



# Parkinson Hastalığında DBS: Etki Mekanizmaları

## DBS in Parkinson's Disease: Mechanisms of Action

Emre DURDAĞ<sup>1</sup>, Ersoy KOCABIÇAK<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma Merkezi Yüreğir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD-Nöromodülasyon Merkezi, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup>Maastricht Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi-Nöro bilim Anabilim Dallarını, Maastricht, Hollanda

**Yazışma adresi:** Emre DURDAĞ ✉ emredurdag@yahoo.com

### ÖZ

Hareket bozukluğunu içeren hastalıklar grubunda en sık görülen klinik durum Parkinson hastalığıdır. İlk tedavisi medikal tedavi olsa da hastalığın ilerleyen yıllarında tedavi yetersiz olabilmektedir. Medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda; epilepsi, ağrı ve diğer bazı durumlarda olduğu gibi cerrahi prosedürler uygulanmaktadır. Nöromodülasyonun giderek geliştiği günümüzde ise Parkinson hastalığı için uygulanacak cerrahi prosedürlerin başında derin beyin stimülasyonu gelmektedir. Çeşitli çalışmalar ile etkinliği kanıtlanan derin beyin stimülasyonunun etki mekanizmasının anlaşılması için de pek çok araştırma yapılmaktadır. Elektrotların sağladığı uyarım ve baskılayıcı etkiler karmaşık bir nöronal ağ ile işlenmekte ve klinik sonuçlar elde edilmektedir. Bu derlemede derin beyin stimülasyonunun özellikle Parkinson hastalığındaki etki mekanizmaları özetlenmeye çalışılacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** DBS, Etki mekanizmaları, Parkinson Hastalığı

### ABSTRACT

The most common movement disorder is Parkinson's disease. Surgical treatment can be performed in cases where medical treatment is insufficient as in epilepsy, pain and some other conditions. Today, at a time when neuromodulation is gradually developing, deep brain stimulation is the leading surgical procedure for Parkinson's disease. Many studies are being conducted to understand the mechanism of action of deep brain stimulation, and the effectiveness has been proven by various studies. The excitation and suppressive effects provided by the electrodes are processed by a complex neuronal network, and clinical results are obtained. In this review, the mechanisms of action of deep brain stimulation will be summarized.

**KEYWORDS:** DBS, Mechanisms of action, Parkinson Disease

### ■ GİRİŞ

Milattan 1000 yıl önce eski Hindistan'da Parkinson hastalığı (PH) benzeri belirtileri olan kişilere, Mukuna Pruriens (kadife fasülye) özü ile bal karıştırılarak yedirildiği ve tedavi edilmeye çalışıldığı bilinmektedir. Ayrıca 2500 yıl önce yazılmış tıbbi Çin yazılarında da PH'na benzer klinik bulgularının tanımlandığı görülmüştür (37,38). Günümüzden 200 yıl önce ise ilk modern tanımlamalar yapılmış ve İngiliz bir hekim olan James Parkinson tarafınca 6 vakalık bir deneyim paylaşılmış ve hastalığa ilk olarak

paralisis agitans ismi verilmiştir (49). Yaklaşık 60 yıl sonra 1872'de Charcot ve öğrencileri hastalığı nörolojik bulgulardan artopatilere ve otonomik bulgulara kadar tanımlanmış ve eski tanımı değiştirerek PH terimini tanımlamışlardır (22).

Levo-dopa'nın keşfi öncesinde bazı psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi pre-motor ve motor sahaların eksizyonunu içeren cerrahi işlemler tanımlansa da bu hem tedavi için çok yetersiz olmuştur hem de ciddi yan etkilerle sonuçlanmıştır (9). Hastalığın bazal ganglionlardan kaynaklandığı düşüncesi Spiegel ile Wycis tarafınca ortaya atılmış ve globus pallidus

