



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**DERİN BEYİN STİMÜLASYONU CERRAHİLERİ HEDEF
NOKTALARINDAN SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK
MİKROCERRAHİ VE AKMADDE DİSEKSİYON
ANATOMİSİ; 3D ANATOMİK ÇALIŞMA**

Dr. Arda TOPÇAM

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Mart, 2022



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**DERİN BEYİN STİMÜLASYONU CERRAHİLERİ HEDEF
NOKTALARINDAN SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK
MİKROCERRAHİ VE AKMADDE DİSEKSİYON
ANATOMİSİ; 3D ANATOMİK ÇALIŞMA**

Dr. Arda TOPÇAM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Başak CANER

İSTANBUL

Mart, 2022

ONAY

Istanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Arda TOPÇAM'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “DERİN BEYİN STİMÜLASYONU CERRAHİLERİ HEDEF NOKTALARINDAN SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK MİKROCERRAHİ VE AKMADDE DİSEKSİYON ANATOMİSİ; 3D ANATOMİK ÇALIŞMA” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Başak CANER

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 03 / 03 / 2022

Yazar Bildirimi

“DERİN BEYİN STİMÜLASYONU CERRAHİLERİ HEDEF NOKTALARINDAN SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK MİKROCERRAHİ VE AKMADDE DİSEKSİYON ANATOMİSİ; 3D ANATOMİK ÇALIŞMA” isimli uzmanlık tezinde Dr. Arda TOPÇAM,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2022

Dr. Arda TOPÇAM

İmza:

Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından mali olarak desteklenmemiştir.

Dr. Arda TOPÇAM



Uzmanlık eğitimimde gerek bilgisi gerek cerrahi görüşü ile bana yol gösteren, klinik ve cerrahi bilgimin temellerini oluşturan değerli hocam ve ablam Klinik İdari Sorumlusu ve tez danışmanım Doç. Dr. Başak CANER'e;

Tez çalışmamda bana yol gösteren, özeni, ilgisi, cerrahi düşünce tarzı ile çalışmamda ve bende emeği büyük olan ağabeyim ve hocam Doç. Dr. Abuzer GÜNGÖR'e;

Geldiği ilk günden beri tüm arkadaşlarım ve bana hem ağabeylik hem hocalık yapan, cerrahi becerimizi ve görüşümüzü arttırmamızda emeği olan, her zaman bizi akademik yönde çalışmamız için teşvik eden ağabeyim ve hocam Doç. Dr. Mehmet Sabri GÜRBÜZ'e;

Asistanlığa başladığım günden beri bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, zor zamanlarımda yanımda olan ve beyin cerrahı olmamda emeği büyük olan hocam Prof. Dr. Mehmet ERŞAHİN'e

Bilgi ve cerrahi görüşleri ile bizlere örnek olan hocam Prof. Dr. Ferruh GEZEN'e

Klinik ve cerrahi yaklaşımları ile klinisyenlik ve hekimlik tecrübeme katkısı olan kliniğimiz uzmanları ağabeylerim ve ablalarım Doç. Dr. Naci BALAK'a, Op. Dr. Baha Eldin ADAM'a, Op. Dr. Mehmet Emin EMİNOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇALIŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Talha ŞİMŞEK'e Op. Dr. Güliz GÜLTEKİN'e, Op. Dr. Nur TOPYALIN, Op. Dr. Şafak ÇİNE'ye;

Çalışmamda kadavra diseksiyonlarını yapmam için Yeditepe Üniversitesi Nöroşirürji laboratuvarını kullanmama imkân sağlayan ve bilgisi, cerrahi görüşü ve ilgisi ile bizlere her daim örnek olacak olan Yeditepe Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Uğur TÜRE'ye;

İhtisasa başladığım günden beri hep yanımda olan sadece kıdemlilik değil aynı zamanda bana arkadaşlık yapan kıdemlilerim Op. Dr. Ercan BOŞNAK ve Op. Dr. Fatih SARITEPE'ye;

Kıdemli olduğum günden beri yükümü paylaşan değerli arkadaşım Dr. Çimen ELİAS'a;

Hastanemizin en uyumlu, en iyi çalışan asistan doktor grubunun üyeleri, arkadaşlarım Dr. A. Eralp KOÇAK, Dr. M. Emin AKSU, Dr. Hüseyin İ.

Teşekkür

AKDEMİR, Dr. Mahmut DEMİRKOL, Dr. Yunus Emre ÖZBİLGİ, Dr. Mohammed O. H. ALADDAM, Dr. Büşra AKTAŞ, Dr. Deniz ALYANAK'a;

Her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşime;

Hayatıma girdiği ilk günden beri hep yanımda olan, desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen, en kötü günlerimde dahi bana neşe kaynağı olan biricik eşim, hayat arkadaşım Uzm. Dr. Tuğçe TOPÇAM'a

Teşekkür ederim.

Dr. Arda TOPÇAM
ardatopcam@gmail.com



Özet

DERİN BEYİN STİMÜLASYONU CERRAHİLERİ HEDEF NOKTALARINDAN SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK MİKROCERRAHİ VE AKMADDE DİSEKSİYON ANATOMİSİ; 3D ANATOMİK ÇALIŞMA

Amaç: Sentromedian çekirdek (SMç) DBS cerrahilerinde sıkça kullanılmaya başlanmış anatomik hedef noktalarından biridir. Doğru lokalizasyon ile özellikle dirençli epilepsi sendromları ve Lennox-Gastaut sendromu gibi durumlarda yüksek başarı oranları bildirilmektedir. Doğru lokalizasyonun sağlanması doğru anatomik bilgi ile sağlanabilir. Amacımız DBS cerrahilerinin önemli hedef noktalarından biri olan ve günümüz Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkikleri ile göstermenin oldukça zor olduğu SMç'nin mikrocerrahi ve akmadde anatomisini üç boyutlu olarak ortaya koymak, difüzyon tensor görüntüleme (DTG) ve fiber traktografi (FT) çalışmaları ve akmadde diseksiyon anatomisi yöntemleri ile SMç'nin bağlantılarını göstererek ilerde kullanılabilecek yeni tedavi modalitelerinin önünü açmaktır.

Yöntem: Çalışma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Laboratuvarı'nda gerçekleşmiştir. Çalışmada postmortem 10 adet Klingler yöntemi ile fikse edilmiş beyin spesmeni kullanılmıştır. Diseksiyonlar arasında %70 alkol solüsyonu içerisinde oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir. Diseksiyonlar Zeiss OpMi-1® markalı cerrahi mikroskopta x4 x10 x40 büyütme dereceleri ile mikrocerrahi set (Rhoton disektörü, çeşitli boylarda metal ve tahta spatula, disektör, aspiratör ve dişsiz penset) yardımı ile yapılmıştır. Tüm diseksiyonlar Canon EOS 200D fotoğraf makinesi ile fotoğraflanmıştır. Çekimler 18-55 mm ve 100 mm (makro) objektif lensleri, ring flaş, tripod ve kızak kullanılarak stereoskopik çekim tekniği ile fotoğraflanmıştır.

Bulgular: Sentromedian çekirdeğin mikrocerrahi anatomisini, akmadde anatomisini, bağlantılarını ortaya koymak amacı ile lateralden mediale, medialden laterale, superiordan inferiora ve posteriordan anteriora diseksiyonlar yapıldı. Tüm diseksiyonlar üç boyutlu olarak dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı. Talamusun intralaminar çekirdeklerinden olan

SMç, tüm diseksiyonlarda gösterildi ve histolojik olarak teyit edildi. SMç'nin bağlantıları akmadde diseksiyonları ile gösterildi, DTG ve FT çalışmaları ile desteklendi.

Sonuç: SMç DBS cerrahileri son dönemde sıkça kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde raporlanmaya başlanmıştır. SMç'nin mikrocerrahi ve stereotaktik anatomisini bilmek DBS cerrahilerinin başarısının arttırılmasında çok önemlidir. Aynı zamanda SMç'nin bağlantılarını göstermek yeni tedavilere ışık tutacaktır. Biz de çalışmamızda SMç'ye hem mikrocerrahi anatomik yaklaşımları hem de SMç'nin akmadde yollarını ve bağlantılarını gösterdik. SMç'nin ve bağlantılarının bu kadar ayrıntılı olarak hem anatomik hem de traktografik olarak gösterilmesi yeni tedavi yaklaşımlarının önünü açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Derin Beyin Stimülasyonu, DBS, Sentromedian Çekirdek, Centromedian, Centromedian Nukleus, Akmadde Diseksiyon, Akmadde Diseksiyon Anatomisi

Abstract

MICROSURGERY AND WHITE MATTER DISSECTION ANATOMY OF CENTROMEDIAN NUCLEUS AS A TARGET POINT OF DEEP BRAIN STIMULATION SURGERIES

Introduction: Centromedian nucleus (CMn) is one of the anatomical target point that has been used frequently for deep brain stimulation (DBS) surgery. Especially for resistant epilepsy syndromes and Lennox-Gastaut syndrome high success rates were reported with accurate localization. Correct localisation can only be assessed with accurate anatomical knowledges. Our aim was to reveal the way for future new treatment modalities for the important target of DBS surgery, CM nucleus, by showing CM nucleus connections with white matter dissection technique and diffusion tensor imaging (DTI) with three dimensional microsurgical and white matter anatomy which is extremely hard to achieve with current magnetic resonance imaging studies.

Materials and Method: The study was carried out at Yeditepe University Faculty of Medicine Neurosurgery Laboratory. In this study 10 postmortem cadaveric head specimens, fixated with Klingler method, are used. Between dissections specimens were preserved in %70 alcohol solution at room temperature. Dissections were performed with of Zeiss OpMi-1® surgical microscope x4, x10, x40 zoom by usage of microsurgical dissection set (Rhoton dissector, various sizes metal and wooden spatulas, dissector, aspirator and edentelous tissue forceps). All dissections photographed by Canon EOS 200D digital camera. Specimens were photographed with stereoscopic shooting technique using 18-55 mm and 100 mm (macro) objective lenses, ring flash, tripod and sled.

Results: In order to reveal the microsurgical anatomy of the centromedian nucleus, white matter pathways and connections of the centromedian nucleus; dissections were performed from lateral to medial, from medial to lateral, from superior to inferior and from posterior to anterior. All dissections were photographed with digital camera as three dimensional. One of the thalamus intralaminar nucleus, centromedian nucleus, exposed

in all dissections and confirmed histologically. Connections of CMn demonstrated with white matter dissections and confirmed by DTI and FT studies.

Conclusion: Recently CMn DBS surgery is commonly used and successful results are reported. Mastering the microsurgery and stereotactic anatomy of CMn is very important in increasing the success of DBS surgeries. Also demonstrating CMn connections will lighten up the way for future treatment modalities. In our study, we showed both microsurgical and anatomical approaches to CMn, also the white matter pathways and connections of CMn and aimed to shed light on future treatments.

