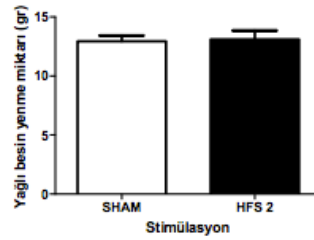
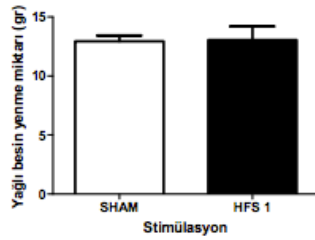
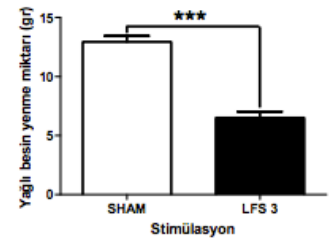
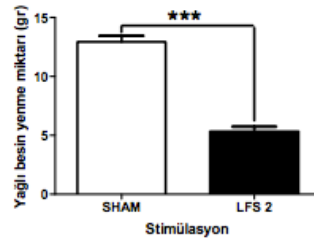
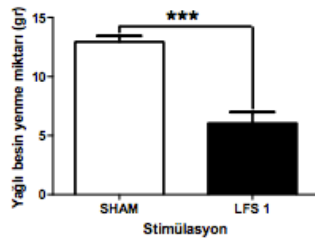
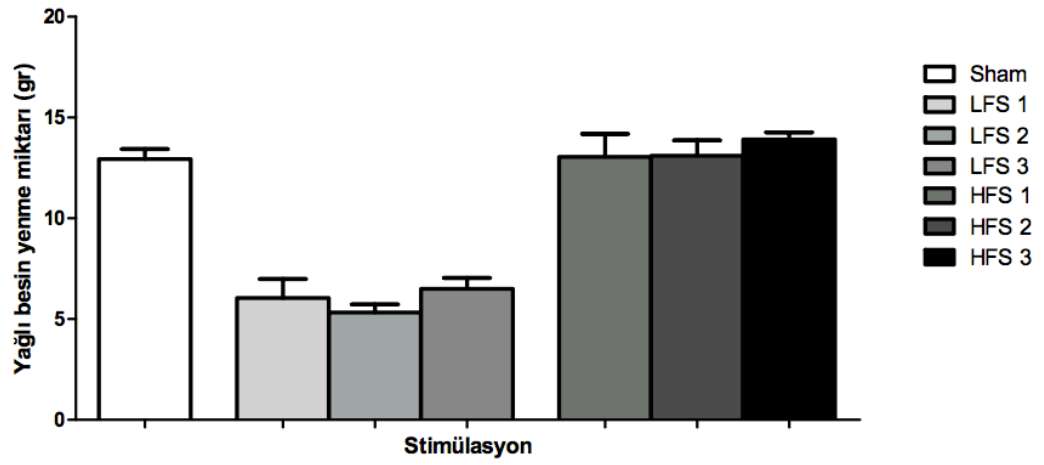
Tedavi seansları (Sham (1. ve 2. Gün toplamı), Düşük frekans stimülasyon (DFS) (DFS 1.Gün, DFS 2.Gün, DFS 3.Gün), Yüksek frekans stimülasyon (YFS) (YFS 1.Gün, YFS 2.Gün, YFS 3.Gün)) ile tüketilen yem miktarı arasında yapılan tek yönlü ANOVA sonucu anlamlı bir tedavi efekti bulundu. [$F(6, 33) = 30,56, p < 0.0001$]

Sonrasında seanslar arası ikili karşılaştırma post hoc Bonferroni testi ile yapıldı. Sham seansı (M:12.93 SD:1.57) ile DFS1 (M:6.04 SD:1.98) arasında anlamlı (***) $p < 0.0001$), DFS2 (M:5.32 SD:0.85) arasında anlamlı (***) $p < 0.0001$ ve DFS3 (M:6.50 SD:1.12) arasında anlamlı (***) $p < 0.0001$ ilişki saptandı. Sham seansı ile YFS1 (M:13.04 SD:2.41), YFS2 (M:13.10 SD:1.60) ve YFS3 (M:13.90 SD:0.76) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Şekil 4.3 – 4.4)



Şekil 4.3: Sıçanların Stimülasyon Seanslarında Tükettikleri Yem Miktarları.