internus'tan (GPi) pallidofugal liflerin kesilmesi ile tremorun azaltıldığı belirtilmiştir (54). Hatta prosedürü kolaylaştırmak için bir stereotaksi düzeneği de geliştirmişler ve tanımlamışlardır (53). 1952'de Cooper'ın 39 yaşındaki bir hastada uyguladığı anterior koroidal arter sakrifikasyonu ardından bradikinesi ve tremorun düzelmesini fark etmesi ile birlikte PH patofizyolojisinde bazal ganglionların etkisi olduğu şüphesi daha da artmıştır (10). 1970'lerde lezyon cerrahisi artsa da levo-dopanın yaygın kullanımı hastalığın tedavisinde çığır açmış ve cerrahi çalışmalar durağan bir evreye geçmiştir. 1980'lerin sonlarında görüntüleme ve stereotaksi sistemlerinin ilerlemesi ile lezyon ve stimülasyon çalışmaları hız kazanmıştır. 1987'de Benabid ve ark. yüksek bir stimülasyon ile lezyon oluşturmaya benzer bir etki elde edebileceğini tanımlamışlardır ve bunun kullanımını ventral intermedius talamik (VİM) çekirdek için göstermişler, tremor için iyi yanıt alırken rijidite ve bradikinezi için belirgin yanıt alınmadığını belirtmişlerdir (3). 1990'da Bergman ve ark. ise subtalamik nükleusun (STN) ablasyonu ile PH'lığının pek çok bulgusunun gerilediğini belirtmişler ve bu bulgular ışığında STN derin beyin stimülasyonunu (DBS) birkaç yıl içinde tanımlamışlardır (6,33). 1998'de ise STN-DBS ile ilgili ilk vaka deneyimlerini paylaşmışlardır (35). Bundan sonra PH'da DBS uygulanımı ile ilgili pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir ve etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Bu mekanizmalar ile ilgili özet bilgi verilmeye çalışılacaktır.

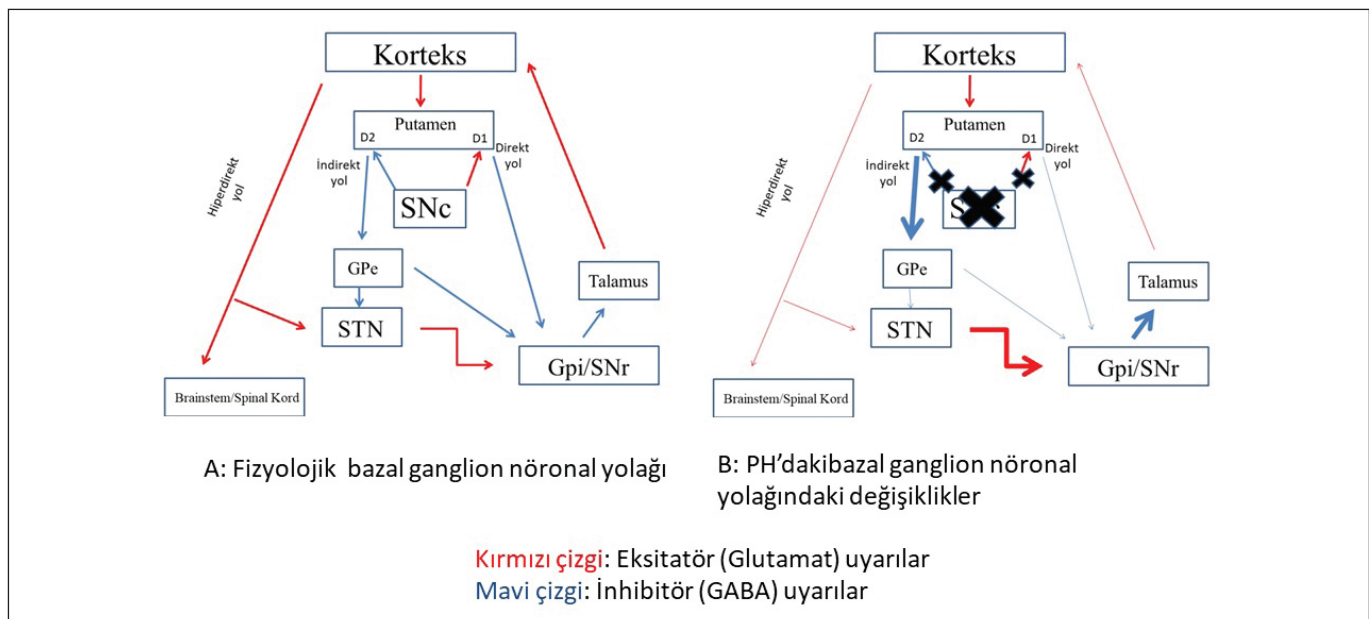
#### Bazal Ganglionlar-Normal yollar-Parkinson Hastalığındaki Değişiklikler

Bazal ganglionlar, yapı ve yollar açısından farklı bölümlerden oluşmaktadır. Temel bileşenleri; striatum, subtalamik nükleus (STN), globus pallidus (globus pallidus eksternus-internus GPe/GPi), substansiya nigra (substansiya nigra pars kompakta-pars retikülaris SNr/SNc) olarak tanımlanır. Striatum dorsal ve ventral olarak ikiye ayrılır dorsal striatumu kaudal nükleus ve putamen oluşturur. Ventral striatum ise nükleus accumbens

ile ilişkilidir. Bazal ganglionların işlevleri pek çok başlık altında incelenmektedir. Temel olarak istemli motor hareketlerin kontrolü ile ilişkili olsa da motor öğrenme, yürütme fonksiyonları, duygulanım, ödülleme, alışkanlıkların yönelimi gibi pek çok etkisi vardır.