Keywords: Deep Brain Stimulation, DBS, Centromedian Nucleus, Centromedian, Centromedian, Whitematter Dissection, Whitematter Dissection Anatomy.

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xvii
Kısaltmalar	xviii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 AKMADDE DİSEKSİYON ANATOMİSİNİN BEYİN CERRAHİSİ İÇİN ÖNEMİ.....	3
2.2 DERİN BEYİN STİMÜLASYONU VE BEYİN CERRAHİSİNDEKİ YERİ	4
2.3 TALAMUS VE SENTROMEDİAN ÇEKİRDEĞİN ANATOMİSİ.....	5
2.4 SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK AFFERENT, EFFERENT YOLLARI VE FİZYOLOJİSİ	10
2.5 SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK KLİNİK KULLANIMDA YERİ	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM	13
4. BULGULAR	15
4.1 LATERALDEN MEDİALE DOĞRU KADEMELİ DİSEKSİYON	15
4.2 MEDİALDEN LATERALE DOĞRU KADEMELİ DİSEKSİYON	28
4.3 TALAMİK BÖLGEYE SUPERİORDAN VE POSTERİORDAN BAKIŞ.....	37
4.4 SENTROMEDİAN ÇEKİRDEĞİN YERİNİN TESPİT EDİLMESİNDE KESİT ANATOMİSİ.....	50
4.5 TALAMUS VE SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ	53
4.6 SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK TRAKTOGRAFIK İNCELEMESİ.....	54
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	58
5.1 SONUÇ.....	60
Kaynaklar	62
Etik Kurul Onay Formu	67

Şekil Listesi

2.1:	Sağ hemisfere medialden bakış: Diensefalon sınırları ve komşulukları	5
2.2:	Sağ hemisfere medialden bakış: Diensefalon sınırları ve komşulukları (3D Görüntü)	6
2.3:	Sağ hemisfere medialden bakış: Talamus sınırları ve komşulukları	6
2.4:	Sağ hemisfere medialden bakış: Talamus sınırları ve komşulukları (3D Görüntü)	7
2.5:	Talamik çekirdeklerin İnternal medüller laminaya göre konumlanması ve isimlendirilmesi.....	8
2.6:	İnternal medüller lamina kesiti ve Sentromedian çekirdeğin konumu.....	9
4.1:	Sağ hemisfere lateralden bakış: Araknoit, pia mater ve damarlar çıkartılmadan önce	15
4.2:	Sağ hemisfere lateralden bakış: Araknoit, pia mater ve damarlar çıkartılmadan önce (3D Görüntü)	16
4.3:	Sağ hemisfere lateralden bakış: Araknoit, pia mater ve damarlar çıkartıldıktan sonra	16
4.4:	Sağ hemisfere lateralden bakış: Araknoit, pia mater ve damarlar çıkartıldıktan sonra (3D Görüntü)	17
4.5:	Sağ hemisfere lateralden bakış: Dekortikasyon yapıldıktan sonra	17
4.6:	Sağ hemisfere lateralden bakış: Dekortikasyon yapıldıktan sonra (3D Görüntü)	18
4.7:	Operkular bölge etrafında assosiasyon lifleri izlenmekte	18
4.8:	Sağ hemisfere lateralden bakış: SLF üzerinde asossiasyon fibrilleri kaldırıldıktan sonra. Operkular bölge keskin diseksiyon ile uzaklaştırıldı	19

4.9: Sağ hemisfere lateralden bakış: SLF üzerinde asosiasyon fibrilleri kaldırıldıktan sonra. Operkular bölge keskin diseksiyon ile uzaklaştırıldı (3D Görüntü)	19
4.10: Sağ hemisfere lateralden bakış: İnsular korteks gösterildi	20
4.11: Sağ hemisfere lateralden bakış: İnsular korteks gösterildi (3D Görüntü)	20
4.12: Sağ hemisfere lateralden bakış: Ekstremler kapsül gösterildi.....	21
4.13: Sağ hemisfere lateralden bakış: Ekstremler kapsül gösterildi (3D Görüntü)	21
4.14: Sağ hemisfere lateralden bakış: Klastrum ve eksternal kapsül gösterildi.....	22
4.15: Sağ hemisfere lateralden bakış: Klastrum ve eksternal kapsül gösterildi (3D Görüntü)	22
4.16: Sağ hemisfere lateralden bakış: Putamen gösterildi	23
4.17: Sağ hemisfere lateralden bakış: Putamen gösterildi (3D Görüntü)	23
4.18: Sağ hemisfere lateralden bakış: Globus pallidus ve lentikülostriat arterler gösterildi	24
4.19: Sağ hemisfere lateralden bakış: Globus pallidus ve lentikülostriat arterler gösterildi (3D Görüntü).....	24
4.20: Sağ hemisfere lateralden bakış: Lentikülostriat arterler, anterior komissür gösterildi.....	25
4.21: Sağ hemisfere lateralden bakış: Lentikülostriat arterler, anterior komissür gösterildi (3D Görüntü)	25
4.22: Sağ hemisfere lateralden bakış: Lentikülostriat arterler, anterior komissür gösterildi.....	26
4.23: Sağ hemisfere lateralden bakış: Lentikülostriat arterler, anterior komissür gösterildi (3D Görüntü)	26
4.24: Sağ hemisfere lateralden bakış: Talamik pedinküller ve talamus gösterildi.....	27
4.25: Sağ hemisfere lateralden bakış: Talamik pedinküller ve talamus gösterildi (3D Görüntü)	27
4.26: Sağ hemisfere medialden bakış: Medial yüz genel anatomisi.....	28
4.27: Sağ hemisfere medialden bakış: Medial yüz genel anatomisi (3D Görüntü)	28

4.28: Sağ hemisfere medialden bakış: Singulat girus Assosiasyon fibrilleri gösterildi	29
4.29: Sağ hemisfere medialden bakış: Singulat girus Assosiasyon fibrilleri gösterildi (3D Görüntü)	29
4.30: Sağ hemisfere medialden bakış: Singulum demeti gösterildi	30
4.31: Sağ hemisfere medialden bakış: Singulum demeti gösterildi (3D Görüntü)	31
4.32: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve kallozal fibriller gösterildi	31
4.33: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve kallozal fibriller gösterildi (3D Görüntü)	32
4.34: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve koroid pleksus gösterildi	32
4.35: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve koroid pleksus gösterildi (3D Görüntü)	33
4.36: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve stria terminalis gösterildi	33
4.37: Sağ hemisfere medialden bakış: İnterkomissürel hat canlandırıldı	34
4.38: Sağ hemisfere medialden bakış: İnterkomissürel hat canlandırıldı (3D Görüntü)	34
4.39: Sağ hemisfere medialden bakış: Talamik radyasyonlar gösterildi	35
4.40: Sağ hemisfere medialden bakış: Talamik radyasyonlar gösterildi (3D Görüntü)	35
4.41: Sağ hemisfere medialden bakış: Mamillotalamik traktın hemen arkasında pulvinar önünce mediodorsal çekirdek ve altında SMç gösterildi	36
4.42: Sağ hemisfere medialden bakış: Mamillotalamik traktın hemen arkasında pulvinar önünce mediodorsal çekirdek ve altında SMç gösterildi (3D Görüntü)	37
4.43: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sarı olarak gösterilmiş alan talamus lateral ventrikül yüzeyidir	38
4.44: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış (3D Görüntü)	38

4.45: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sarı olarak gösterilmiş alan talamus lateral ventrikül yüzeyi. Kırmızı olarak gösterilmiş alan talamus velar yüzeyidir.....	39
4.46: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sol lateral ventrikül içi koroid pleksus kaldırıldı (3D Görüntü)	39
4.47: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sol lateral ventrikül içi talamus yalnız bırakıldı.....	40
4.48: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sol lateral ventrikül içi talamus yalnız bırakıldı (3D Görüntü)	40
4.49: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. İntertalamik adezyo ve anterior talamik çekirdekler gösterildi.....	41
4.50: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. İntertalamik adezyo ve anterior talamik çekirdekler gösterildi (3D Görüntü)	41
4.51: Telensefalon kapsula interna üzerinden uzaklaştırıldı, bilateral talamus, mezensefalon, pons, medulla oblangata ve serebellum gösterildi.....	42
4.52: Posteriordan bakış: Serebellar folyalar dekortike edildi. Serebellar pedinküller görülmektedir	43
4.53: Posteriordan bakış: Serebellar folyalar dekortike edildi. Serebellar pedinküller görülmektedir (3D Görüntü)	43
4.54: Posteriordan bakış: Serebellar pedinküller yakın planda gösterildi.....	44
4.55: Posteriordan bakış: Serebellar pedinküller yakın planda gösterildi (3D Görüntü)	44
4.56: Posteriordan bakış: Süperior serebellar pedinkül çapraz yapan lifler gösterildi.....	45
4.57: Posteriordan bakış: Süperior serebellar pedinkül çapraz yapan lifler yakın planda gösterildi.....	45
4.58: Posteriordan bakış: Bilateral süperior serebellar pedinküller gösterildi (3D Görüntü)	46

- 4.59:** Posteriordan bakış: Sol talamus posterioru, post. komissür 4 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı. Süperior serebellar pedinkülün talamusa uzanan lifleri görülmektedir. Beyaz çizgi ile gösterilen bölüm internal medüller lamina. Cm: sentromedian çekirdek, ld: lateral dorsal çekirdek, lp: lateral posterior çekirdek, m: mediodorsal nükleus, mg: medial genikulate body, vpl: ventral posterolateral çekirdek 47
- 4.60:** Posteriordan bakış: Sol talamus posterioru, post. komissür 4 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı (3D Görüntü). 47
- 4.61:** Posteriordan bakış: Sağ talamus posterioru, post. komissür 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı. Mavi ok: çapraz yapan superior serebellar pedinkül lifleri, Cm: sentromedian çekirdek, ld: lateral dorsal m: mediodorsal nükleus, vl: ventral lateral çekirdek, vpm: ventral posteromedial çekirdek..... 48
- 4.62:** Posteriordan bakış: Sağ talamus posterioru, post. komissür 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı (3D Görüntü) 49
- 4.63:** Posteriordan bakış: Sağ talamus posterioru, post. komissür 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı. SMÇ çevresindeki akmadde yolları ile yalnız bırakıldı..... 49
- 4.64:** Posteriordan bakış: Sağ talamus posterioru, post. komissür 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı. SMÇ çevresindeki akmadde yolları ile yalnız bırakıldı. (3D Görüntü) 50
- 4.65:** Aksiyel kesit, talamus süperiorundan 6 mm altı. an: anterior talamik çekirdek, lp: lateral posterior çekirdek m: mediodorsal çekirdek, pu: putamen, vl: ventral lateral çekirdek 51
- 4.66:** Aksiyel kesit, talamus süperiorundan 18 mm altı. an: anterior talamik çekirdek, cm: sentromedian çekirdek m: mediodorsal çekirdek, pu: putamen, vl: ventral lateral çekirdek, vpl: ventral posterolateral çekirdek 51
- 4.67:** Aksiyel kesit, talamus süperiorundan 22 mm altı. cm: sentromedian çekirdek, m: mediodorsal çekirdek, pu: putamen, vpm: ventral posteromedial çekirdek, vpl: ventral posterolateral çekirdek..... 52

