

Sıçanda Globus Pallidus Mikrostimülasyonuna Ventrobazal Talamus Yanıtları

Ventrobasal Thalamus Responses to the Pallidal Stimulation in the Rat

Selhan KARADERELER,¹ İbrahim ÖRNEK,² Sacit KARAMÜRSEL,³ Yeşim KARAMÜRSEL⁴

Florence Nightingale Hastanesi, ¹Nöroşirürji Bölümü, ²Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, ⁴Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Hareket denetiminin korteks-striyatum-pallidus-talamus-korteks devresi ile bazal gangliyonlarda sağlandığı kabul edilir ve hareket bozukluklarının tedavisi için girişimler bu bölgeye yapılır. Bu çalışmada, bu devrenin ana çıkış noktası ve fonksiyonel nöroşirürjinin en önemli ilgi alanlarından olan globus pallidusun (GP) uyarısının bir sonraki durak olan talamus üzerine etkisi elektrofizyolojik olarak araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma yedi sıçan üzerinde yapıldı. Tüm denekler aynı işlemden geçirildi ve anestezi altında stereotaktik olarak yerleştirilen elektrotlar ile çalışıldı. Tüm deneklerde sırayla GP ve ventrobazal (VB) talamusun spontan aktiviteleri ve GP'nin somatik motor (pasif eklem) ve duyuşal (bıyık hareketi) uyarılara yanıtları ölçüldü. Daha sonra GP'ye tek darbe 0.14 ms, 0.5 Hz, 1 volt elektriksel uyarı verilerek, ikinci bir elektrotla VB talamusta oluşan yanıtlar kaydedildi. Elektrofizyolojik kayıtlar bilgisayar ortamında off-line analize tabi tutuldu. Çalışma sonunda sıçanların beyinlerinde yapılan yapısal mikroskopik incelemede, elektrotların GP ve VB talamus için Pellegrino atlasına göre doğru hedefte olduğu gösterildi.

Bulgular: Bulgular değerlendirildiğinde GP'nin somatik motor uyarılara daha fazla yanıt verdiği görüldü. Globus pallidusun elektriksel uyarısına VB talamusta önce erken uyarı yanıtı oluştu, bunun hemen ardından ortalama latansı 150 ms ve ortalama genliği -70 µV olan negatif sapmalar kaydedildi. Negatif sapmanın spontan aktiviteye dönme aşamasında süperpoze olan ortalama 50 µV genlik ve 220 ms latanslı pozitif sapmalar kaydedildi. Yapılan entegral hesaplarında negatif sapmanın 3-3.5 kat daha güçlü olduğu bulundu.

Sonuç: Kayıtların yorum ve ölçümleri ile GP elektriksel uyarısına VB talamusun güçlü bir inhibitör yanıt verdiği gösterildi. Bazal gangliyonlar modelinin araştırılan bu bölümünde gösterilen bu inhibitör etkinin, striyatum GP arasında olduğu bilinen inhibitör etkiyi ortadan kaldırdığı ve sonuç olarak da talamusun korteks eksitasyonunu artırdığı onaylandı. Bu sonuç, (bazal gangliyon devresinin ana çıkış noktası olan) GP'nin hareketin kontrolündeki önemini bir kez daha ortaya koydu.

Anahtar Sözcükler: Globus pallidus; sıçan; stimülasyon; talamus.

Objectives: It is supposed that the movement is controlled through the cortex-striatum-pallidum-thalamus-cortex circuitry in the basal ganglia and surgical interventions for the treatment of movement disorders are performed on this area. This study refers to stimulation effect of, the principal origin of this circuitry model and one of the most interesting areas of functional neurosurgery, the globus pallidus (GP), on the next step, which is the thalamus.

Materials and Methods: The study has been carried out on seven rats. All rats have been subjected to the same procedure using the stereotactic electrodes placed under anesthesia. In all the subjects, the spontaneous activities of the GP and the ventrobasal (VB) thalamus, respectively, and the GP's response to the somatic motor (passive joint) and sensory (whisker movement) stimuli have been investigated. Also, in all the rats, 0.14 ms, 0.5 Hz, 1 volt single pulse electrical stimuli have been applied to the GP and responses evoked in the VB thalamus have been measured by a second electrode. The electrophysiological data have been analyzed off-line on a personal computer. The microscopic structural post-study carried out on the rat brains demonstrated the correct targeting of the electrodes for GP and VB thalamus according to Pellegrino atlas.

Results: When the findings were evaluated, it has been observed that the GP's response was stronger to the motor stimuli. An early stimulus response has been formed in VB thalamus following the GP electrical stimulus and negative deviations of 150 ms average latency and -70 µV average amplitude have been detected immediately afterwards. Positive deviations of 50 µV average amplitude and 220 ms latency were recorded, superposed at the stage when the negative deviation turned into spontaneous activity. The integral calculations demonstrated that the negative deviation is 3 to 3.5 times more powerful.