Korteks, bazal ganglionlar ve ilişkili yapılar arasında karmaşık bir iletişim ağı vardır ve sensorimotor, limbik, assosiyatif lifleri içerirler. En çok irdelenen motor nöronal ağa bakılacak olursa; temel olarak korteksten gelen motor veriler bazal ganglionlara; striatum ve STN üzerinden girer ve işlenerek SNr ve GPi aracılığıyla talamusa iletilir. Veriler talamokortikal lifler ile kortekse geri bildirim olacak şekilde yönlendirilir. SNc ise striatum aracılığıyla indirekt yolla inhibitör uyarılarla GPe'ü ve direkt yolla eksitator uyarılarla GPi'ü dopaminerjik nöronları ile modüle eder (2).

PH SNc'daki nigrostriatal dopaminerjik nöronların progresif kaybı ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Akinezi, tremor, rijidite, postural instabilite, bilişsel bozulma ve depresyon gibi pek çok motor ve non-motor bozukluklarla seyreder. En sade açıklama ile bu nigrostriatal tonik eksituar ve inhibitör sinyallerin kaybına ve direkt ve indirekt yollarla STN ve GPi, da aşırı aktivite oluşmasına neden olur. Bu da talamik ve kortikal nöronlardaki aktiviteyi baskılar (12,28,48). Ek bazı çalışmalara göre dopamin azalması GPe ile STN arasındaki yolları oluşturur ve bu osilatuar aktiviteyi artırır. Bu da normal motor ilişkili yolları bozar ve uygun motor fonksiyonların gerçekleşmesini engeller. Bir başka teori de dopamin eksikliğinde GPi üzerindeki dinamik aktivite değişikliklerinin bozulması ve GPi üzerindeki inhibisyon uyarılarının amplitudunun uyarı genişliğinin azalmasını bunun da talamus üzerine bir disinhibisyon yaratmasıdır. Bu akineziye neden olur (12,46) (Şekil 1). Bu modellerle sırasıyla ateşleme oran modeli, ateşleme patern modeli ve dinamik aktivasyon modeli denilmektedir (12).



Şekil 1: Fiziyojik ve PH'daki bazal ganglion nöronal yolları.