4.68: Aksiyel kesit, talamus süperiorundan 26 mm altı. r: nukleus ruber (red nukleus), lg: lateral genikulat body, mg: medial genikulat body.....	52
4.69: En solda talamus superiorundan 18 mm altı histolojik kesit. En sağda histoloji kesit ve makroskopik kesit eşleştirildi. Kesitler orta resim “ <i>The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply</i> ” kesiti ile karşılaştırıldı (38).....	53
4.70: Histolojik kesit SMç 500 mikron büyütme	54
4.71: Histolojik kesit SMç 500 mikron büyütme	54
4.72: SMç ve premotor alan ilişkisi gösterildi.....	55
4.73: SMç ve motor alan ilişkisi gösterildi.....	55
4.74: SMç ve somatosensorial alan ilişkisi gösterildi.....	56
4.75: Sentromedian çekirdeğin beyin sapı ve retiküler aktive edici sistem ile ilişkisi gösterildi	56
4.76: Sentromedian çekirdeğin serebellum ve superior serebellar pedinkül ile ilişkisi gösterildi	57
4.77: Sentromedian çekirdeğin tüm traktografik yolları gösterildi.....	57

Tablo Listesi

2.1: Talamik Çekirdekler	8
4.1: Sentromedian çekirdek Afferent ve Efferent yollar	60



Kısaltmalar

3D	Üç boyutlu (3 Dimensional)
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
DTG	Difüzyon Tensor Görüntüleme
FT	Fiber Traktografi
FOF	Frontooksipital Fasikül
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSN.....	Medium Spiny Nöron
RAS	Retiküler Aktive edici Sistem
SLF	Süperior Longitudinal Fasikül
SMç	Sentromedian çekirdek

GİRİŞ ve AMAÇ

“The forgotten components of the great loop of connections joining the cerebral cortex via the basal ganglia”

“Bazal ganglionlar aracılığıyla serebral kortekse bağlanan büyük bağlantı döngüsünün unutulmuş bileşeni”

Edward G. Jones

1865 yılında Jules Bernard Luys tarafından tanımlanan ve 1985 yılında Edward G. Jones'un yazmış olduğu “The Thalamus” isimli kitabı ile tekrar popülerlik kazanan sentromedian çekirdek (SMç), günümüzde birçok hastalık için derin beyin stimülasyonu (DBS) cerrahilerinin hedef noktası olarak kullanılmaya başlanmıştır (1). Özellikle medikal tedaviye dirençli epilepsi sendromları ve Lennox-Gastaut sendromu SMç DBS'in en çok kullanıldığı durumlardır ve başarıları oldukça yüz güldürücüdür. Bu hastalıklar dışında Tourette's sendromu, çeşitli ağrı sendromları, obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda da çalışmalar yapılmaktadır (2-6).

Sentromedian çekirdek talamusun ortasında yer alan, internal medüller lamina içerisinde yerleşmiş bir çekirdektir. Yaklaşık olarak 1 cm çapında sferoid şekilli, posterior komissürün ≈ 1 mm önünden başlayan, orta hattan ≈ 10 mm lateralde, interkomissürel hattın ≈ 1 mm üstünde yer alan SMç'yi, günümüz Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkikleri ile net olarak göstermek oldukça zordur (7-9). Bu nedenle sentromedian çekirdeğin komşu anatomik ilişkilerini ve bağlantılarını anlamak oldukça güçtür.

Bu çalışmada günümüz MRG tetkikleri ile net olarak gösterilemeyen sentromedian çekirdeği, özellikle beyin cerrahlarının gözünde üç boyutlu

(3D) olarak canlandırmayı, DBS için kullandığımız bu çekirdeğin tedavi modalitelerindeki başarısının nedenlerini, bağlantılarını ortaya koyarak açıklayabilmeyi, bu bağlantılar ile yeni tedavi modalitelerinin önünü açmayı hedefledik. Bu amaçla sentromedian çekirdeğe Klingler tekniği ile hazırlanmış beyin spesmenlerinde lateralden mediale, medialden laterale, superiordan inferiora ve posteriordan anteriora akmadde diseksiyonu yöntemlerini kullanarak ulaşmayı hedefledik (10–12). Tüm bu işlemler sırasında önümüze çıkacak olan tüm anatomik yapıları ve akmadde yollarını üç boyutlu da olacak şekilde fotoğraflamayı ve tüm yapıların SMç ile ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık. Bu çalışmayı planlarken difüzyon traktografi çalışmaları, kesit anatomisi çalışmaları ve histolojik çalışmalar ile desteklemeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 AKMADDE DİSEKSİYON ANATOMİSİNİN BEYİN CERRAHİSİ İÇİN ÖNEMİ

Akmadde diseksiyonu beyin cerrahları için nöranatomi bilgisi ve cerrahi planlama açısından oldukça önemlidir. Günümüzde beyin cerrahisi eğitim pratiğinde akmadde diseksiyon çalışmaları, cerrahların üç boyutlu düşünce gücünü geliştirmesi, cerrahi esnasında güvenli bir yol izleyebilmesi için gereklidir (13).

Galen'in hayvanlarda korpus kallozum ve forniks'i tanımlaması ile başlayan akmadde diseksiyon yolculuğu, 1543' de Andreas Vesalius'un birçok akmadde yolunu tanımlaması ile devam etmiştir (12). Mikrotom ve histolojik tekniklerin tanımlanması ile popülerliğini kaybeden akmadde diseksiyonu 1930'lu yıllar itibari ile Joseph Klingler tarafından tanımlanan hazırlık ve diseksiyon tekniği ile beyin cerrahisi bilgisinin arttırılmasını amaçlayarak kullanılmaya tekrar başlanmış ve birçok fasikül ve lif demetinin tanımlanmasına imkân sağlamıştır (10,11). Beyin cerrahisi pratiğine Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniklerinin girmesi ile tekrar geri planda kalan akmadde diseksiyonu 2000'li yılların başlarından itibaren Türe ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmalar ile tekrar gün yüzüne çıkmış ve anatomi bilgisinin aktarılmasında çok önemli bir yöntem olmuştur (10,14).

Beyin akmadde yolları fasikül ya da lif demeti adı verilen miyelinli sinir liflerinden oluşur. Akmadde yolları üç ana grupta incelenir: Assosiasyon lifleri, komissural lifler ve projeksiyon lifleri. Assosiasyon lifleri aynı hemisferdeki kortikal yapıları birbirine bağlar. Komissural lifler her iki hemisferdeki benzer bölgeleri birbirine bağlar. Projeksiyon lifleri ise korteksi

serebellum, beyin sapı, medulla spinalis gibi subkortikal yapılara bağlar (13,14).

Beyin akmadde diseksiyon çalışmalarının tekrar güncel hale gelmesinin bir nedeni de lif demetlerinin in vivo olarak gösterilebilmesidir (15). Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) tetkiki ile beyin cerrahisinde akmadde yollarının önemi gün yüzüne çıkmış ve traktografi çalışmaları ile sadece gri cevherin değil akmadde yollarının da korunması gerekliliği herkes tarafından kabul görmüştür. DTG anizotropik difüzyon kullanan bir MRG tekniğidir ve bu şekilde akmadde organizasyonunu tahmin etmekte kullanılır. DTG kullanılarak elde edilen verilerle nöral yolları değerlendirmek ve üç boyutlu yapıyı oluşturarak sunmak ise Fiber traktografi (FT) olarak adlandırılır (16–20).

Son yıllarda FT tüm kraniyal cerrahilerde kullanılan ve fazladan bir tetkik olmaktan ziyade gerekli hale gelmiş en önemli preoperatif tetkiklerden biridir. Geçmişten günümüze kadar gelen beynin üç boyutlu yapısının anlaşılabilmesi için yapılmış çizimler, atlaslar, çalışmalar DTG ve FT'nin kullanıma girmesi ile daha da anlam kazanmış ve özellikle beyin cerrahlarının günlük pratiğinde cerrahi becerilerini arttırmalarında ve sonuçlarına olumlu etki sağlamasında oldukça büyük önem arz eder olmuştur.

Bu çalışmada akmadde diseksiyonu, DTG ve FT kullanarak talamusun intralaminar çekirdeklerinden biri olan ve DBS cerrahisinde sıkça kullanılmaya başlanan sentromedian çekirdeğin ve çevresindeki akmadde yollarının üç boyutlu yapısının anlaşılabilmesine odaklandık.

2.2 DERİN BEYİN STİMÜLASYONU VE BEYİN CERRAHİSİNDEKİ YERİ

DBS yıllardır başta Parkinson hastalığı olmak üzere hareket bozukluğu hastalıklarında güvenle kullanılmaktadır. Kullanım alanı hareket bozuklukları ile sınırlı kalmamış ve obsesif kompulsif bozukluk, Tourette's sendromu gibi psikiyatrik bozukluklarda, medikal tedaviye dirençli epilepsi durumlarında etkinliği kanıtlanmış, güvenilir bir tedavi yöntemidir. Günümüzde bağımlılık, depresyon, Alzheimer, çeşitli yeme bozuklukları,

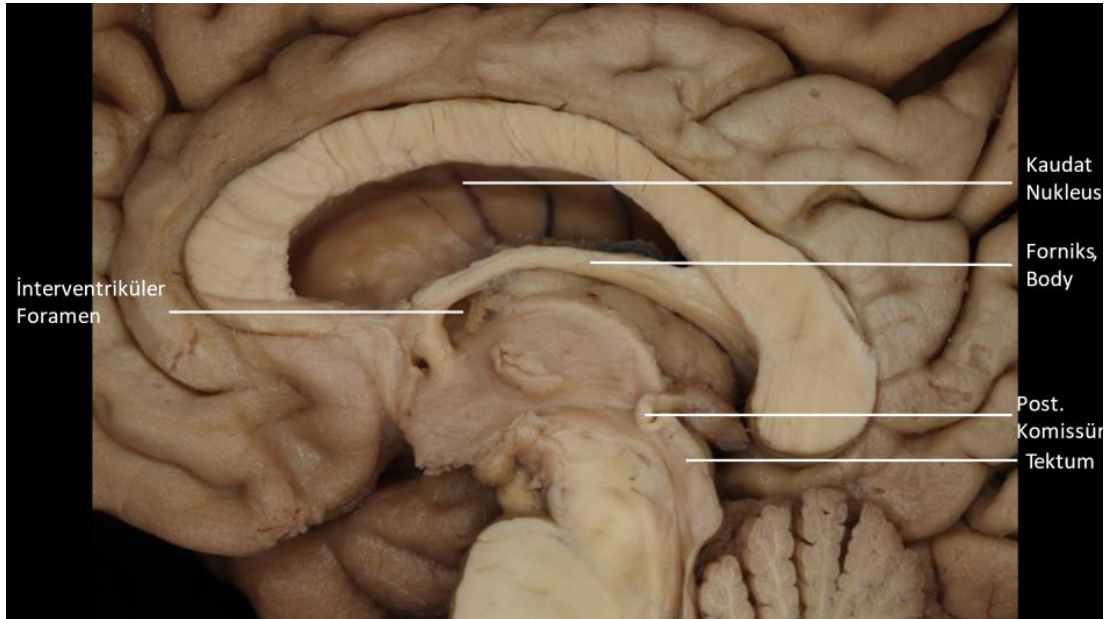
otizm gibi birçok sorun için deneysel çalışmalar yapılmakta ve umut vadeden sonuçlar elde edilmektedir (21).