Conclusion: The interpretation and measuring of the records demonstrated that the VB thalamus gives a powerful inhibitor response to the GP electrical stimulus. These findings verify that this inhibitor effect shown in the basal ganglia model investigated here eliminates the inhibitor effect known to be formed between the striatum and the GP, and the thalamus increases the cortex excitation as a result of this. This conclusion demonstrated once more the importance of the GP (which is the main output origin of the basal ganglia circuit) in the control of the movement.

Key Words: Globus pallidus; rat; stimulation; thalamus.

İletişim adresi: / Correspondence: Dr. Selhan Karadereler. Florence Nightingale Hastanesi Nöroşirürji Bölümü, Abide-i Hürriyet Cad., No: 290, 34381, Şişli, İstanbul, Türkiye.

Tel: +90 212 - 224 49 50 / 4101 Faks (Fax): +90 212 - 224 49 50 / 4101 e-posta (e-mail): selhanka@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 04 Eylül 2009 Kabul tarihi / Accepted: 28 Ekim 2009

Bazal gangliyonların hareketin denetimi için hayati görevler üstlendiği eskiden beri bilinmektedir. Bu yapıların her birinin işlevleri, birbirleriyle ve korteksle olan ilişkileri ancak son zamanlarda anlaşılmaya başlanmıştır. Genellikle kabul edilen görüşe göre motor devre, korteks-striyatum-pallidus-talamus-korteks arasında ve kendi içinde pozitif geri beslemesi olan bir halkadır.^[1,2] Bu modele göre korteks, striyatumu uyarır, striyatum pallidusu inhibe eder, ardından pallidus talamusu inhibe ederek uyarının tekrar güçlü eksitasyona dönmesini sağlar ve sonuçta talamus korteksi eksite edici uyarılar gönderir.^[1-5]

Fonksiyonel nöroşürjinin en önemli uğraş alanlarından olan hareket bozuklukları, bu bölgeye yapılan girişimlerle düzeltilir. Bu nedenle motor fonksiyonların bazal gangliyonlar ve devreleri içinde kontrol edildiği özel bölgelerin belirlenmesi ve bu organizasyonun ortaya konması, stereotaktik fonksiyonel girişimlerin başarısı ve güvenliğinde çok önemlidir.^[6-11]

Bu çalışmada korteks-striyatum-pallidus-talamus-korteks devresinin bir ara bölümü ve sistemin ana çıkış noktası olan pallidus-talamus yolu (pallidofugal yol) incelendi. Pallidusun uyarılmasının sıçan ventrobazal (VB) talamusunda oluşturduğu yanıtlar değerlendirilerek, bazal gangliyonlar döngüsü modelinin en önemli bölümünün işleyişi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış ağırlıkları 250-270 gr arasında değişen yedi adet erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı.

Denekler işlem öncesi 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar-Parke Davis-Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg xylazin (Rompun-Bayer Vital, Leverkusen, Germany) intraperitoneal uygulanarak uyutuldu. Cilt kesisi öncesi lokal olarak %2 lidokain (Aritmal ampul; Biosel, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Deneyin ilerleyen dönemlerinde bazı hayvanlarda ek ketamin hidroklorid dozları uygulanması gerekti. Üst kesici dişler interaural hattın 5 mm üzerinde olacak şekilde stereotaksi cihazına yerleştirildi. Deneğin başı interaural hatta sabitlendi. Deney

boyunca rektal ısı izlenerek sıcak hava kaynağı ile vücut ısısı 36-38 °C arasında sabit tutuldu.

Kraniyum üzerinde vertikal insizyon yapılarak cilt iki tarafa ekarte edildi. Koronal, sağıtal sütünler, bregma ve lambda ortaya konuldu. Pellegrino atlasına^[12] göre globus pallidus (GP) ve VB talamus koordinatları hesaplanarak sol tarafta "drill" ile hedefe uygun 3-4 mm çapında kraniyal delik açıldı. Çalışmada tungsten 20 µ uç açıklıklı elektrotlar kullanıldı. Elektrot, interaural hatta göre sıfır değerleri alındıktan sonra hedefe gönderildi (globus pallidus: anterior-posterior=6.6, medial-lateral=3.5, derinlik=7 mm; ventrobazal talamus: anterior-posterior=5.2, medial-lateral=2.5, derinlik=6 mm). Globus pallidusa gönderilen ilk elektrot cerrahi balmumu ile kafatasına sabitlendi. Ardından ikinci elektrot sıfırlaması yapıldı ve talamus VB çekirdeğine gönderildi. Referans elektrot ilk elektroda en yakın olabileceği yerde cilt altına konuldu. Toprak elektrodu ise oksipital kas içine yerleştirildi. Bileşik alan potansiyeli (BAP) aktivitesi Nihon-Kohden RM-6000 serisi poligrafın (Nihon-Kohden, RM-6000, Tokyo, Japan) biyoelektrik yükselticisi ile 50.000 kez yükseltildi. Analog bant geçiren filtre 0.1-100 Hz olarak seçildi. Sinyal 250 örnek saniye hızla sayısallaştırılarak bir kişisel bilgisayarın hard-diskinde saklanıp "off-line" olarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuvarında geliştirilmiş bir programla analiz edildi.