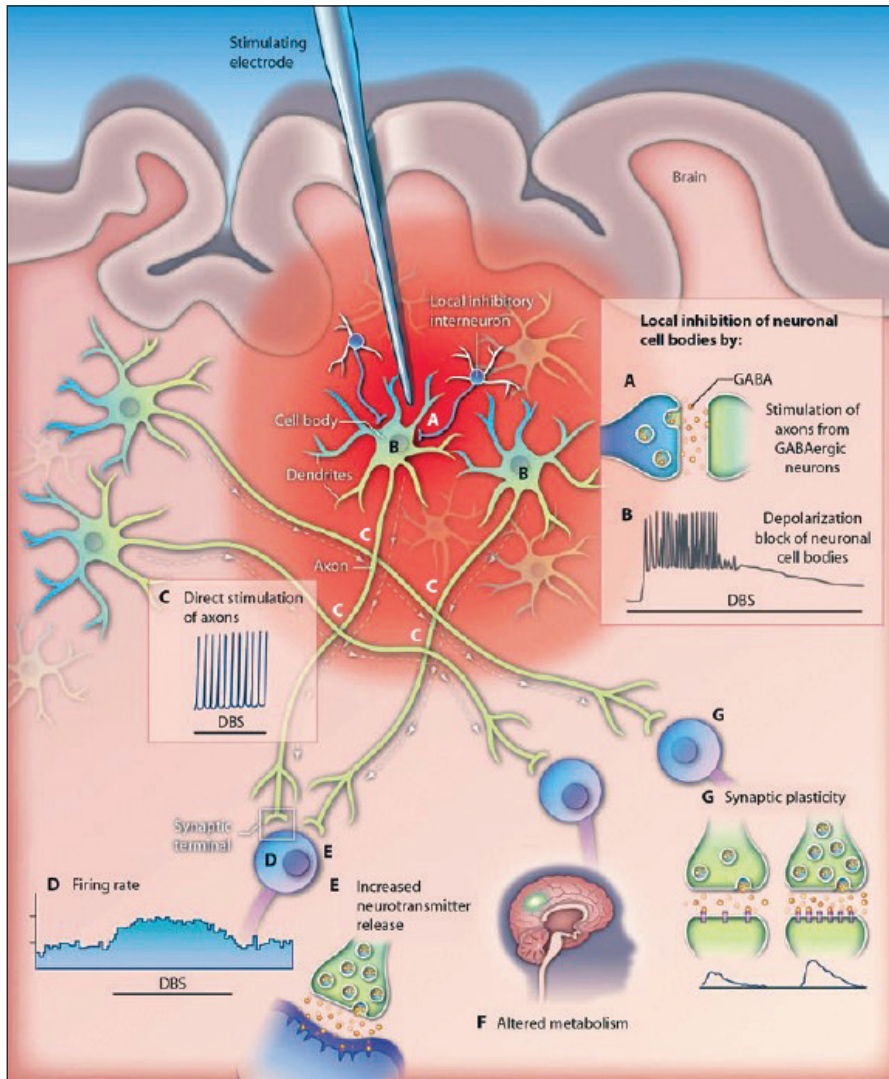
## DBS Etki Mekanizmaları

Günümüzde DBS uygulamasının en çok uygulandığı hastalık hâlen PH'dir. Elektrotlar substalamik nükleus (STN) veya globus pallidus internus (GPI) içine implante edilir. Her iki bölge de bazal ganglionun bir parçasıdır. Hayvan deneylerinde de odak noktası STN ve GPI'dir. Fakat, DBS mekanizmaların çoğu araştırması STN stimülasyonları ile gerçekleştirilmiştir. DBS'in klinik başarılarına rağmen etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmış değildir. Bazı hipotezler atılmıştır. İnhibisyon mekanizması, eksitasyon mekanizması, ve bozulma mekanizması. Güncel mekanizmalar Şekil 2'de özetlenmiştir

### İnhibisyon Hipotezi

DBS etki mekanizmaları ile ilgili ilk bulgular DBS'nun stimülasyon sahasında nöronal yapıyı baskıladığı yönündedir. Cerrahi ablasyon ve DBS hedef nükleus üzerinde benzer bir etkiyi göstermektedir. Bu gözlem yüksek frekanslı stimülasyonun ablasyon gibi inhibe edici bir etkisinin olduğunu ve nöronal aktiviteyi baskılayarak fonksiyonel bir lezyon oluşturduğu düşündürmüştür (3,53). Sonrasında, DBS bölgesi yakınında somatik

aktivitenin inhibe edilmesi, STN ve GPI'nin mikroakaytlanmasıyla gösterilmiştir (11,14,17,30,42,45,62,64). Bu inhibisyonun, depolarizasyon bloğu ile gerçekleştiği düşünülmektedir ki bu da sodyum kanallarındaki inaktivasyon, potasyum kanallarındaki aktivasyon ile olmaktadır. Uyarıcı efferentlerin presinaptik depresyonu veya inhibitör afferentlerin aktivasyonu ile de gerçekleşebilmektedir (1,4,7,15,52). STN ve GPI'nin afferent innervasyonunda inhibitör bir mediatör olan  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) önemli rol oynamaktadır. Bir çalışma GPI-DBS'de görülen inhibisyonun GABA reseptörleri ilgili olduğunu saptamıştır (1). DBS'de GABA'nın rolü çeşitli araştırmalarda, muscimol'un (bir GABA-agonisti) thalamus (47) veya STN'a (32) uygulamasıyla, kanıtlanmıştır. Muscimol enjekte edilen PH hastalarında tremor ve bradikinezinin azaldığı görülmekte, bunun yüksek frekanslı DBS'lerde görülen etkilere karşılık geldiği görülmektedir. Bu ve diğer verilere dayanarak PH hastalarında GPI'nin yüksek frekanslı stimülasyonunun nörotransmisyon artırdığı sonucuna varılmıştır (14,30). STN-DBS'de tüm nöronların inhibe olmadığı, nöronların bir kısmının aktivasyonunun arttığı ve bunun kortikal afferentlerin aktivasyonu ile ilgili



**Şekil 2:** DBS'nin kabul edilen mekanizmalarının çizimi. DBS'nin lokal inhibisyona neden olan maddeler: **(A)** inhibitör nörotransmitter: Gama-aminobütirik asit (GABA) üreten aksanların uyarılması, **(B)** depolarizasyon bloğu ve C elektrot etrafındaki aksanlarda tekrar eden aksiyon-potansiyelleri paterni. **(D)** Ayrıca bu aksanlardan sinyal alan yapılarda da etkilere yol açmaktadır. Burada DBS sırasında bir postsinaptik hücrenin yayılım frekansında artışla gösterilmektedir. Aktivasyondaki bu değişiklikler, **(E)** yüksek salınım nörotransmitterler, **(F)** değiştirilmiş metabolik aktivite ve **(G)** sinaptik plastisite'ye yol açabilir. (Hamani ve Temel, Science Translational Medicine 2012 (25)'den izin alınarak).



olduğu düşünülmüştür (24). Uzun vadede, yüksek frekanslı DBS uyarım elektrodunun yakın çevresinde nöronların daha kalıcı bir şekilde inhibe edilmesini sağlar. Hayvan deneyleri ve insan deneyleri, DBS kullanıldığında STN ve GPi uyarılmasıyla uzun süreli inhibitör ekti göstermektedir (5,8). Bu ısrarcı blokaj'ın ardında yatan mekanizmalar net değildir fakat bazı düşünceler ileri sürülmüştür. Örneğin, inhibisyonun devamlılığının, nöronal enerji tükenmesi ve/veya uyarımı ile tekrarlanan depolarizasyonların bir sonucu olarak, etkin nöronal transferin başarısızlığı nedeniyle gerçekleştiği düşünülmektedir (36).