DBS, beynin elektriksel nöromodülasyonu ile yapılan, beynin nörofizyolojik fonksiyonlarında değişiklikler elde edilerek tedavi amaçlayan, stereotaktik cerrahi zemininde yapılan uygulamalardır (21).

2.3 TALAMUS VE SENTROMEDİAN ÇEKİRDEĞİN ANATOMİSİ

Talamusun anatomik terim olarak bilinen ilk kullanımı MS 2. Yüzyılda Galen'in Yunanca yazılarına dayanmaktadır. Talamusun yaygın olarak bilinen "iç oda" anlamı dışında daha az bilinen "gelin odası ya da gelin divanı" anlamları da vardır (1).

Diensefalon üçüncü ventrikülün her iki tarafında simetrik olarak yerleşir ve üçüncü ventrikülün lateral sınırını oluşturur. Diensefalon ön sınırı iki taraflı olarak foramen interventrikülaireler ile son bulur. Lateralinde ise kapsula internanın posterior krusu, kaudat çekirdeğin kaudası ve stria terminalis bulunur. Kaudalinde mezensefalon devam eder. Arka alt sınırında ise posterior komissür tektum ile diensefalonu ayırır. Diensefalon talamus, hipotalamus, epitalamus ve subthalamus olmak üzere 4 kısma ayrılır (1,22). (**Resim 2.1 ve 2.2**)

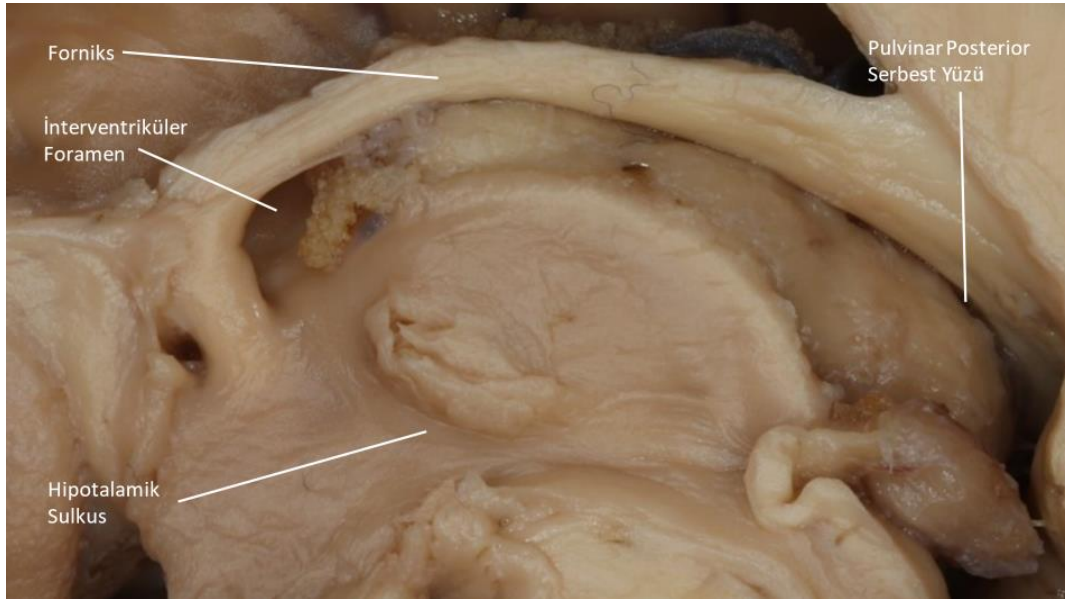


Resim 2.1: Sağ hemisfere medialden bakış: Diensefalon sınırları ve komşulukları

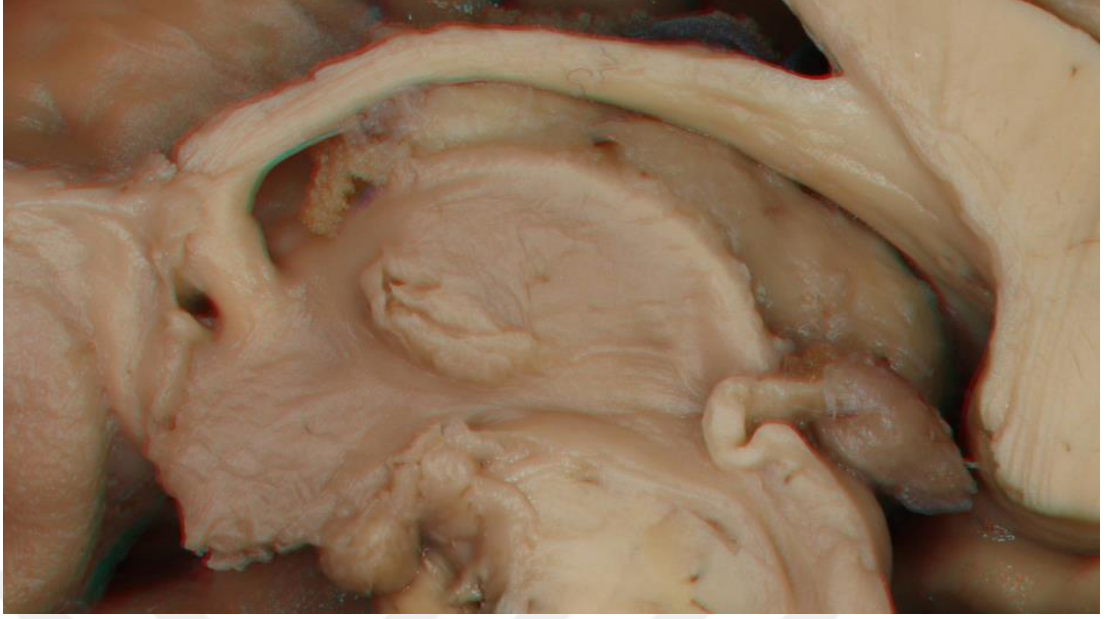


Resim 2.2: Sağ hemisfere medialden bakış: Diensefalon sınırları ve komşulukları (3D Görüntü)

Talamus, hem koku hariç tüm duyuların serebral korteksteki merkezlerine iletilmesinde görev alan, hem de serebellum ve bazal ganglionlardan gelen motor iletilerin korteksin motor ile ilgili bölgelerine iletilmesini sağlayan yumurta şeklinde santral sinir sistemi parçasıdır. Orta hattan bakışta (midsagittal kesit); anteriorda interventriküler foramen, posteriorda pulvinarın serbest polü, dorsalde forniks ve lateral ventrikül, ventralde ise hipotalamik sulkus sınırlarını oluşturur. (**Resim 2.3 ve 2.4**)



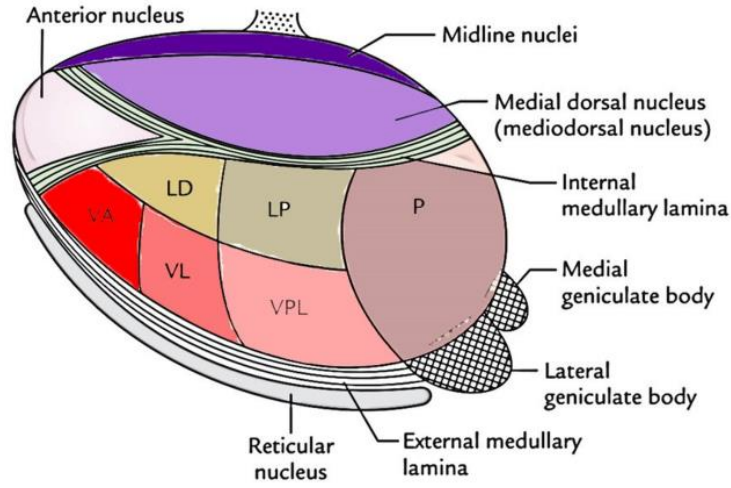
Resim 2.3: Sağ hemisfere medialden bakış: Talamus sınırları ve komşulukları



Resim 2.4: Sağ hemisfere medialden bakış: Talamus sınırları ve komşulukları (3D Görüntü)

Talamusun lateral sınırı kapsula interna tarafından oluşturulur ve talamusu lentiform çekirdekten ayırır. Her iki talamus adezyo intertalamikalar aracılığı ile birbirlerine bağlanır (1,22,23).