Globus pallidusa 10550 Kymograph + Stimülatör (Biosciences Corp., Piscataway, NJ) ile 0.14 ms, 0.5 Hz, 1 volt, tek darbe uyarı verilerek ortodromik akım oluşturuldu. Aynı anda VB talamusta üç kez birer dakikalık kayıtlar yapılarak bilgisayara yüklendi. Yapılan kayıtlarda stimulus artefaktı temel alınarak spontan aktivite üzerinde oluşan yanıtın latansı ve genliği belirlendi. Aksiyon potansiyeli bilgileri ışığında yanıtların yorumları yapıldı. Elektriksel uyarıya karşı oluşan yanıtlarda, bu yanıtların bileşenlerinin genlik ve latansları ile belli zaman dilimleri içindeki entegralleri (eğri altında kalan alan) hesaplandı. Bu yanıt kompleksindeki pozitif ve negatif bileşenlerin enerjilerini, dolayısıyla bu aktivitelere katılan nöronların senkronizasyonunun derecesini daha iyi belirleyebilmek için, inhibitör ve eksitator olarak bu aktivitelere katılan nöron sayısının entegralleri alındı.

Bu entegral değerlerinin doğal olarak tek birim aktivitesinin “single unit activity” kaydedildiği çalışmalarla karşılaştırılmasının da gerekli olduğu düşünüldü. Bu amaçla erken pozitif dalgadan sonra ortaya çıkan negatif ve daha sonra görülen pozitif bileşen zamanlarında 200'er ms'lik dilimlerin entegrasyonu (eğri altındaki alan) hesaplandı.

Elektrot yerleşiminin doğrulanması

Uyarı ve kayıt işlemlerinin tamamlanmasını takiben transkardiyak yolla %10 formolin kullanılarak 50 mililitre ile hayvan perfüze edildi. Ardından dekapite edilerek bir bütün olarak çıkartılan beyin en az 24 saat %10 formolinde bekletildi, daha sonra Pellegrino atlası koronal kesitlerine paralel olarak 50 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopu altında incelenerek elektrot trasesi ve elektrodun tepe noktası atlasla karşılaştırıldı ve hedef koordinatları doğrulandı.

BULGULAR

Tüm deneklerde çalışma sonunda beyin dekapite edilip 50 mikron kalınlığında kesitlerle incelendiğinde elektrot uç noktalarının, Pellegrino atlasına göre GP ve VB talamus hedeflerine uygun yerlerde olduğu görüldü (Şekil 1).

Globus pallidumun elektriksel uyarısına ventrobazal talamusun yanıtı

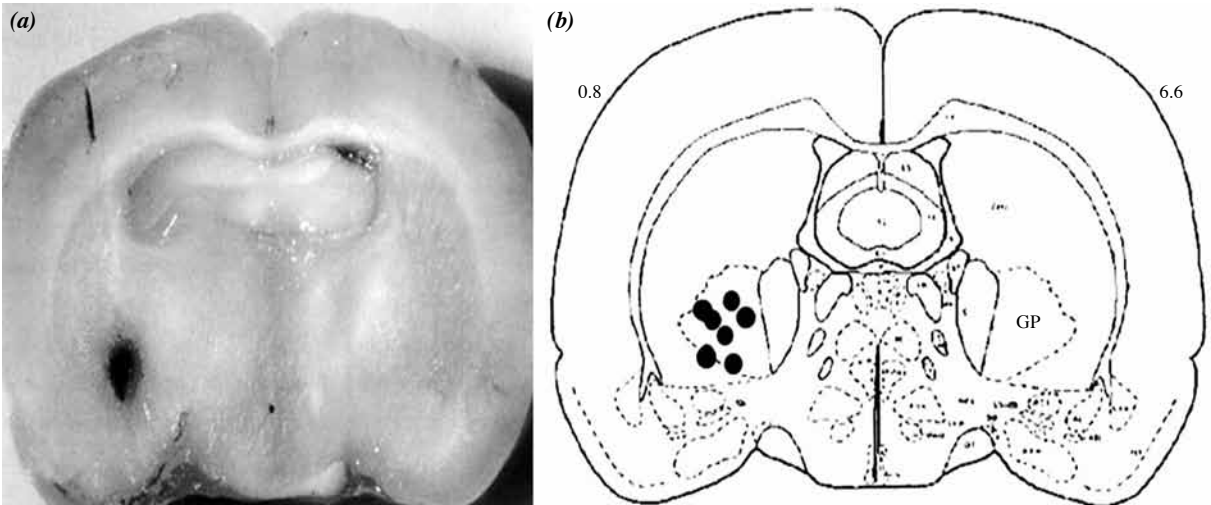
Çalışma grubunu oluşturan deneklerin tümünde GP stimülasyonu uygulandı. Yapılan

bu stimülasyon sonucu VB talamusta üç yanıt oluştu; erken uyarı yanıtı, negatif sapma, pozitif sapma.