Ancak bu hipotezin de açıklayamadığı bazı durumlar vardır bunlardan biri de pallidal stimülasyonda hiperkinetik bir hareket bozukluğu olan distoninin DBS ile tedavi edilmesidir. Ayrıca STN-DBS'in afferent bazı aksonları stimüle ettiği saptanmıştır (12,30). DBS'de stimülasyonun nihai sonucunun stimüle edilen nükleusdaki inhibe ve eksite eden terminallerin net çıktısının sonucu olduğu belirtilmiştir (12). Bu gelişmeler eksitasyon (uyarı) hipotezinin kurulmasına neden olmuştur.

### Eksitasyon Hipotezi

DBS'in temelini oluşturan stimülasyonun gerçekten de nöronal yapıları stimüle ettiğini göstermek zaman almıştır. STN-DBS'in GPi, GPi/GPe, SNr üzerinde ateşlemeyi artırıcı bir aktiviteye de neden olabildiği ve bunu STN-GPi/SNr/GPe projeksiyonları ile yaptığı bazı çalışmalar ile açıklanmıştır (19,27,49). Bu etki elektrofizyolojik olarak hücre gövdesindeki inhibisyona ve yoğun GABA etkisine karşın eşik değerini üstündeki uyarılarda aksonal bazı uyarıların tetiklenmesine bağlanmıştır (40). Bazı başka çalışmalarda da GPi-DBS'nun eksitasyon ve inhibisyon içeren bazı multifazik yanıtları içerdiği ortaya konulmuştur (12)

Ayrıca STN-DBS'nun afferent aksonları antidromik (akımın tersi yönünde) uyardığı ve GPi'ü aktive ettiği, bunu lentiküler fasikül yardımı ile yaptığı, benzer şekilde de, GPi-DBS'nun talamik nöronları talamik aksonlar yardımı ile aktive ettiği gösterilmiştir (43,44). Bu çalışma lokal uyarının somatik ve aksonal etkilerini birbirinden ayırmaktadır.

Aksonlara olan uyarıcı etkiler DBS komplikasyonlarında da görülmektedir. Örneğin STN-DBS'de motor ve vizuel yan etkiler optik yolak ve kapsüla interna etkileşmesine (uyarımına) bağlıdır (23).

Bir pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında, talamusa uygulanan DBS'nun, metabolizmayı talamus tarafından innerve edilen kortikal alanlarda artırdığını göstermişlerdir (50). İlginç bir şekilde, talamotomi (talamustaki bir lezyonun uygulanması) ters etki yaratır, yani metabolizmanın azalması ve sonuç olarak duyu ve (pre) motorik kortekse aktivitenin azalmasına neden olur (23).

Ek olarak STN DBS, efferent bölgelerdeki glutamat konsantrasyonlarını artırır, bu da stimülasyonun STN'un uyarıcı etkilerini aktive ettiğini gösterir (63). PET, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), elektroensefalografi (EEG) ve transkraniyal manyetik stimülasyon gibi fonksiyonel çalışmalar DBS'nun sadece bazal çekirdeklerde değil, aynı zamanda korteks, beyin sapı ve serebellumda da değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir. Motor fonksiyonlardaki

linik düzelmeler ve DBS'na bağlı bazı yan etkiler, ağlardaki değişikliklerle ilişkilendirilebilir (13,18,34). Bu bilgiler hücrelerin aktivitesindeki değişim üzerinde, uyarıcı ve inhibe edici etkilerin birbirleri ile çekişmesi üzerine üretilen, güçlü bir hipotez olan oran (rate) hipotezi'nin üretilmesini sağlamıştır. Muhtemelen gerçeğin basitleştirilmiş bir temsili olan bu hipotez sayesinde, DBS'nin etkilerini açıklayabilmek ve ilgili çalışmaları yürütmek için uygulanabilir bir model oluşturulmuştur.

Bu kanıtlar DBS sonrasında hedef hücrelerin doğrudan veya dolaylı olarak aktivasyonu dolaylı olarak DBS'nin uyarıcı etkisini kanıtlamaktadır.