Talamus internal medüller lamina adı verilen ve miyelinli liflerden oluşan bir yapı ile medial, lateral ve anterior olarak bölümlere ayrılır. Medial kısımda medial talamik çekirdekler (Nuclei mediales thalami) yer alır. Lateral kısım kendi içinde dorsal (Nuclei dorsales thalami) ve ventral (Nuclei ventrales thalami) olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. İnternal medüller laminanın anteriordaki kısa bacakları arasında anterior talamik çekirdekler (nuclei anteriores) bulunur. İnternal medüller lamina içerisinde, internal medüller çekirdekler (nuclei intralaminares) vardır. İnternal medüller çekirdekler kendi içerisinde anterior ve posterior olmak üzere iki gruba ayrılır. Üçüncü ventriküle bakan yüzünde median talamik çekirdek (nucleus mediani thalami), lamina medülleris lateralisin lateralinde ve internal kapsül medialinde retiküler talamik çekirdekler (nuclei reticulares thalami) ve talamusun bir parçası sayılan ve birlikte metatalamus olarak adlandırılan korpus genikulatum laterale ve mediale diğer talamik çekirdeklerdir (22,23). (**Resim 2.5)** (**Tablo 2.1**)



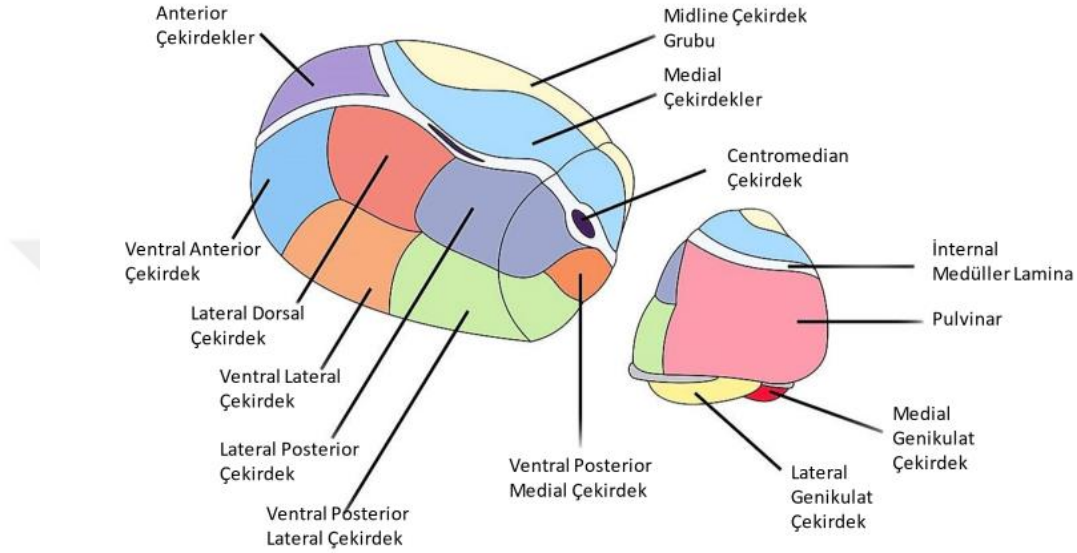
Resim 2.5: Talamik çekirdeklerin İnternal medüller laminaya göre konumlanması ve isimlendirilmesi

Tablo 2.1: Talamik Çekirdekler

ANTERİÖR TALAMİK ÇEKİRDEKLER	Anteroventral, Anterodorsal ve Anteromedial
LATERAL TALAMİK ÇEKİRDEKLER	Dorsal Grup çekirdekler (Lateral dorsal, Lateral posterior, Pulvinar) Ventral Grup çekirdekler (Ventral anterior, ventral lateral, ventral posterior)
MEDİAL TALAMİK ÇEKİRDEKLER	Dorsomedial Çekirdek
İNTRALAMİNAR TALAMİK ÇEKİRDEKLER	Rostral Grup (Central medial, Central lateral)
ORTA HAT (PERİVENTRİKÜLER) TALAMİK ÇEKİRDEKLER	Rhomboid, paratenial, paraventriküler..
RETİKÜLER TALAMİK ÇEKİRDEK	

Sentromedian çekirdek 1865 yılında ilk olarak Jules Bernard Luys tarafından tarif edilmiştir. (24) Bundan 120 yıl sonra 1985 yılında Edward G. Jones “The Thalamus” isimli kitabında SMÇ’den “The forgotten components of the great loop of connections joining the cerebral cortex via the basal ganglia” yani “Bazal ganglionlar aracılığıyla serebral kortekse bağlanan büyük bağlantı döngüsünün unutulmuş bileşeni” olarak tarif etmiştir (1).

SMç yaklaşık olarak 1 cm çapa sahip sferoid şekilli en büyük intralaminar çekirdektir. İnternal medüller lamina içerisinde posterior intralaminar çekirdeklerden biridir (7,8). SMç'nin koordinatları bazı çalışmalarda anatomik olarak orta hattın ≈ 10 mm laterali, posterior kommisürün ≈ 1 mm önü ve interkommisürel hattın ≈ 1 mm üstü olarak tarif edilmiştir(25).



Resim 2.6: İnternal medüller lamina kesiti ve Sentromedian çekirdeğin konumu

Mikroskopik olarak SMç internal medüller laminada yerleşimli; yaklaşık 1 cm çapında sferoid şekilli bir alan olup 2 farklı hücre grubu içerir. Parvoselüler ve magnoselüler olarak isimlendirilen bu hücre gruplarının histolojik görünümü birbirinden farklıdır. Magnoselüler olarak adlandırılan kısım çekirdeğin posterior kısmını oluşturur; büyük uzantılı nöronlardan oluşur. Parvoselüler olarak adlandırılan kısımda ise daha küçük görünümlü internöronlar bulunmaktadır. Bu iki hücre grubu arasında yaygın olarak çeşitli traktusların liflerini içeren glial zemin mevcuttur. Sentromedian nükleusu diğerlerinden ayıran bulgu bu alanda genel olarak hücre yoğunluğunun az olup, hücrelerin daha soluk görünümlü olmalarıdır (7,8,26–29).

Sentromedian çekirdek üç boyutlu anatomisi, konvansiyonel MRG yöntemleri ile kolaylıkla ayırt edilememesi nedeni ile çok iyi bilinmemekte ve cerrahlar tarafından anlaşılması oldukça güç olmaktadır. Biz de çalışmamızda akmadde diseksiyonu, DTG ve FT çalışmaları, kesitsel

anatomi çalışmaları ve histolojik çalışmalarımızı birleştirerek sentromedian çekirdeğin üç boyutlu anatomisinin daha anlaşılabilir olmasını hedefledik.

2.4 SENTROMEDIAN ÇEKİRDEK AFFARENT, EFFERENT YOLLARI VE FİZYOLOJİSİ

Sentromedian çekirdek presantral girus primer motor korteksten, premotor korteksten ve somatosensoriyel korteksten belirgin iki taraflı girdiler alır. Bazal çekirdeklerden motor talamusa majör projeksiyon kaynağı olan globus pallidus internustan girdiler alır. Aynı zamanda önemli asendan girdileri de mevcuttur; pedinkülopontin çekirdek, lateradorsal çekirdekler ve retiküler formasyonun önemli birleşenleri olan beyin sapı kolinerjik, glutamerjik, serotonerjik ve nöradrenerjik çekirdeklerden önemli girdileri olduğu saptanmıştır. Derin serebellar çekirdeklerden de önemli girdileri vardır (30).

Bu girdilere ek olarak bazı çalışmalarda singulat korteksten ve insular korteksten de girdiler aldığına dair bilgiler mevcuttur (1,7).

Sentromedian çekirdeğin birçok efferenti mevcuttur. Antegrad ve retrograd aksonal izleme çalışmaları ile elde edilen bilgilere göre sentromedian çekirdeğin lateral ‘crescent’inden çıkan efferent lifler ipsilateral olarak ve az yoğunlukta motor korteks ve premotor kortekse ulaşır. Dorsal subtalamik çekirdek, lateral ve posterior subtalamik çekirdeğin bir bölümüne de sentromedian çekirdeğin efferentleri ulaşır. Ayrıca yüksek çözünürlüklü PHA-L çalışmaları sentromedian çekirdeğin ventral talamik grup, rostral intralaminar grup ve retiküler talamik çekirdeklerin içinde bulunduğu diğer talamik çekirdeklere de efferentler gönderdiğini göstermiştir. Globus pallidus internus ve eksternusun dorsal sensorimotor bölgelerine de zayıf projeksiyonları vardır. Tüm bu efferent yolların dışında sentromedian çekirdeğin ana hedefi sensorimotor striatumdur (30).

Sentromedian çekirdeğin fizyolojisine bakıldığında; sensorimotor fonksiyon fizyolojisi, dikkat ve uyarılabilirlik fizyolojisi ve tartışmalı bir konu olan ağrı fizyolojisi ayrı ayrı incelenmelidir.

Sentromedian çekirdeğin talamostriatal döngü aracılığı sensorimotor fonksiyon üzerinde belirgin rol oynadığına inanılmaktadır. SMÇ'den

striatuma giden uyarılar, striatumun striatopallidal ve striatonigral medium spiny nöronlarını (MSN) aktive eder. Dorsal striatal MSN'ler hareketin başlatılmasında ve kontrolünde anahtar rol oynarlar (8).

SMç dikkat ve uyarılabilirlik üzerinde kritik bir öneme sahiptir. SMç duyuusal uyarılarla birlikte retiküler aktive edici sistemden (RAS) de afferent uyarılar alır. RAS dikkat ve uyarılabilirliğin önemli bileşenlerinden biridir. SMç'nin frontal ve parietal kortikal alanlarla doğrudan bağlantısı vardır ve bu sebeple motor ve duyuusal alanlarla bağlantılıdır. Dolaylı yoldan ise diğer talamik çekirdekler aracılığı ile korteksin ve önbeynin geniş alanları ile bağlantısı mevcuttur. SMç kortikal bağlantılar ile ve talamostriatal döngü aracılığı ile dikkat gerektiren görevlerde kortikal işlemeyi modüle eder. Aynı zamanda bazı çalışmalar bilişsel görevin sürdürülmesinde, gerektiğinde görevin değiştirilmesi için seçim yapılmasında da görev aldığını göstermiştir (8,30).

2.5 SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK KLİNİK KULLANIMDA YERİ

Sentromedian çekirdek DBS çalışmaları ile bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ve birçok hastalığın da tedavisinde kullanılmak üzere çalışmalara konu olan talamik çekirdektir. Medikal tedaviye dirençli epilepsi, Lennox-Gestaut sendromu, Tourette's sendromu, obsesif kompulsif bozukluk, Parkinson hastalığı bunlardan bazılarıdır (8).

Sentromedian talamik çekirdeğin de içinde bulunduğu birçok DBS talamik hedef noktası, çeşitli çalışmalarda medikal tedaviye dirençli epilepsi ve Lennox-Gestaut sendromu için test edilmiştir. Bu çalışmalarda SMç oldukça etkin bir DBS hedef noktası olarak kabul edilmektedir (2,3,25). SMç doğrudan ve dolaylı olarak santral ve presantral kortikal alanlar, nöbet yayılımında önemli bir rol oynayan anterior singulat girus ve oldukça geniş kortikal alanlar ile bağlantılara sahiptir. Bu denli geniş bir bağlantı ağına sahip olması nöbet kontrolünde SMç'yi oldukça önemli bir DBS hedef noktası yapmaktadır (8). Çeşitli DBS çalışmalarında SMç uyarımı ile jeneralize ve absans nöbetlerinde %80 e varan nöbet kontrolü sağlanabildiği bildirilmiştir (3,4,8,25,31). Öte yandan SMç'in hedeflendiği DBS çalışmalarında temporal lobdan kaynaklanan nöbetlerde yüksek etkinlik

göstermediği görülmüştür (8). Bu durumun nedeni ise SMç'in bilinen kortikal dağılımlarında temporal lobun önemli bir yer tutmaması olarak gösterilebilir.