BL: Baseline (Bazal Tüketim Değeri) W/O: Washout (Etkinin Geçme Süresi) Posts: Post-Stimülasyon Dönemi



Şekil 4.4 Stimülasyon Seanslarının Karşılaştırılması

Unilateral prelimbik korteks düşük frekans DBS sonrası tıknırcasına yeme miktarlarında anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Aynı etki yüksek frekans DBS sonrası izlenmemiştir. Hayvanların stimülasyon seanslarında hem şekerli-yagli yeme hem de standart yeme ulaşımının olmasına rağmen, bu seanslarda hiçbir hayvan standart yem tüketmemiştir.

BÖLÜM V

TARTIŞMA VE SONUÇ

V.1 TARTIŞMA

Prefrontal korteks ödöl mekanizmasının inhibitör kontrolünde önemli bir merkez olup, bağımlılık nöromodulator tedavi modaliteleri için yeni bir hedeftir. Önceki çalışmalarda bu bölgenin derin beyin stimülasyonu sonucu sıçanlarda kokain arama davranışında ve tüketim motivasyonunda azalma tespit edilmiştir. [114]

Bu çalışmada, sıçanlara 2 saatlik seanslar boyunca yüksek kalorili şekerli-yagli yeme kısıtlı ulaşım imkanı vererek tıknırcasına yeme modeli oluşturduk. Hipotezde önerdiğimiz gibi, prelimbik korteksin düşük frekans stimülasyonunun tıknırcasına yeme miktarını azalttığını gördük. Aynı etkiyi yüksek frekanslı stimülasyonun oluşturmadığını izledik.

Bu durum, daha önce literatürde belirtilen; düşük frekansın nöronal yolları aktive ettiği, yüksek frekansın ise bu yollar üzerinde inhibitör etkisinin olduğu bilgisiyle açıklanabilir.[113]

Düşük frekans stimülasyon verilmesinden hemen sonraki seanslarda sıçanların tekrar eski yem tüketim miktarlarına geri döndüğünü izledik. Bu bize tedavinin akut etkili olduğunu, stimülasyon olduğu sürece davranışsal değişikliklerin olduğunu, stimülasyon kesilince tedavi etkisinin ortadan kalktığını gösterdi. Bu bölgenin uzun dönem stimülasyonunun ödöl mekanizması yolları üzerine kronik etkilerinin nasıl olacağı merak konusudur. Klinik uygulamada stimülasyonun sürekli mi yapılması gerekeceği yoksa limitli bir süre yapmanın yeterli mi olacağının anlaşılması için uzun dönemli stimülasyon tedavi modellerine ihtiyaç vardır.

Önceki yıllarda yapılan diğer tıknırcasına yeme DBS modellerine baktığımızda literatürde iki çalışma olduğu dikkat çekmektedir. Birisi Doucette [67] diğeri Halpern ve ark. [112] tarafından yapılan iki çalışmada da hedef nokta olarak Nucleus Accumbens seçilmiştir. Ödül mekanizmasının önemli bir parçası olan NAc'ın stimülasyonunun akut dönemde etkili olduğu fakat kronik dönem modellerinde (diyet nedenli obezite veya tıknırcasına yeme relaps modeli gibi) başarılı olmadığı izlenmiştir. Bunun nedeni olarak hayvanlarda yüksek kalorili yemek tüketim motivasyonundaki artışın önlenemediği hipotezi ortaya konulmuştur. Prelimbik korteks stimülasyonunun temel hedefi bu artmış motivasyonu baskılamak olduğu için prelimbik korteks stimülasyonunun uzun dönem tedavide NAc DBS'e göre daha etkili olabileceğini öngörmekteyiz.

Prefrontal korteksin tıknırcasına yeme patofizyolojisindeki etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Şu an ki hipotezler, korteksin striatumdaki D2-MSN i aktive ederek artmış dürtüsellik ve motivasyonu azalttığı yönündedir. Striatumun hangi bölümünün etkilendiği (ventral-dorsal), nasıl bir mekanizma ile etkinin gerçekleştiği, bu etkinin kronik dönemde nasıl bozulduğu yeni çalışmalarla ortaya konmalıdır.