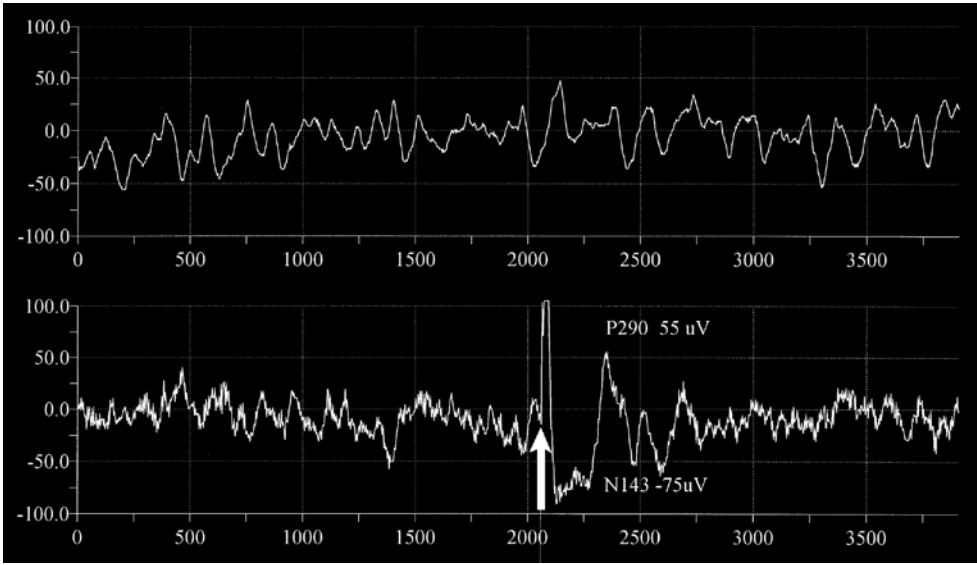
a) Ventrobazal talamustan yapılan kayıtlarda stimulus artefaktından hemen sonra 15-20 ms gibi çok kısa latanslı ve genliği 100-120 μ Volt'a (V) ulaşan erken uyarı yanıtları alındı. Elektrodun birleşik alan potansiyellerini de kaydedecek empedansa sahip olması nedeniyle bunlar geniş alanda elektriksel uyarının doğrudan etkisine bağlı oluşan erken uyarı yanıtları olarak kabul edildi.

b) Tüm deneklerde oluşan bu erken uyarı yanıtlarının hemen ardından ortalama latansı 150 ms ve ortalama genliği -70 μ V olan negatif sapmalar kaydedildi. Spontan aktivitenin inhibisyonu olarak yorumlanan bu negatif sapmaların genliklerinin ortalama değer olan -70 μ V'dan farklı değerlere ulaşmadığı yani değişkenliğinin az olduğu görüldü. Latansların ise ortalama değer olan 150 ms'den 50 ve 200 ms'ye varan çok farklı değerlere vardığı yani değişkenliğinin fazla olduğu görüldü.

c) Globus pallidumun elektriksel uyarısının VB talamusta oluşturduğu bu oldukça sabit genlikli ve değişken latanslı negatif sapma yanıtının spontan aktiviteye dönme aşamasında, süperpoze olan pozitif sapmalar görüldü. Negatif sapmalar hemen hemen tüm uyarılardan sonra görülmekle birlikte, pozitif sapma beklenen bölümlerin zaman zaman spontan aktivite düzeylerini



Şekil 1. (a) Beşinci denneğin globus pallidumuna yerleştirilen elektrodun uç nokta konumu, (b) Pellegrino atlasına göre hedeflenen globus pallidum kesiti ve aynı kesitte tüm deneklerin yapısal çalışma ile saptanan elektrot uç nokta yerleşim yerleri görülmektedir. GP: Globus pallidum.