### DBS'i Diğer Etki Mekanizmaları

Hastalardaki klinik durum parkinson hastalığının şiddetiyle ilişkilidir ve bu da motorik problemlerin patolojik salınımlardan (osilasyonlarında) kaynaklanabileceğini ve bunun da bazal nükleusların ağında fonksiyonel değişikliklere neden olduğunu düşündürmektedir (21,60). PH'da nöronal yapılar, dopaminerjik ilaç yokluğunda yaklaşık 20 Hz'lik (11-30 Hz) bir aktivite içinde olma eğilimindedir. Dopaminerjik ilaçlarla veya DBS ile müdahale, bu aktiviteyi daha yüksek frekanslara (> 70 Hz) değiştirebilir. Her ne kadar bu değişimleri (örneğin daha önce bahsedilen nöronal depolarizasyon blokajı) meydana getirmek için farklı mekanizmalar kullanılabilir de, en önemli kanıtın modülasyon lehine olduğu görülmüştür. Yani DBS patolojik nöronal salınımları düzene sokmaktadır. Sadece hücrelerin seviyesinde değil, ağ seviyesinde de olduğu gibi, DBS, kortikobazal nükleo-talamokortikal ağın çalışmasını değiştirir (39).

PH için hayvan deneylerinde yapılan mikrodializ çalışmaları, STN DBS'nun striatumda levodopa ile uyarılan dopamin salınımlarında iki kat artışa yol açtığını göstermektedir ve bu DBS ve levodopanin sinerjik etkisini göstermektedir (29). Bu etki, sağlam kalan dopaminerjik nöronlarının doğrudan modülasyonunun bir sonucu olabilir (31,41).

DBS alanında daha fazla ilerleme, DBS'nun hücre ve moleküler sonuçlarına dair bilgilerimizi genişletmemizi gerektirmektedir. DBS'nun, geri kalan beyin hücreleri tarafından nöronal büyüme faktörü (NGF) gibi büyüme faktörlerinin salgılanmasını tetiklediği yönünde spekülasyonlar oluşturulmuştur (26). NGF'nün sinir hücrelerinin hayatta kalması ve korunması için gerekli olduğu bilinmektedir. PH üzerine yapılan hayvan deneylerinde dopaminerjik hücrelerin hayatta kalması üzerinde DBS'nun koruyucu bir etkisi olduğu gözlenmiştir (57,61).

DBS'nun nöroprotektif etkisini açıklayabilen diğer mekanizmalar, hipokampusla bağlı nörojenez ve DBS'na bağlı nörotransmitter salınımlarındaki değişikliklerdir (16,19,55,56,58). En güncel araştırma sonuçları DBS'nun hücrelerin uyarıcı eşliğini ve nöronal plastisiteyi etkileyebileceğini göstermektedir (28,51).

Ayrıca DBS'in nükleuslar üzerindeki patolojik-abnormal bilgi ve veri akışını da bozduğu ile ilgili çalışmalar yapılmış ve buna da disruption (bozma) hipotezi denilmiştir. Bu hipotez STN ve GPi üzerinde test edilmiş ve DBS'in etkisi üzerinde diğer hipotezler kadar etkili bulunmuştur (14). Güncel etkiler Tablo I'de özetlenmeye çalışılmıştır.

**Tablo I:** Kabul Edilen Mekanizmalar ve Yeni DBS Mekanizmaları (Hamani ve Temel, Science Translational Medicine 2012 (25)'den İzin Alınarak)

Geleneksel açıklayıcı modeller	Yeni açıklayıcı modeller
Depolarizasyon bloğu	Ağın etkinlik modelini modüle etme
Nöral aktivitenin sıkışması	Ağda senkronizasyonu bozma
Kanal engelleme	Ağdaki salınımı modüle etme
Enerji tükenmesi	Ağ dinamiklerini değiştirme
Nöronal enerji tükenmesi	Nörogenез
Sinaptik başarısızlık	Nörotransmitterlerin tekrar spesifikasyonu
Anterograd etkiler	
Retrograd etkiler	
İnhibitör nörotransmisyon aktivasyonu	
Uyarıcı nörotransmisyon inaktivasyonu	
Nöronal olmayan hücreler üzerindeki etkileri	
İyonların veya nöro-aktif moleküllerin yerel konsantrasyonu üzerindeki etkileri	