Bu çalışmanın en büyük handikaplarından biri teknik koşullardan ötürü az sayıda hayvan ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Az sayıdaki hayvanın bir kısmının kafalarındaki elektrotların düşmesi ise grup sayısının daha da küçülmesine neden olmuştur. Literatürdeki diğer bağımlılık DBS modelleri çalışmalarında kullanılan hayvan sayıları **Tablo 7**'de verilmiştir.

Tablo 7: Bağımlılık DBS Modellerinde Kullanılan Hayvan Sayıları			
Çalışma Sahibi	Uyarılan Bölge	Model	Kullanılan Hayvan Sayısı
Parthoens[113]	Prelimbik korteks	microPET	9
Doucette [67]	NAc	Binge Eating	18
Halpern[112]	NAc / Dorsal striatum	Binge Eating	30
Wilden[121]	NAC	Alkol	7
Levy[114]	Lateral hipotalamus / Prelimbik Korteks	Kokain	40
Henderson [120]	NAc	Alkol	9
Knapp[125]	NAc	Alkol	9

Bu çalışmaların bir kısmında stimulyasyon ve sham grubu ayrı olup, [67, 112, 114] diğler bir kısmında aynı sıçan grupları önce sham stimulyasyon alıp arkasından stimulyasyon almıştır.[113, 120, 121, 125] Bizim çalışmamızda da aynı sıçan grupları önce sham stimulyasyona alınıp arkasından gerçek stimulyasyon yapılarak birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Elektrodların düşmesinin nedeni olarak önerilerimiz; 1) Tespit için kullandığımız vida sayısı yetersiz olabilir. Bu çalışmada 3 adet tespit vidası kullanıldı. Bu sayının 4 veya 5 yapılması daha uygun olabilirdi. 2) Vida boyutu olarak 1.6 mm (Plastics One Skull Screws 0-80 X 1/16) şaft uzunluğu olan vidalar yerine daha uzun (2.4 veya 3.2 mm) vidalar kullanmak tutunma alanımızı arttırabilirdi.

Az sayıda hayvan kullanmamızın bizim açımızdan bir dezavantajı ise prelimbik korteksin çok geniş bir yapı olması nedeniyle hangi bölümünün simulyasyonunun (ön-orta-arka) daha etkili olacağının tespit edilememiş olmasıdır. Daha önceki çalışmalarda belirtilen hayvanların tıknırcasına yeme miktarındaki ve tedavi cevaplarındaki varyasyonlara belki de hayvan sayısının azlığı yüzünden bu çalışmada rastlanılmamış olunabilir.

V.2 SONUÇ

Unilateral prelimbik korteks düşük frekans derin beyin stimulasyonunun tıknırcasına yeme miktarını anlamlı azalttığı, aynı bölgenin yüksek frekans derin beyin stimulasyonunun tıknırcasına yeme miktarı üzerinde anlamlı bir değışikliğe yol açmadığı bulunmuştur.



KAYNAKLAR

1. Mogilner, A., *Brain stimulation: current applications and future prospects*. Thalamus & Related Systems, 2001. **1**: p. 255-267.
2. Fodstad, H. and M. Hariz, *Electricity in the treatment of nervous system disease*. Acta Neurochir Suppl, 2007. **97**(Pt 1): p. 11-9.
3. Spiegel, E.A., et al., *Some recent studies of the strio-pallidum and the thalamus in relation to extrapyramidal disorders*. Rev Can Biol, 1961. **20**: p. 351-7.
4. Hassler, R., et al., *Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances*. Brain, 1960. **83**: p. 337-50.
5. Mazars, G., L. Merienne, and C. Cioloca, *[Treatment of certain types of pain with implantable thalamic stimulators]*. Neurochirurgie, 1974. **20**(2): p. 117-24.
6. Hosobuchi, Y., J.E. Adams, and B. Rutkin, *Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa*. Arch Neurol, 1973. **29**(3): p. 158-61.
7. Benabid, A.L., et al., *Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease*. Appl Neurophysiol, 1987. **50**(1-6): p. 344-6.
8. Schultz, D.G., *Medtronic Activa Dystonia Therapy in: F.a.D Administration (Ed.)*, Rockville MD. 2003.
9. Tillmann, D.B., *Reclaim Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder (OCD) Therapy in: F.a.D Administration (Ed.) Food and Drug Administration, Rockville MD*. 2009.
10. Foreman, C., *RNS System, in: F.a.D Administration (Ed.)*, Silver Spring, MD. 2013.
11. Fisher, R., et al., *Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy*. Epilepsia, 2010. **51**(5): p. 899-908.
12. Kringelbach, M.L., et al., *Sing the mind electric - principles of deep brain stimulation*. Eur J Neurosci, 2010. **32**(7): p. 1070-9.
13. McIntyre, C.C. and P.J. Hahn, *Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation*. Neurobiol Dis, 2010. **38**(3): p. 329-37.
14. Windels, F., et al., *Pallidal origin of GABA release within the substantia nigra pars reticulata during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus*. J Neurosci, 2005. **25**(20): p. 5079-86.
15. McIntyre, C.C., et al., *Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both*. Clin Neurophysiol, 2004. **115**(6): p. 1239-48.