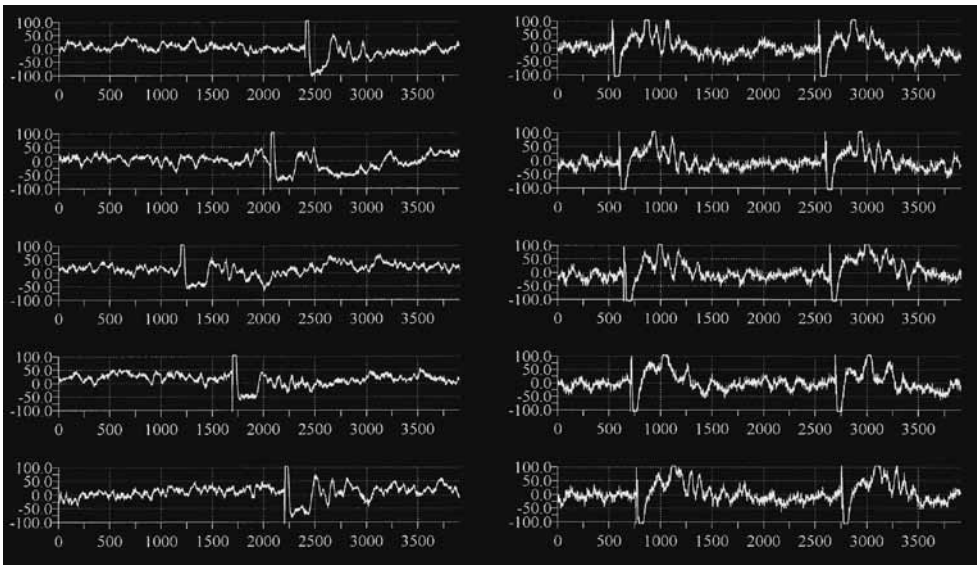


Şekil 2. Ventrobazal talamus spontan aktivitesi (üstte), globus pallidum 0.14 ms ve 1 volt uyarısına ventrobazal talamus yanıtı (altta) görülmektedir. Okla gösterilen elektriksel stimulus artefaktının hemen ardından erken uyarı yanıtı görülmektedir. Bundan sonra 143 ms latans ve -75 μ V genliği olan negatif sapma, bunun spontan aktiviteye dönme aşamasında ise süperpoze olan 290 ms latans ve 55 μ V genlikli pozitif sapma görülmektedir.

aşamadığı görüldü. Bu durumda GP uyarısına VB talamus eksitasyonu olarak kabul edilen pozitif dalganın oluşmadığı yani VB talamusun eksite olmadığı kabul edildi. Oluşan bu pozitif sapmaların ortalama latansları 270 ms, genlikleri 50 μ V olarak hesaplandı. Daha önce oluşan ve talamus aktivitesindeki inhibisyonu gösteren negatif sapmaların -70 μ V'a ulaşan derin böl-

geleri ortalama 200 ms'de bitmekle beraber, spontan aktiviteye dönmelerinin ortalama 700 ms'yi bulduğu ancak pozitif dalgaların bu 200 ms'den sonra spontan aktiviteye dönüş döneminde süperpoze olduğu görüldü (Şekil 1, 2).

d) Entegral hesaplarında ise negatif bileşenin enerji değeri daha geç ortaya çıkan pozitif bileşenin enerjisinin 3-3.5 katı olduğu bulundu.



Şekil 3. Üçüncü denekten kaydedilen ventrobazal talamus yanıtları (sol kolon) ve yedinci denekten kaydedilen ventrobazal talamus yanıtları (sağ kolon) görülmektedir. Her iki denekte negatif sapmanın genliklerinin değişkenliği az olmakla birlikte latanslarının daha değişken olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Elektrofizyolojik çalışmalarda aksiyon potansiyeli olan nöron veya nöron gruplarından elde edilen ilk kayıtlar spontan aktivitedir. Hayvan deneylerinde veya mikroelektrot kayıt çalışması yapılan fonksiyonel girişimlerde elektrodun hedefe ulaşmasını takiben spontan aktivite elde edilir. Somatotopik organizasyon çalışmaları için periferik stimülasyonlara veya derin beyin stimülasyonlarına alınan yanıtlar, bu spontan aktivite üzerinde değerlendirilir. Latans hesapları, stimülüs artefaktları, pre- ve poststimülüs inhibisyon ve eksitasyon etkileri, bu temelde değerlendirilir.^[13-15] Anestezi altında sıçanlarda globus pallidus internumda (GPi) spontan aktivite talamusa göre biraz daha hızlı ve yüksek genliktedir.^[16-18] Uyanık primatlarda yapılan çalışmalarda dinlenme sırasında alınan tonik aktivite değerleri GPi'de 50-60 diken/saniye, talamusta ise 30-50 diken/saniye bulunmuştur.^[19]

İnsanda korteks ile talamus arasında yaklaşık 60-70 mm olan mesafe boyunca derinleşilrken kaydedilen spontan aktivite değişiklikler gösterir. Kortikal gri maddede 15-20 mm boyunca amplitüdü yüksek ve frekansı hızlı aktivite alınır. Bundan sonra ak madde içine girilince aktivite aniden düşer ve küçük pozitif dikenler oluşur. 30-40 mm'ler arasında kaudat çekirdeğe karşılık gelen bölgede 30 Hz'lik düzensiz ve orta derecede genliği olan aktivite alınır. Ardından tekrar ak maddeye geçilince elektriksel aktivite tekrar düşer. Hedeften 15-20 mm önce talamus tavanına ulaşılması ile birlikte aktivite artar.^[7,9-11,20,21] İnsan talamusunda spontan aktivite talamusun çekirdekleri arasında belirgin farklar gösterir. Ventral ve kaudal bölümlerde aktivite daha hızlı ve genlikler fazladır.^[10]