## ■ SONUÇ

DBS'in etki mekanizmasının tek bir hipoteze dayandırılması olası değildir. Her ne kadar inhibisyon hipotezi ağırlık kazansa da, uyarıcı etkilerinin, nöromodülatif etkilerinin de olduğu ve plastisiteyi ve nöroprotektif etkinliği artırdığı artık daha iyi bilinmektedir. Klinikte kullanılan DBS'nun, spontan nöronal aktivitede bir azalmaya neden olduğunu ve ayrıca elektrodun doğrudan çevresindeki aksonal yolları uyardığını düşünüyoruz. Bu daha sonra inhibitör nörotransmitterlerin salınmasına ve / veya ilgili nöral ağın "baskılanmasına" neden olmaktadır. Bu bazal çekirdeklerin patolojik aktivitesini yüksek frekanslı ve düzenli bir yayılım modeli ile değiştirilir. DBS sonuçta sadece lokal olarak değil, aynı zamanda bazal ganglionlara bağlı çeşitli alanları etkileyen, yaygın, ve tüm bir nöronal ağı etkileyen bir tedavi yöntemidir.

## ■ KAYNAKLAR

- Anderson TR, Hu B, Iremonger K, Kiss ZHT: Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest. *J Neurosci* 26(3):841-850, 2006
- Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13(7):266-271,1990
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Rougemont J: Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50(1-6):344-346,1987
- Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, Benabid AL: Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: Electrophysiological data. *Neurosci Lett* 189(2):77-80, 1995
- Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL: Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neurosci* 99(2):289-295, 2000
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249(4975):1436-1438,1990
- Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C: High -frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 85(4):1351-1356, 2001
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C: High frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci Lett* 215(1):17-20,1996
- Bucy PC: Cortical extirpation in the treatment of involuntary movements. *Am J Surg* 75(1):257-263,1948
- Cooper IS: Effect of anterior choroidal artery ligation on involuntary movements and rigidity. *Trans Am Neurol Assoc* 3(78th Meeting):6-7, discussion 8-9, 1953
- Chiken S, Nambu A: High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci* 33(6):2268-2280, 2013
- Chiken S, Nambu A: Mechanism of deep brain stimulation: Inhibition, excitation, or disruption? *Neuroscientist* 22(3):313-322, 2016
- Davis KD, Taub E, Houle S, Lang AE, Dostrovsky JO, Tasker RR, Lazano AM: Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. *Nat Med* 3(6):671-674, 1997
- Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM: Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 84(1):570-574, 2000
- Dostrovsky JO, Lozano AM: Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 17 Suppl 3:S63-S68,2002
- Encinas JM, Hamani C, Lozano AM, Enikolopov G: Neurogenic hippocampal targets of deep brain stimulation. *J Comp Neurol* 519(1):6-20, 2011
- Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO: Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res J* 156(3):274-281, 2004

18. Fukuda M, Mentis M, Ghilardi MF, Dhawan V, Antonini A, Hammerstad J, Lozano AM, Lang A, Lyons K, Koller W, Ghez C, Eidelberg D: Functional correlates of pallidal stimulation for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 49(2):155-164, 2001
19. Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Schnell T, Klosterkoetter J, Sturm V: Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 23:2923-2928, 2006
20. Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Schnell T, Klosterkoetter J, Sturm V: Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol*. 66(6):781-785, 2009
21. Gatev P, Darbin O, Wichmann T: Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord* 21(10):1566-1577, 2006
22. Goetz CG: The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1(1):a008862, 2011
23. Gorgulho AA, Shields DC, Malkasian D, Behnke E, Desalles AA: Stereotactic coordinates associated with facial musculature contraction during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg* 110(6):1317-1321, 2009
24. Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K: Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324(5925):354-359, 2009
25. Hamani C, Temel Y: Deep brain stimulation for psychiatric disease: Contributions and validity of animal models. *Sci Transl Med* 4(142):142rv8, 2012
26. Hardenacke K, Kuhn J, Lenartz D, Maarouf M, Mai JK, Bartsch C, Freund HJ, Sturm V: Stimulate or degenerate deep brain stimulation of the nucleus basalis. *Meynert in Alzheimer's dementia. World Neurosurg* 80(3-4):S27. e35-43, 2013
27. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL: Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 23:1916-1923, 2013
28. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN: Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 115(1):19-38, 2016
29. Lacombe E, Carcenac C, Boulet S, Feuerstein C, Bertrand A, Poupard A, Savasta M: High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus prolongs the increase in striatal dopamine induced by acute l-3,4-dihydroxyphenylalanine in dopaminergic denervated rats. *Eur J Neurosci* 26(6):1670-1680, 2007
30. Lafreniere-Roula M, Kim E, Hutchison WD, Lozano AM, Hodaie M, Dostrovsky JO: High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. *Exp Brain Res* 205(2):251-261, 2010
31. Lee KH, Chang SY, Roberts DW, Kim U: Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg* 101(3):511-517, 2004
32. Levy R, Lang AE, Dostrovsky JO, Pahapill P, Romas J, Saint-Cyr J, Hutchison WD, Lozano AM: Lidocaine and muscimol microinjections in subthalamic nucleus reverse Parkinsonian symptoms: Lidocaine and muscimol microinjections in subthalamic nucleus reverse Parkinsonian symptoms. *Brain* 124(Pt 10):2105-2118, 2001
33. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL: Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345(8942):91-95, 1995
34. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R: Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 42(3):283-291, 1997
35. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339(16):1105-1111, 1998
36. Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P: Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Disrupting the disruption. *Lancet Neurol* 1(4):225-231, 2002
37. Manyam BV: Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disord* 5(1):47-48, 1998
38. Manyam BV, Sanchez-Ramos JR: Traditional and complementary therapies in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 80:565-574, 1998
39. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL: Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: Activation, inhibition or both. *Clin Neurophysiol* 115(6):1239-1248, 2004
40. McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL: How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol* 21:40-50, 2004
41. Meissner W, Harnack D, Reese R, Paul G, Reum T, Ansorge M, Kusserow H, Winter C, Morgenstern R, Kupsch A: High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. *J Neurochem* 85(3):601-609, 2003
42. Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, Boraud T: Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128(Pt 10):2372-2382, 2005
43. Miocinovic S, Parent M, Butson CR, Hahn PJ, Russo GS, Vitek JL, McIntyre CC: Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 96:1569-1580, 2006
44. Montgomery EB: Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clin Neurophysiol* 117:2691- 2702, 2006
45. Moran A, Stein E, Tischler H: Dynamic stereotypic responses of basal ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate. *Front Syst Neurosci* 5:21, 2011
46. Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Nambu A, Kita H, Itakura T: Cortically evoked responses of human pallidal neurons recorded during stereotactic neurosurgery. *Mov Disord* 26(3):469-476, 2011
47. Pahapill PA, Levy R, Dostrovsky JO, Davis KD, Rezai AR, Tasker RR, Lozano AM: Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann Neurol* 46(2):249-252, 1999
48. Panov FE, Larson P, Martin A, Starr P: Deep brain stimulation for Parkinson's disease. İçinde: Youmans JR (ed), *Neurological Surgery*, cilt 1, yedinci baskı, Philadelphia: WB Saunders, 2017: 619-626