16. Ranck, J.B., Jr., *Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review*. Brain Res, 1975. **98**(3): p. 417-40.
17. Lozano, A.M. and N. Lipsman, *Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation*. Neuron, 2013. **77**(3): p. 406-24.
18. Krack, P., et al., *Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders*. Mov Disord, 2017. **32**(1): p. 36-52.
19. Picillo, M. and A. Fasano, *Recent advances in Essential Tremor: Surgical treatment*. Parkinsonism Relat Disord, 2016. **22 Suppl 1**: p. S171-5.
20. Hassan, A. and J.A. van Gerpen, *Orthostatic Tremor and Orthostatic Myoclonus: Weight-bearing Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review, New Insights, and Unresolved Questions*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2016. **6**: p. 417.
21. Alqwaifly, M., *Treatment responsive Holmes tremor: case report and literature review*. Int J Health Sci (Qassim), 2016. **10**(4): p. 558-562.
22. Ho, A.L., et al., *Deep brain stimulation for vocal tremor: a comprehensive, multidisciplinary methodology*. Neurosurg Focus, 2015. **38**(6): p. E6.
23. Meissner, W.G., et al., *Outcome of deep brain stimulation in slowly progressive multiple system atrophy: A clinico-pathological series and review of the literature*. Parkinsonism Relat Disord, 2016. **24**: p. 69-75.
24. Sidiropoulos, C., et al., *Bilateral pallidal stimulation for Wilson's disease*. Mov Disord, 2013. **28**(9): p. 1292-5.
25. Wojtecki, L., et al., *Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease- Preliminary Evidence on Pathophysiology, Efficacy and Safety*. Brain Sci, 2016. **6**(3).
26. Hollingworth, M., et al., *Single Electrode Deep Brain Stimulation with Dual Targeting at Dual Frequency for the Treatment of Chronic Pain: A Case Series and Review of the Literature*. Brain Sci, 2017. **7**(1).
27. Robbins, M.S., et al., *Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines*. Headache, 2016. **56**(7): p. 1093-106.
28. Schwedt, T.J. and B. Vargas, *Neurostimulation for Treatment of Migraine and Cluster Headache*. Pain Med, 2015. **16**(9): p. 1827-34.
29. Rossi, P.J., et al., *Proceedings of the Third Annual Deep Brain Stimulation Think Tank: A Review of Emerging Issues and Technologies*. Front Neurosci, 2016. **10**: p. 119.
30. Andrade, P. and V. Visser-Vandewalle, *DBS in Tourette syndrome: where are we standing now?* J Neural Transm (Vienna), 2016. **123**(7): p. 791-6.
31. Agarwal, P., et al., *Schizophrenia and neurosurgery: A dark past with hope of a brighter future*. J Clin Neurosci, 2016. **34**: p. 53-58.
32. Kasemsuk, C., G. Oyama, and N. Hattori, *Management of impulse control disorders with deep brain stimulation: A double-edged sword*. J Neurol Sci, 2017.