Pallidofugal uyarı iletimi ve bazal gangliyonların somatotopik organizasyonu çok açık değildir. Sıçan, kedi ve maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar alınmıştır.^[3,14,22-25] Son anatomik ve elektrofizyolojik çalışmalara göre ventral pallidal projeksiyonlar pedunkulopontin çekirdek ve mezensefalik lokomotor bölge yönüne gider. Bir kısım lif retiküler formasyonla ilişkisi olan zona insertaya, bir kısım lif de rostral lateral hipotalamusa gider.^[1,4,22,25,26] Bu çalışmanın konusu

ise bunların dışında kalan talamus mediodorsal bölümüne giden liflerdir.

Pallidofugal yolun fonksiyonel anatomisi ve nörofizyolojisi ile ilgili çok fazla çalışma yapılmamıştır. Bu yol motor fonksiyonu kontrol eden ventral pallidus ve ventral striyatam ile frontal korteks arasında kortiko-subkortikal hattın bir parçasıdır.^[2,24] Bu devre güçlü duyuşsal ve motivasyonel uyarıya bağlı hareketlerin başlatılması ve planlanması ile ilgilidir.^[27,28] Frontal korteks-ventral striyatam-ventral pallidus devresi santral somatik motor sisteme organizmanın motivasyonel hazırlığında yardım eder.^[27]

Primatlarda yapılan laboratuvar çalışmalarında pallidotalamik, serebellotalamik, nigrotalamik yolların talamusa üç ayrı bölgeye ayırdığı görülmüştür. Yani bazal gangliyon devreleri birbirine paralel bazı yollar izleyip talamusa ulaşır ve ardından kortekse yönelirler. Bu yollarla ilgili araştırmalar çalışma kolaylığı nedeniyle insan dışı primatlarda yapılmıştır. Bir diğer multisinaptik devre ise korteksten gelen ve putamen yoluyla GP ve talamusa uzanan yoldur ve uzuv hareketlerini ilgilendirir.^[19,23] Bu yol hareket bozukluklarının fonksiyonel tedavisinde üzerinde uğraşılan yoldur ve bu çalışma da bu yol üzerine odaklanmıştır. Bir diğer devre ise bunlara göre daha basit olan substansiya nigra-talamus yoludur.^[14,29] Tüm bu devreler birbirleriyle ilişkilidir. Bazal gangliyonlar döngüsünün herhangi bir yerinde oluşan lezyon, talamusa hatta kortekse ulaşan etkilere yol açar.^[30-32]

İnsanda uygulanan konvansiyonel stereotaktik girişimlerde bu yapılar üzerinde deneysel çalışma yapmak mümkün değildir. Ancak stereotaktik fonksiyonel girişimlerde ablatif lezyon veya kronik stimülasyon yapmadan önce hedef belirleme çalışmaları sırasında bazal gangliyon çekirdeklerinin nöronal aktiviteleri, somatotopik organizasyonları, fonksiyonel anatomileri hakkında geniş bilgiler elde edilmiştir.^[30,31] Ayrıca bu tür çalışmalar ve çok az sayıdaki otopsi çalışmaları ile histolojik özellikler anlaşılmasına çalışılmıştır.

Konvansiyonel fonksiyonel girişimlerde aynı anda iki farklı hedefe, iki elektrot gönderilmesine gerek duyulmaz.^[11,21] Bu nedenle insanda derin beyin yapıları arasındaki devrelerde bir

bölgeden uyarılıp diğer bölgeden kayıt yapılması şeklinde nörofizyolojik çalışmalar yapılamamıştır. Bu devreler ile ilgili bulgular insan dışı primatlarda yapılan çalışmalarda elde edilmiştir. Sıçan ve kedi gibi diğer memelilerde yapılan benzeri çalışmalarla da bu bulgular desteklenmektedir. İnsanda fonksiyonel stereotaktik girişimler sırasında elde edilen bilgiler genellikle talamus ve GP spontan nöronal aktivitesi ve somatotopik organizasyonu üzerinde olmaktadır. Bu çalışmalar sonucu 5 mm'lik bir alanda yerleşmiş lemniskal talamik homonkulus ortaya konulmuştur.^[21] Mekanoreseptif talamik nöronların çok küçük periferik sahalarla hükmettiği gösterilmiştir.^[30,31]