Tourette's sendromu olan bireylerde yapılan post-mortem çalışmalar striatumda kolinerjik aktivitenin ve kolinerjik internöronların yoğunluğunun azaldığını göstermektedir (32). SMç doğrudan motor striatum ile ilişkilidir ve DBS çalışmalarında Tourette's sendromu tedavisinde SMç hedef olarak kullanılmış ve oldukça başarılı bulunmuştur. Tedaviye dirençli Tourette's sendromunda SMç'in hedeflendiği DBS bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (5,33).

Bazı çalışmalar Parkinson hastalığında SMç'in hedef olarak kullanıldığı DBS tedavisinin başarılı sonuçlar verdiğini belirtse de SMç Parkinson hastalığında DBS hedef noktası olarak ilk düşünülen ya da ana hedef noktalarından biri değildir (8,34).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'nun 27/10/2021 tarih, 2021/0538 karar numarası ile onay almış ve anatomik diseksiyon işlemleri Yeditepe Üniversitesi Nöroşirürji Laboratuvarında yapılmıştır. Yüksek çözünürlüklü MR Traktografi çalışmaları da Yeditepe Üniversitesi Nöroşirürji Laboratuvarında yapılmıştır. 10 adet postmortem insan beyni Klingler methodu dikkate alınarak en az bir ay %10 formaldehitte fikse edilmiştir (11). Daha sonra araknoid ve pia mater vasküler yapılar ile cerrahi mikroskop altında uzaklaştırılmıştır. Spesmenler diseksiyona başlamadan önce en az 2 hafta olacak şekilde -15 derece buzdolabında dondurulmuştur. Dondurma işleminden sonra akan çeşme suyu altında 1 saat yıkanarak çözdürülen beyinler, diseksiyonlar arasında %70 alkol solüsyonu içerisinde oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir. Diseksiyonlar Zeiss OpMi-1® markalı cerrahi mikroskopta x4 x10 x40 büyütme dereceleri ile mikrocerrahi set (Rhoton disektörü, çeşitli boylarda metal ve tahta spatula, disektör, aspiratör ve dişsiz penset) yardımı ile yapılmıştır. Çalışmada diseksiyonlar lateralden mediale, medialden laterale, superiordan inferiora ve posteriordan anteriora olacak şekilde yapılmıştır. Serebral korteks aspiratör ve çeşitli boylarda el yapımı tahta spatulalar yardımı ile dekortike edilip daha sonra dişsiz pensetler ve tahta spatulalar yardımı ile U lifler kaldırılarak ak madde yolları ortaya çıkarılmıştır. Diseksiyonun ilerleyen aşamalarında sırasıyla akmadde yolları gösterilerek talamik bölgeye kadar ilerlenmiş ve talamus içinde çekirdekler atlaslarla karşılaştırılarak tespit edilmiştir.

Diseksiyonun her aşamasında akmadde yolları ve serebral yapılar Canon EOS 200D fotoğraf makinesi ile fotoğraflanmıştır. Çekimler 18-55 mm ve

100 mm (makro) objektif lensleri, ring flaş, tripod ve kızak kullanılarak stereoskopik (3D) çekim tekniği ile fotoğraflanmıştır. Daha sonra aynı noktaya odaklanmış soldan ve sağdan çekilen fotoğraflar 64bit StereoPhoto Maker Pro programı ile üç boyutlu hale getirilmiştir.

Traktografi analizleri; Yeditepe Üniversitesi Nöroşirürji Laboratuvarında Human Connectome veri setinden elde edilen yüksek çözünürlüklü 7T MR datası (<https://www.humanconnectome.org/>) ve DSI Studio yazılımı kullanılarak elde edilmiştir (<https://dsi-studio.labsolver.org/>).

Çalışma için histolojik değerlendirmeler İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi patoloji laboratuvarları kullanılarak elde edilmiştir. Klingler tekniği ile hazırlanmış tüm beyin spesmenlerinden elde edilmiş olan 10 adet bütün talamus materyali %10'luk nötral formalinle fikse edilmiştir. Medialden laterale olmak üzere 2 mm kalınlığında sagittal kesitler alınmış, sentromedian nükleusu bulmak üzere belirli kriterler uygulanmıştır. Globus pallidus gibi makroskopik olarak da farkedilebilen bazal ganglia yapısına göre oryante olunmuş ve sentromedian nükleusun orta hattın en az 2 mm lateralinde ve talamik yüzeyin inferiorunda yerleşimi göz önüne alınarak kesitler hazırlanmıştır. Her bir örnek parafin bloklara gömülmüştür. Parafine gömülü bloklardan mikrotom ile (Thermo scientific) 350-400 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler Hematoksilen & Eozin boyası ile boyanıp, sentromedian nükleusu diğerlerinden ayıran bulgular olan bu bölgede hücre yoğunluğunun az olması ve hücrelerin daha soluk görünmesi kriter alınarak histolojik teyit yapılmıştır (7,8,31,32,33,34).

BULGULAR

4.1 LATERALDEN MEDİALE DOĞRU KADEMELİ DİSEKSİYON

Klingler methodu dikkate alınarak en az bir ay %10 formaldehitte fikse edilmiş olan spesmenin araknoid ve pia mater vasküler yapılarla birlikte cerrahi mikroskop altında uzaklaştırıldı. (**Resim 4.1,4.2 ve 4.3,4.4**)



Resim 4.1: Sağ hemisfere lateralden bakış: Araknoid, pia mater ve damarlar çıkartılmadan önce



Resim 4.2: Sağ hemisfere lateralden bakış: Araknoit, pia mater ve damarlar çıkartılmadan önce (3D Görüntü)

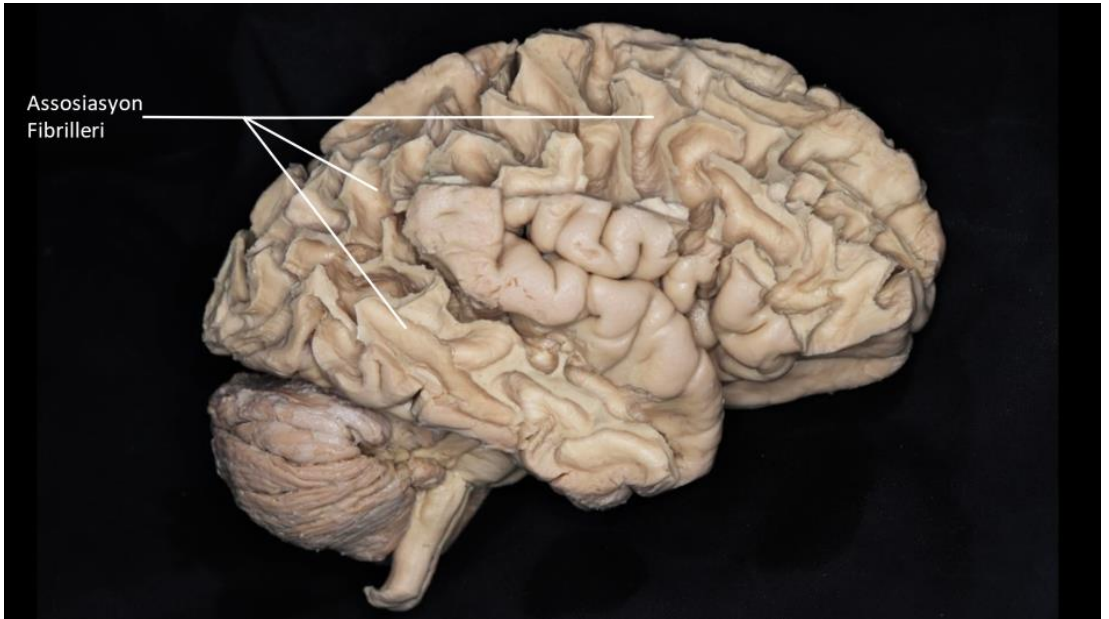


Resim 4.3: Sağ hemisfere lateralden bakış: Araknoit, pia mater ve damarlar çıkartıldıktan sonra

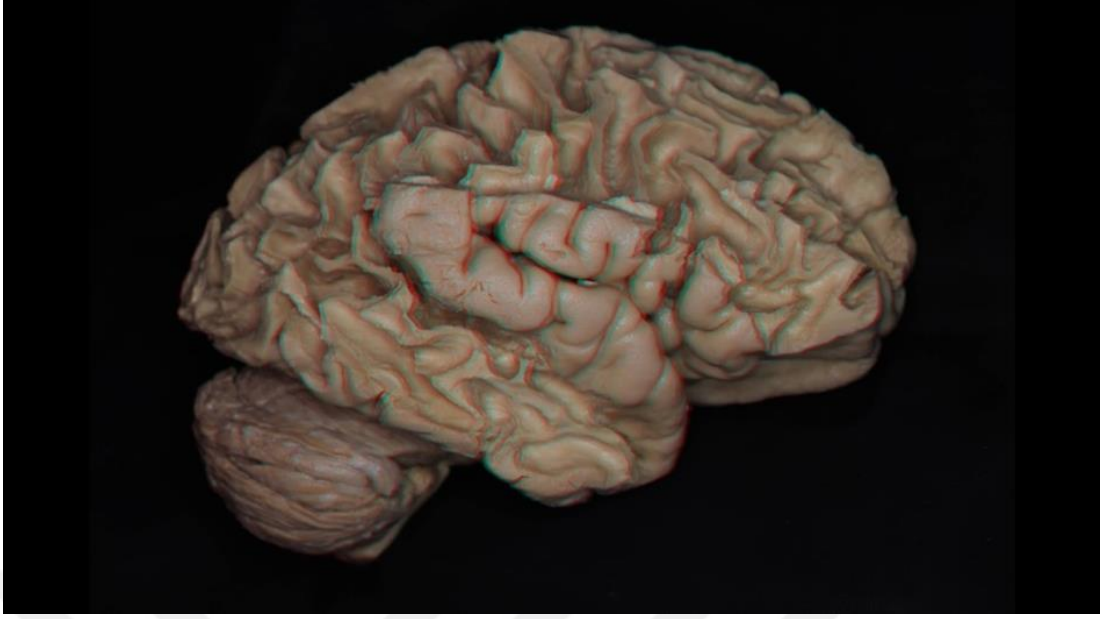


Resim 4.4: Sağ hemisfere lateralden bakış: Araknoit, pia mater ve damarlar çıkartıldıktan sonra (3D Görüntü)