33. Franzini, A., et al., *Deep-brain stimulation for aggressive and disruptive behavior*. World Neurosurg, 2013. **80**(3-4): p. S29 e11-4.
34. Sinha, S., R.A. McGovern, and S.A. Sheth, *Deep brain stimulation for severe autism: from pathophysiology to procedure*. Neurosurg Focus, 2015. **38**(6): p. E3.
35. Reznikov, R. and C. Hamani, *Posttraumatic Stress Disorder: Perspectives for the Use of Deep Brain Stimulation*. Neuromodulation, 2017. **20**(1): p. 7-14.
36. Spagnolo, P.A. and D. Goldman, *Neuromodulation interventions for addictive disorders: challenges, promise, and roadmap for future research*. Brain, 2017.
37. Azevedo, C.A. and A. Mammis, *Neuromodulation Therapies for Alcohol Addiction: A Literature Review*. Neuromodulation, 2017.
38. Rachid, F., *Neurostimulation techniques in the treatment of nicotine dependence: A review*. Am J Addict, 2016. **25**(6): p. 436-51.
39. Zhang, Q., Y.C. Kim, and N.S. Narayanan, *Disease-modifying therapeutic directions for Lewy-Body dementias*. Front Neurosci, 2015. **9**: p. 293.
40. Smit, J.V., et al., *Deep brain stimulation in tinnitus: current and future perspectives*. Brain Res, 2015. **1608**: p. 51-65.
41. Shin, S.S., et al., *Neurostimulation for traumatic brain injury*. J Neurosurg, 2014. **121**(5): p. 1219-31.
42. Basiago, A. and D.K. Binder, *Effects of Deep Brain Stimulation on Autonomic Function*. Brain Sci, 2016. **6**(3).
43. Hyam, J.A., T.Z. Aziz, and A.L. Green, *Control of the lungs via the human brain using neurosurgery*. Prog Brain Res, 2014. **209**: p. 341-66.
44. Ng, F.L., et al., *Device-based Therapy for Hypertension*. Curr Hypertens Rep, 2016. **18**(8): p. 61.
45. Gut, N.K. and P. Winn, *Deep brain stimulation of different pedunculopontine targets in a novel rodent model of parkinsonism*. J Neurosci, 2015. **35**(12): p. 4792-803.
46. Brocker, D.T., et al., *Optimized temporal pattern of brain stimulation designed by computational evolution*. Sci Transl Med, 2017. **9**(371).
47. King, N.O., C.J. Anderson, and A.D. Dorval, *Deep brain stimulation exacerbates hypokinetic dysarthria in a rat model of Parkinson's disease*. J Neurosci Res, 2016. **94**(2): p. 128-38.
48. Chassain, C., et al., *Metabolic, synaptic and behavioral impact of 5-week chronic deep brain stimulation in hemiparkinsonian rats*. J Neurochem, 2016. **136**(5): p. 1004-16.
49. Wang, J., et al., *Coordinated Reset Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus Produces Long-Lasting, Dose-Dependent Motor Improvements in the 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Non-Human Primate Model of Parkinsonism*. Brain Stimul, 2016. **9**(4): p. 609-17.

50. Visanji, N.P., et al., *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus preferentially alters the translational profile of striatopallidal neurons in an animal model of Parkinson's disease*. Front Cell Neurosci, 2015. **9**: p. 221.
51. Anderson, C.J., et al., *Subthalamic deep brain stimulation reduces pathological information transmission to the thalamus in a rat model of parkinsonism*. Front Neural Circuits, 2015. **9**: p. 31.
52. Kaminer, J., P. Thakur, and C. Evinger, *Effects of subthalamic deep brain stimulation on blink abnormalities of 6-OHDA lesioned rats*. J Neurophysiol, 2015. **113**(9): p. 3038-46.
53. Furlanetti, L.L., et al., *Continuous High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Cell Survival and Functional Recovery Following Dopaminergic Cell Transplantation in Rodents*. Neurorehabil Neural Repair, 2015. **29**(10): p. 1001-12.
54. Fischer, D.L., et al., *High-Frequency Stimulation of the Rat Entopeduncular Nucleus Does Not Provide Functional or Morphological Neuroprotection from 6-Hydroxydopamine*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0133957.
55. Melon, C., et al., *Progressive brain metabolic changes under deep brain stimulation of subthalamic nucleus in parkinsonian rats*. J Neurochem, 2015. **132**(6): p. 703-12.
56. Prabhu, S., et al., *Effect of subthalamic nucleus stimulation on penicillin induced focal motor seizures in primate*. Brain Stimul, 2015. **8**(2): p. 177-84.
57. Gibson, W.S., et al., *Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation: Functional Activation Patterns in a Large Animal Model*. Brain Stimul, 2016. **9**(5): p. 770-3.
58. Desai, S.A., et al., *Asynchronous Distributed Multielectrode Microstimulation Reduces Seizures in the Dorsal Tetanus Toxin Model of Temporal Lobe Epilepsy*. Brain Stimul, 2016. **9**(1): p. 86-100.
59. Sobayo, T. and D.J. Mogul, *Should stimulation parameters be individualized to stop seizures: Evidence in support of this approach*. Epilepsia, 2016. **57**(1): p. 131-40.
60. van Heukelum, S., et al., *Timing of high-frequency cortical stimulation in a genetic absence model*. Neuroscience, 2016. **324**: p. 191-201.
61. Zhang, D.X. and E.H. Bertram, *Suppressing limbic seizures by stimulating medial dorsal thalamic nucleus: factors for efficacy*. Epilepsia, 2015. **56**(3): p. 479-88.
62. Mangubat, E.Z., et al., *On-demand pulsatile intracerebral delivery of carisbamate with closed-loop direct neurostimulation therapy in an electrically induced self-sustained focal-onset epilepsy rat model*. J Neurosurg, 2015. **122**(6): p. 1283-92.