Bu çalışmalar sonucu stereotaktik fonksiyonel girişimlerde derin beyin yapılarına yakın nirengi noktaları (midkomissüral nokta) temel alınarak, hedeflerin bu noktalara uzaklığı milimetre olarak bildirilmiştir.^[6,7,9,11,26] Ancak bütün bu bilgi birikimi ve deneyimlere karşın, stereotaktik fonksiyonel girişim uygulamasında bazal gangliyonlar ve ara devrelerin fonksiyonel topografik anatomisi kişiden kişiye değiştiğinden mikrokayıt, stimülasyon veya uyarılmış potansiyel çalışmaları yapıldıktan sonra lezyon oluşturulmaktadır.^[11,20,30] Ancak bu bölgenin fonksiyonel anatomisi ile ilgili bilgilerin artmasıyla birlikte genellikle elektrot yeri değiştirmeye gerek kalmamakta, ilk gönderilen elektrot ile önce hedef doğrulanmakta, ardından aynı elektrot ile lezyon oluşturulmaktadır.

Bu çalışmanın asıl hedefi pallidofugal yolun bazal gangliyonlar döngüsü modelindeki rolünün araştırılmasıydı. Ventrobazal talamusta kaydedilen spontan BAP'nin, uyarı sonrası çok erken bir yanıt verdiği görüldü. Geniş alanda ve makroelektrot ile yapılan BAP çalışmasında 1 V'luk bir uyarının dahi bu erken uyarı yanıtını oluşturacağı düşünülerek bu yanıt talamus aktivite değişikliği olarak kabul edilmedi. Ancak bunun hemen ardından oluşan ve verilen uyarıların hemen hepsinde görülen negatif sapmalar tek birim veya çoklu birim aktivitesinde "multiple unit activity" görülen sessizliğin bir karşılığı olarak kabul edildi. Bu nedenle negatif sapmalar, VB talamusta aktivitenin kesin olarak inhibisyona uğradığının göstergesi olarak kabul edildi. Pallidofugal yolun talamus aktivitesi üze-

rinde inhibitör etkisi olduğunu gösteren bu negatif sapmalar tüm deneklerde gösterildi. Alınan bu inhibisyon yanıtının önce ortalama 150 ms latansı olan ve ortalama 220 ms sonra biten derin bir bölümü olmakla birlikte spontan aktiviteye ortalama 700 ms sonra dönmesi, güçlü bir inhibitör etkiye yol açtığını düşündürdü. Ventrobazal talamusta oluşan pozitif sapma şeklindeki eksitasyon ise negatif sapmanın geç dönemine süperpoze olarak görüldü. Bir nöron havuzu içinde yapılan ve hem inhibitör hem eksitator etkili nöronların hem de belirgin yanıt olmayan nöronların ortak ve eşzamanlı yanıtlarının alındığı BAP çalışmasında, inhibitör grupların belirgin şekilde baskın olduğu bu bulgularla gösterilmiş oldu. Ventrobazal talamus yanıtının, tek birim aktivitesi çalışmalarında %45 inhibitör, %15 eksitator ve %40 yanıtız olarak verilen değerleri bu çalışmanın bulguları ile uyumlu bulundu.^[32]

Sonuç olarak, GP'ye elektriksel uyarı verildiğinde sıçan VB talamusunda üç çeşit yanıt olduğu görüldü. Bunlar sırasıyla erken uyarı yanıtı, derin negatif sapma ve son olarak düşük genlikli pozitif sapma yanıtlarıydı. Alınan bu yanıtların genlik ve entegral değerlerinin ölçümlerinde negatif sapmanın baskın olduğu, pozitif sapmanın bunun içinde küçük bir bölümü oluşturduğu görüldü. Negatif sapmanın genliğinin ortalama değeri $-70 \mu V$ ve latansının 150 ms olmasına karşın, pozitif sapma genliği ortalama $50 \mu V$ 'da kalması BAP temel bilgileri ışığında VB talamusta güçlü bir inhibitör yanıt olduğunu gösterdi. Bu bulgular, korteks-striyatumpallidus-talamus-korteks halkası içinde GP'nin talamus üzerinde inhibitör etkisi olduğunu ve bu devrenin genel işleyişi içinde bir önceki aşamada oluşan inhibisyonun etkisini kaldırarak talamusun korteks üzerindeki eksitasyonunu artırdığını gösterdi. Böylece korteks-striyatumpallidus-talamus-korteks modeli, araştırıldığı bu segmentte doğrulanmaya çalışıldı.