Kortikal gri cevher aspiratör ve tahta spatula yardımı ile kaldırıldı. Operkular kortikal bölge korundu. Gri cevherin kaldırılması ile subkortikal alanda komşu girusları bağlayan kısa assosiasyon lifleri (Arkuat, U lifleri) ve uzak girusları bağlayan uzun assosiasyon lifleri görüldü. (**Resim 4.5 ve 4.6**)

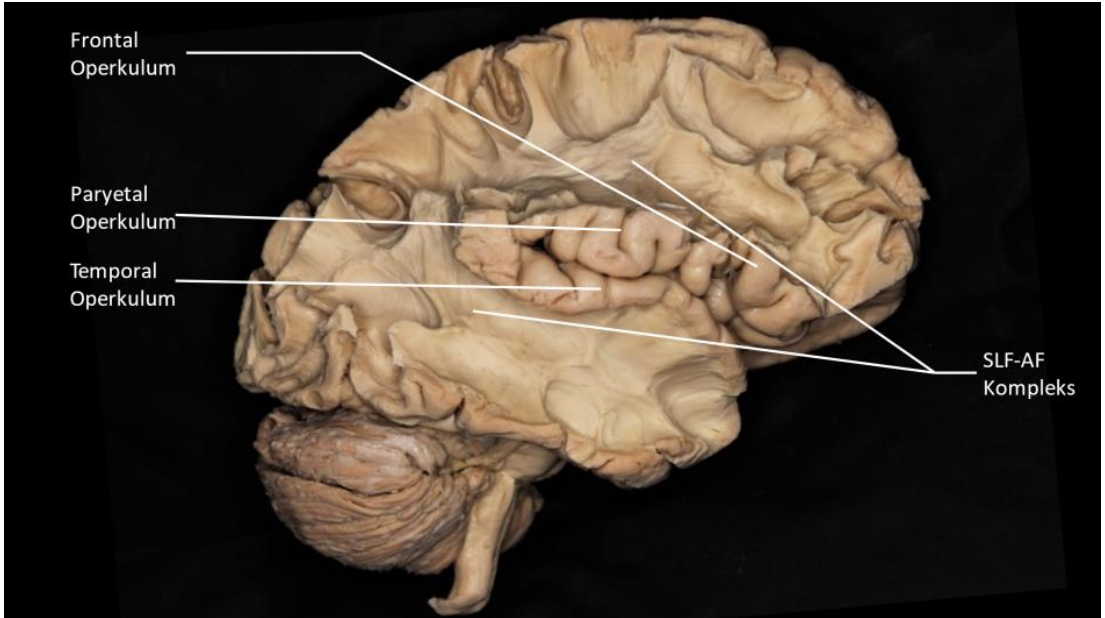


Resim 4.5: Sağ hemisfere lateralden bakış: Dekortikasyon yapıldıktan sonra



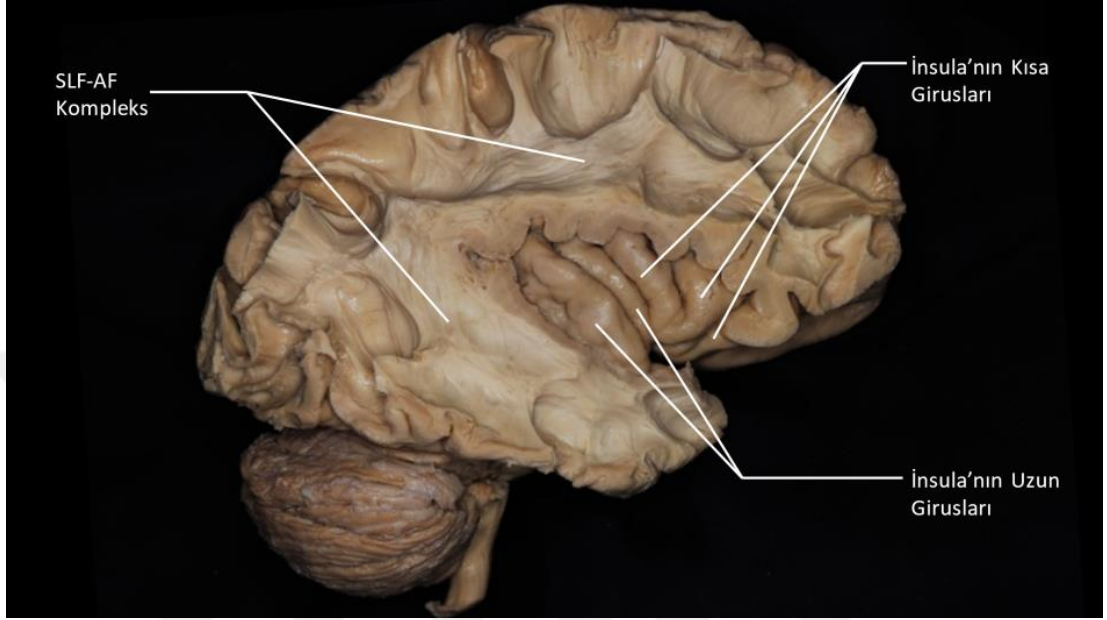
Resim 4.6: Sağ hemisfere lateralden bakış: Dekortikasyon yapıldıktan sonra (3D Görüntü)

Operkular bölge etrafında assosiasyon lifleri, dişsiz penset ve tahta spatula yardımı ile kaldırıldı (**Resim 4.7**)



Resim 4.7: Operkular bölge etrafında assosiasyon lifleri izlenmekte

Operkular kortikal bölge insular korteksi açığa çıkaracak şekilde uzaklaştırıldı. Diseksiyonun bu aşamasında superior longitudinal fasikül (SLF) ve Arkuat fasikül kompleksi gösterildi ve fotoğraflandı. (**Resim 4.8 ve 4.9**)

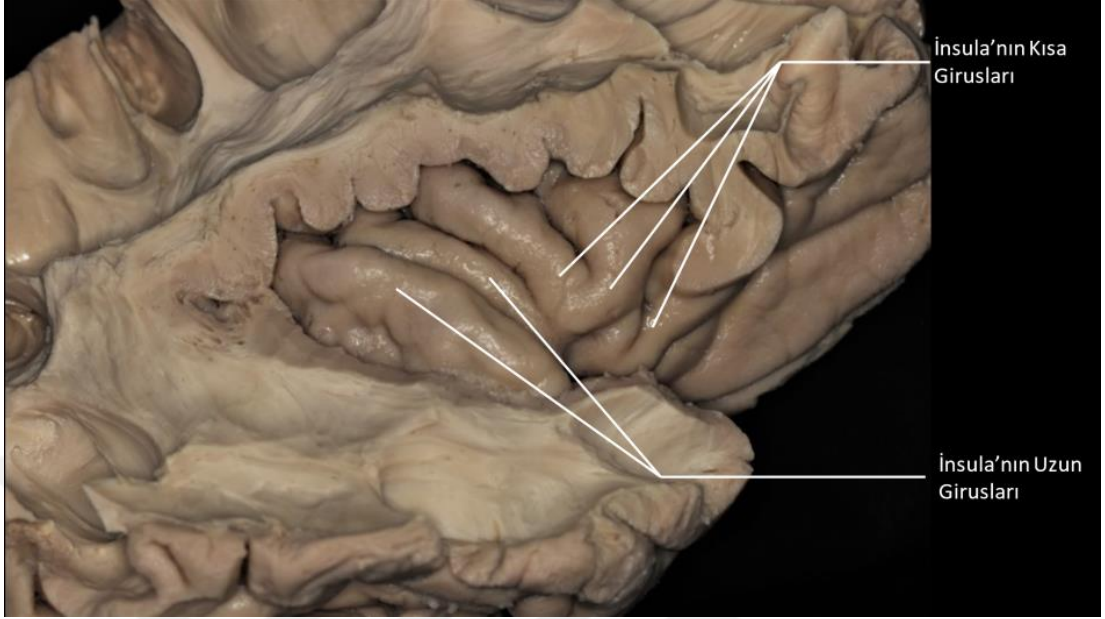


Resim 4.8: Sağ hemisfere lateralden bakış: SLF üzerinde asosiasasyon fibrilleri kaldırıldıktan sonra. Operkular bölge keskin diseksiyon ile uzaklaştırıldı



Resim 4.9: Sağ hemisfere lateralden bakış: SLF üzerinde asosiasasyon fibrilleri kaldırıldıktan sonra. Operkular bölge keskin diseksiyon ile uzaklaştırıldı (3D Görüntü)

İnsular korteks ve SLF-AF kompleksi yakın planda gösterildi. (**Resim 4.10 ve 4.11**)

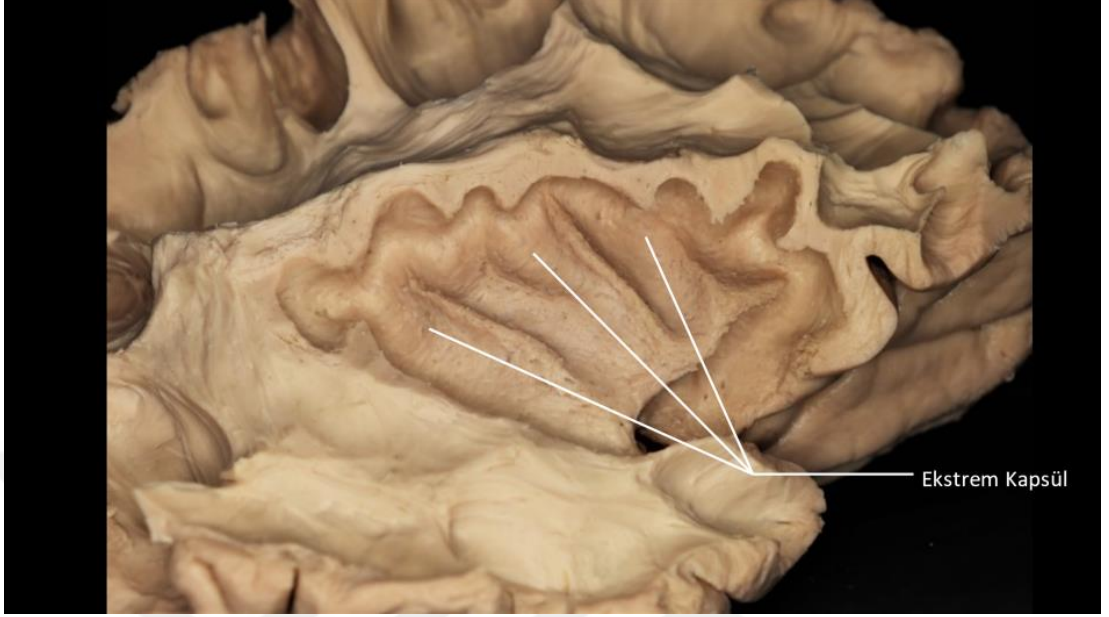


Resim 4.10: Sağ hemisfere lateralden bakış: İnsular korteks gösterildi



Resim 4.11: Sağ hemisfere lateralden bakış: İnsular korteks gösterildi (3D Görüntü)