63. Amorim, B.O., et al., *Deep brain stimulation induces antiapoptotic and anti-inflammatory effects in epileptic rats*. J Neuroinflammation, 2015. **12**: p. 162.
64. Guercio, L.A., H.D. Schmidt, and R.C. Pierce, *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cue-induced reinstatement of both cocaine and sucrose seeking in rats*. Behav Brain Res, 2015. **281**: p. 125-30.
65. Hamilton, J., J. Lee, and J.J. Canales, *Chronic unilateral stimulation of the nucleus accumbens at high or low frequencies attenuates relapse to cocaine seeking in an animal model*. Brain Stimul, 2015. **8**(1): p. 57-63.
66. Wade, C.L., et al., *High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Blocks Compulsive-Like Re-Escalation of Heroin Taking in Rats*. Neuropsychopharmacology, 2017.
67. Doucette, W.T., J.Y. Khokhar, and A.I. Green, *Nucleus accumbens deep brain stimulation in a rat model of binge eating*. Transl Psychiatry, 2015. **5**: p. e695.
68. Evans, M.C., et al., *Optimizing Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens in a Reward Preference Rat Model*. Neuromodulation, 2015. **18**(7): p. 531-40; discussion 540-1.
69. Lim, L.W., et al., *Electrical stimulation alleviates depressive-like behaviors of rats: investigation of brain targets and potential mechanisms*. Transl Psychiatry, 2015. **5**: p. e535.
70. Huguet, G., et al., *Electrical Stimulation Normalizes c-Fos Expression in the Deep Cerebellar Nuclei of Depressive-like Rats: Implication of Antidepressant Activity*. Cerebellum, 2016.
71. Rummel, J., et al., *Testing different paradigms to optimize antidepressant deep brain stimulation in different rat models of depression*. J Psychiatr Res, 2016. **81**: p. 36-45.
72. Kim, Y., et al., *Nucleus accumbens deep-brain stimulation efficacy in ACTH-pretreated rats: alterations in mitochondrial function relate to antidepressant-like effects*. Transl Psychiatry, 2016. **6**(6): p. e842.
73. Bambico, F.R., et al., *Neuroplasticity-dependent and -independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats*. Transl Psychiatry, 2015. **5**: p. e674.
74. Furlanetti, L.L., V.A. Coenen, and M.D. Dobrossy, *Ventral tegmental area dopaminergic lesion-induced depressive phenotype in the rat is reversed by deep brain stimulation of the medial forebrain bundle*. Behav Brain Res, 2016. **299**: p. 132-40.
75. Kim, Y., et al., *Antidepressant actions of lateral habenula deep brain stimulation differentially correlate with CaMKII/GSK3/AMPK signaling locally and in the infralimbic cortex*. Behav Brain Res, 2016. **306**: p. 170-7.
76. Jimenez-Sanchez, L., et al., *Activation of AMPA Receptors Mediates the Antidepressant Action of Deep Brain Stimulation of the Infralimbic Prefrontal Cortex*. Cereb Cortex, 2016. **26**(6): p. 2778-89.