KAYNAKLAR

1. Israel Z, Bergman H. Pathophysiology of the basal ganglia and movement disorders: from animal models to human clinical applications. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:367-77.
2. Kalivas PW, Churchill L, Romanides A. Involvement of the pallidal-thalamocortical

- circuit in adaptive behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:64-70.
3. Shosaku A. Cross-correlation analysis of a recurrent inhibitory circuit in the rat thalamus. *J Neurophysiol* 1986;55:1030-43.
 4. Stepniewska I, Preuss TM, Kaas JH. Thalamic connections of the dorsal and ventral premotor areas in New World owl monkeys. *Neuroscience* 2007;147:727-45.
 5. Yamashiro K, Tasker RR, Iwayama K, Mori K, Albe-Fessard D, Dostrovsky JO, et al. Evoked potentials from the human thalamus: correlation with microstimulation and single unit recording. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;52:127-35.
 6. Iskandar BJ, Nashold BS. History of functional neurosurgery. *Neurosurgery Clinics of North America* 1995;6:1-25.
 7. Bertrand G, Jasper H, Wong A, Mathews G. Microelectrode recording during stereotactic surgery. *Clin Neurosurg* 1969;16:328-55.
 8. Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker F, Assaker R, Petit H, Guieu JD, et al. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg* 1992;77:62-8.
 9. Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schider S, Kwong R, Dostrovsky JO, et al. Selection of the optimal lesion site for the relief of parkinsonian tremor on the basis of spectral analysis of neuronal firing patterns. *Appl Neurophysiol* 1987;50:338-43.
 10. Ohye C, Narabayashi H. Physiological study of presumed ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurosurg* 1979;50:290-7.
 11. Shima F, Morioka T, Tobimatsu S, Kavaklis O, Kato M, Fukui M. Localization of stereotactic targets by microrecordings of thalamic somatosensory evoked potentials. *Neurosurgery* 1991;28:223-9.
 12. Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ. *A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain*. 2nd ed. New York: Plenum; 1979.
 13. Alloway KD, Johnson MJ, Wallace MB. Thalamocortical interactions in the somatosensory system: interpretations of latency and cross-correlation analyses. *J Neurophysiol* 1993;70:892-908.
 14. Ilinsky IA, Tourtellotte WG, Kultas-Ilinsky K. Anatomical distinctions between the two basal ganglia afferent territories in the primate motor thalamus. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;60:62-9.
 15. Marks GA, Roffwarg HP. Cholinergic responsiveness of neurons in the ventroposterior thalamus of the anesthetized rat. *Neuroscience* 1993;54:391-400.
 16. Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal LJ, Mandel R, Gage FH. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J Neurosci* 1988;8:4007-26.
 17. McGaraughty S, Reinis S. Simultaneous multi- and single-unit recordings in the rostral ventromedial medulla of ketamine-anaesthetized rats, and the cross-correlogram analysis of their interactions. *Exp Brain Res* 1993;92:489-94.
 18. Yuan B, Morrow TJ, Casey KL. Responsiveness of ventrobasal thalamic neurons after suppression of S1 cortex in the anesthetized rat. *J Neurosci* 1985;5:2971-8.
 19. Anderson ME, Turner RS. Activity of neurons in cerebellar-receiving and pallidal-receiving areas of the thalamus of the behaving monkey. *J Neurophysiol* 1991;66:879-93.
 20. Ohye C, Shibasaki T, Hirai T, Wada H, Hirato M, Kawashima Y. Further physiological observations on the ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurophysiol* 1989;61:488-500.
 21. Lenz FA, Dostrovsky JO, Kwan HC, Tasker RR, Yamashiro K, Murphy JT. Methods for microstimulation and recording of single neurons and evoked potentials in the human central nervous system. *J Neurosurg* 1988;68:630-4.
 22. Castle M, Aymerich MS, Sanchez-Escobar C, Gonzalo N, Obeso JA, Lanciego JL. Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi- and contralateral projections. *J Comp Neurol* 2005;483:143-53.
 23. Fillion M, Tremblay L, Bédard PJ. Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res* 1988;444:165-76.
 24. Giuffrida R, Li Volsi G, Pantó MR, Perciavalle V, Urbano A. Pyramidal influences on ventral thalamic nuclei in the cat. *Brain Res* 1983;279:254-7.
 25. Yasukawa T, Kita T, Xue Y, Kita H. Rat intralaminar thalamic nuclei projections to the globus pallidus: a biotinylated dextran amine anterograde tracing study. *J Comp Neurol* 2004;471:153-67.
 26. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:333-42.
 27. Kalivas PW, Jackson D, Romanidies A, Wyndham L, Duffy P. Involvement of pallidothalamic circuitry in working memory. *Neuroscience* 2001;104:129-36.
 28. Kanosue K, Nakayama T, Ishikawa Y, Hosono T, Kaminaga T, Shosaku A. Responses of thalamic and hypothalamic neurons to scrotal warming

- in rats: non-specific responses? *Brain Res* 1985;328:207-13.
29. Patino P, Garcia-Munoz M, Freed CR. Electrophysiology of ventromedial striatal neurons during movement. *Brain Res Bull* 1995;37:481-6.
30. Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, et al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic “tremor cells” with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor. *J Neurosci* 1988;8:754-64.
31. Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR, Murphy JT, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Activity correlated with movement. *Brain* 1990;113:1795-821.
32. Mogenson GJ, Ciriello J, Garland J, Wu M. Ventral pallidum projections to mediodorsal nucleus of the thalamus: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *Brain Res* 1987;404:221-30.