49. Parkinson J: An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2):223-236, 2002
50. Perlmutter JS, Mink JW, Bastian AJ, Zackowski K, Hershey T, Miyawaki E, Koller W, Videen TO: Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. *Neurol* 58(9):1388-1394 2002
51. Prescott IA, Dostrovsky JO, Moro E, Hodaie M, Lozano AM, Hutchison WD: Levodopa enhances synaptic plasticity in the substantia nigra pars reticulata of Parkinson's disease patients. *Brain* 132(Pt 2):309-318, 2009
52. Shin DS, Samoiloa M, Cotic M, Zhang L, Brotchie JM, Carlen PL: High frequency stimulation or elevated K<sup>+</sup> depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus. *Neuroscience* 149(1):68-86, 2007
53. Spiegel EA, Wycis HT, Thur C: The stereoencephalotome (model III of our stereotaxic apparatus for operations on the human brain). *J Neurosurg* 8(4):452-453, 1951
54. Spiegel EA, Wycis HT: Anotomy in paralysis agitans. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 71(5):598-614, 1954
55. Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, Zaslavsky K, Josselyn SA, Lozano AM, Frankland PW: Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J Neurosci* 31(38):13469-13484, 2011
56. Tan SKH, Hartung H, Visser-Vandewalle V, Steinbusch HWM, Temel Y, Sharp T: A combined in vivo neurochemical and electrophysiological analysis of the effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on 5-HT transmission. *Exp Neurol* 233(1):145-153, 2012
57. Temel Y, Visser-Vandewalle V, Kaplan S, Kozan R, Daemen MA, Blokland A, Schmitz C, Steinbusch HW: Protection of nigral cell death by bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain Res* 1120(1):100-105, 2006
58. Toda H, Hamani C, Fawcett AP, Hutchison WD, Lozano AM: The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J Neurosurg* 108(1):132-138, 2008
59. Toth S, Tomka I: Responses of the human thalamus and pallidum to high frequency stimulations. *Confin Neurol* 30(1):17-40, 1968
60. Uhlhaas PJ, Singer W: Neural synchrony in brain disorders: Relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 52(1):155-168, 2006
61. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, Benabid AL: Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* 130:2129-2145, 2007
62. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, Bejjani PB, Mesnage V, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Agid Y, Pidoux B: Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol* 61(1):89-96, 2004
63. Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C, Savasta M: Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur J Neurosci* 12(11):4141-4146, 2000
64. Wu YR, Levy R, Ashby P, Tasker RR, Dostrovsky JO: Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? *Mov Disord* 16(2): 208-216, 2001