77. Furlanetti, L.L., et al., *Chronic deep brain stimulation of the medial forebrain bundle reverses depressive-like behavior in a hemiparkinsonian rodent model*. Exp Brain Res, 2015. **233**(11): p. 3073-85.
78. Gazit, T., et al., *Programmed deep brain stimulation synchronizes VTA gamma band field potential and alleviates depressive-like behavior in rats*. Neuropharmacology, 2015. **91**: p. 135-41.
79. Huang, L.G., et al., *MicroRNA-29c Correlates with Neuroprotection Induced by FNS by Targeting Both Birc2 and Bak1 in Rat Brain after Stroke*. CNS Neurosci Ther, 2015. **21**(6): p. 496-503.
80. Wu, H., et al., *Field Potential Oscillations in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Correlate with Compulsion in a Rat Model of Obsessive-Compulsive Disorder*. J Neurosci, 2016. **36**(39): p. 10050-9.
81. Rodriguez-Romaguera, J., et al., *An Avoidance-Based Rodent Model of Exposure With Response Prevention Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder*. Biol Psychiatry, 2016. **80**(7): p. 534-40.
82. Kim, J., et al., *Motor cortex stimulation and neuropathic pain: how does motor cortex stimulation affect pain-signaling pathways?* J Neurosurg, 2016. **124**(3): p. 866-76.
83. Gee, L.E., et al., *Subthalamic deep brain stimulation alters neuronal firing in canonical pain nuclei in a 6-hydroxydopamine lesioned rat model of Parkinson's disease*. Exp Neurol, 2016. **283**(Pt A): p. 298-307.
84. Gee, L.E., et al., *The effects of subthalamic deep brain stimulation on mechanical and thermal thresholds in 6OHDA-lesioned rats*. Eur J Neurosci, 2015. **42**(4): p. 2061-9.
85. Kim, J., et al., *The neuromodulation of neuropathic pain by measuring pain response rate and pain response duration in animal*. J Korean Neurosurg Soc, 2015. **57**(1): p. 6-11.
86. Kouzani, A.Z., et al., *Validation of a Portable Low-power Deep Brain Stimulation Device through Anxiolytic Effects in a Laboratory Rat Model*. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2016.
87. Luyck, K., et al., *Electrical stimulation of the bed nucleus of the stria terminalis reduces anxiety in a rat model*. Transl Psychiatry, 2017. **7**(2): p. e1033.
88. Smit, J.V., et al., *Deep brain stimulation of the inferior colliculus in the rodent suppresses tinnitus*. Brain Res, 2016. **1650**: p. 118-124.
89. Hao, S., et al., *Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice*. Nature, 2015. **526**(7573): p. 430-4.
90. Lee, J.E., et al., *The effect of nucleus basalis magnocellularis deep brain stimulation on memory function in a rat model of dementia*. BMC Neurol, 2016. **16**: p. 6.
91. Heschem, S., et al., *Behavioral effects of deep brain stimulation of different areas of the Papez circuit on memory- and anxiety-related functions*. Behav Brain Res, 2015. **292**: p. 353-60.

92. Liu, A., et al., *Ventromedial prefrontal cortex stimulation enhances memory and hippocampal neurogenesis in the middle-aged rats*. Elife, 2015. **4**.
93. Silva, G.D., et al., *The spinal anti-inflammatory mechanism of motor cortex stimulation: cause of success and refractoriness in neuropathic pain?* J Neuroinflammation, 2015. **12**: p. 10.
94. Stunkard, A.J., *Eating patterns and obesity*. Psychiatr Q, 1959. **33**: p. 284-95.
95. Turan, S., *Binge Eating Disorder*. Current Approaches in Psychiatry, 2015.
96. Iacovino, J.M., et al., *Psychological treatments for binge eating disorder*. Curr Psychiatry Rep, 2012. **14**(4): p. 432-46.
97. Hudson, J.I., et al., *The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Biol Psychiatry, 2007. **61**(3): p. 348-58.
98. Kessler, R.C., et al., *The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys*. Biol Psychiatry, 2013. **73**(9): p. 904-14.
99. Kugu, N., et al., *The prevalence of eating disorders among university students and the relationship with some individual characteristics*. Aust N Z J Psychiatry, 2006. **40**(2): p. 129-35.
100. Vardar, *Ergenlerde yeme bozukluklarının yaygınlığı ve psikiyatrik eş tanıları iki aşamalı toplum merkezli bir çalışma*. Turk Psikiyatri Derg, 2011. **22**:205-212.
101. Dingemans, A.E., M.J. Bruna, and E.F. van Furth, *Binge eating disorder: a review*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(3): p. 299-307.
102. Ahmed, *Food Addiction*.
<https://www.researchgate.net/publication/278694057>, 2013.
103. Kessler, R.M., et al., *The neurobiological basis of binge-eating disorder*. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **63**: p. 223-38.
104. Everitt, B.J. and T.W. Robbins, *From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction*. Neurosci Biobehav Rev, 2013. **37**(9 Pt A): p. 1946-54.
105. Avena, N.M. and M.E. Bocarsly, *Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa*. Neuropharmacology, 2012. **63**(1): p. 87-96.
106. Kravitz, A.V., et al., *Cortico-striatal circuits: Novel therapeutic targets for substance use disorders*. Brain Res, 2015. **1628**(Pt A): p. 186-98.
107. Hsieh, J.H., D.J. Stein, and F.M. Howells, *The neurobiology of methamphetamine induced psychosis*. Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 537.
108. Davis, C., et al., *Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012. **38**(2): p. 328-35.

109. Meule, A., *How Prevalent is "Food Addiction"?* Front Psychiatry, 2011. **2**: p. 61.
110. Gearhardt, A.N., et al., *An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder.* Int J Eat Disord, 2012. **45**(5): p. 657-63.
111. Gass, J.T. and L.J. Chandler, *The Plasticity of Extinction: Contribution of the Prefrontal Cortex in Treating Addiction through Inhibitory Learning.* Front Psychiatry, 2013. **4**: p. 46.
112. Halpern, C.H., et al., *Amelioration of binge eating by nucleus accumbens shell deep brain stimulation in mice involves D2 receptor modulation.* J Neurosci, 2013. **33**(17): p. 7122-9.
113. Parthoens, J., et al., *Deep brain stimulation of the prelimbic medial prefrontal cortex: quantification of the effect on glucose metabolism in the rat brain using [(18) F]FDG microPET.* Mol Imaging Biol, 2014. **16**(6): p. 838-45.
114. Levy, D., et al., *Repeated electrical stimulation of reward-related brain regions affects cocaine but not "natural" reinforcement.* J Neurosci, 2007. **27**(51): p. 14179-89.
115. Hamani, C., et al., *Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats.* Biol Psychiatry, 2010. **67**(2): p. 117-24.
116. Chen, B.T., et al., *Rescuing cocaine-induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking.* Nature, 2013. **496**(7445): p. 359-62.
117. Creed, M., V.J. Pascoli, and C. Luscher, *Addiction therapy. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology.* Science, 2015. **347**(6222): p. 659-64.
118. Woolley, J.D., et al., *Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia.* Neurology, 2007. **69**(14): p. 1424-33.
119. Schafer, A., D. Vaitl, and A. Schienle, *Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder.* Neuroimage, 2010. **50**(2): p. 639-43.
120. Henderson, M.B., et al., *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats.* Neurosurg Focus, 2010. **29**(2): p. E12.
121. Wilden, J.A., et al., *Reduced ethanol consumption by alcohol-preferring (P) rats following pharmacological silencing and deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell.* J Neurosurg, 2014. **120**(4): p. 997-1005.
122. Paxinos, *The rat brain in stereotaxic coordinates, Ed 4.* San Diego: Academic. 1998.
123. Berner, L.A., N.M. Avena, and B.G. Hoebel, *Bingeing, self-restriction, and increased body weight in rats with limited access to a sweet-fat diet.* Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(9): p. 1998-2002.

124. Hildebrandt, B.A., et al., *Differential strain vulnerability to binge eating behaviors in rats*. *Physiol Behav*, 2014. **127**: p. 81-6.
125. Knapp, C.M., et al., *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009. **92**(3): p. 474-9.