İnsular korteksin dekortike edilmesi sonrasında insular bölgede ekstrem kapsül ortaya kondu. (**Resim 4.12 ve 4.13**)

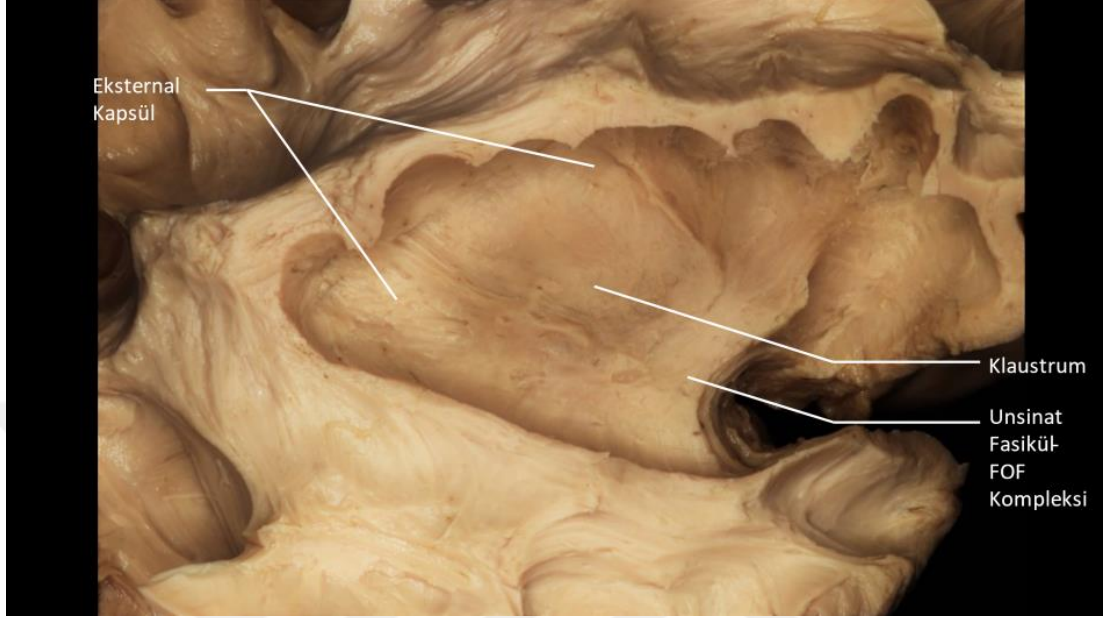


Resim 4.12: Sağ hemisfere lateralden bakış: Ekstrem kapsül gösterildi



Resim 4.13: Sağ hemisfere lateralden bakış: Ekstrem kapsül gösterildi (3D Görüntü)

Ekstreml kapsül tahta spatula ve dişsiz penset yardımı ile kaldırıldı ve hemen altında eksternal kapsül ile klastrum gösterildi. (**Resim 4.14 ve 4.15**)

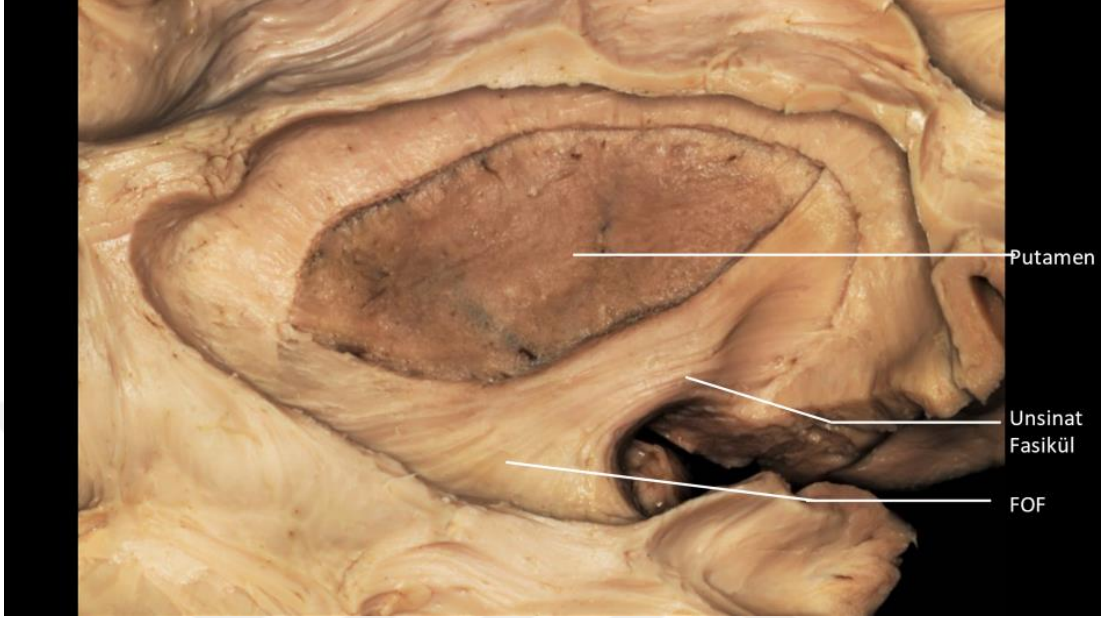


Resim 4.14: Sağ hemisfere lateralden bakış; Klastrum ve eksternal kapsül gösterildi

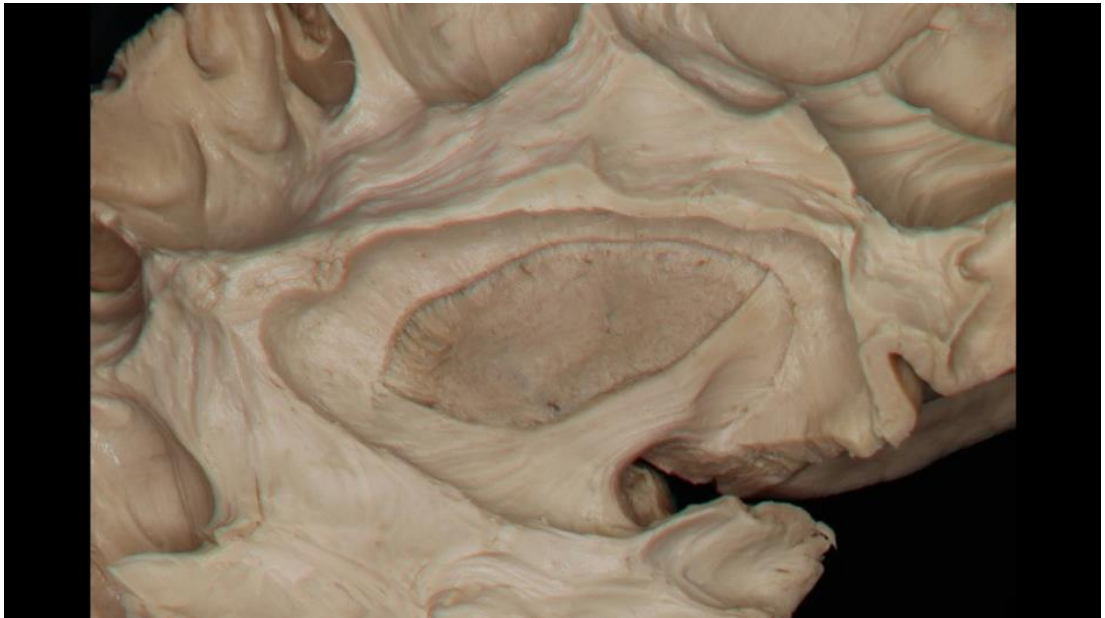


Resim 4.15: Sağ hemisfere lateralden bakış; Klastrum ve eksternal kapsül gösterildi (3D Görüntü)

Klaustrum ve eksternal kapsül kaldırıldı ve putamen ortaya kondu. Putamen fronto oksipital fasikül (FOF) ile uncinat fasikülde rahatça görüldü. (**Resim 4.16 ve 4.17**)

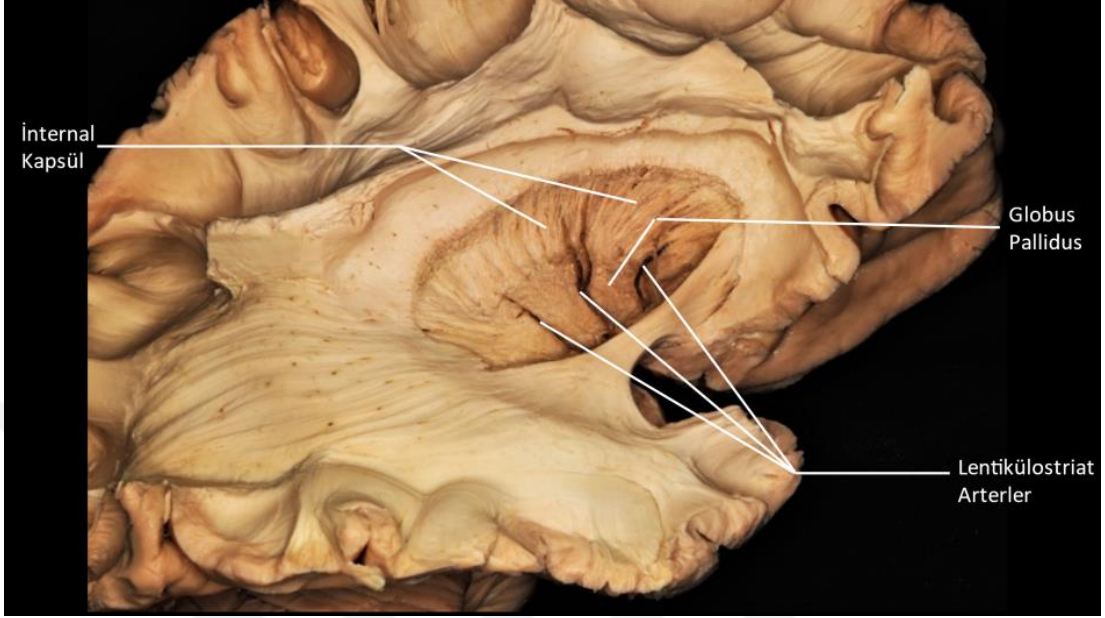


Resim 4.16: Sağ hemisfere lateralden bakış: Putamen gösterildi



Resim 4.17: Sağ hemisfere lateralden bakış: Putamen gösterildi (3D Görüntü)

Putamen aspiratör ve tahta spatula yardımı ile çıkartıldı ve hemen altında eksternal globus pallidus ve internal kapsül ortaya çıkartıldı. (**Resim 4.18 ve 4.19**)

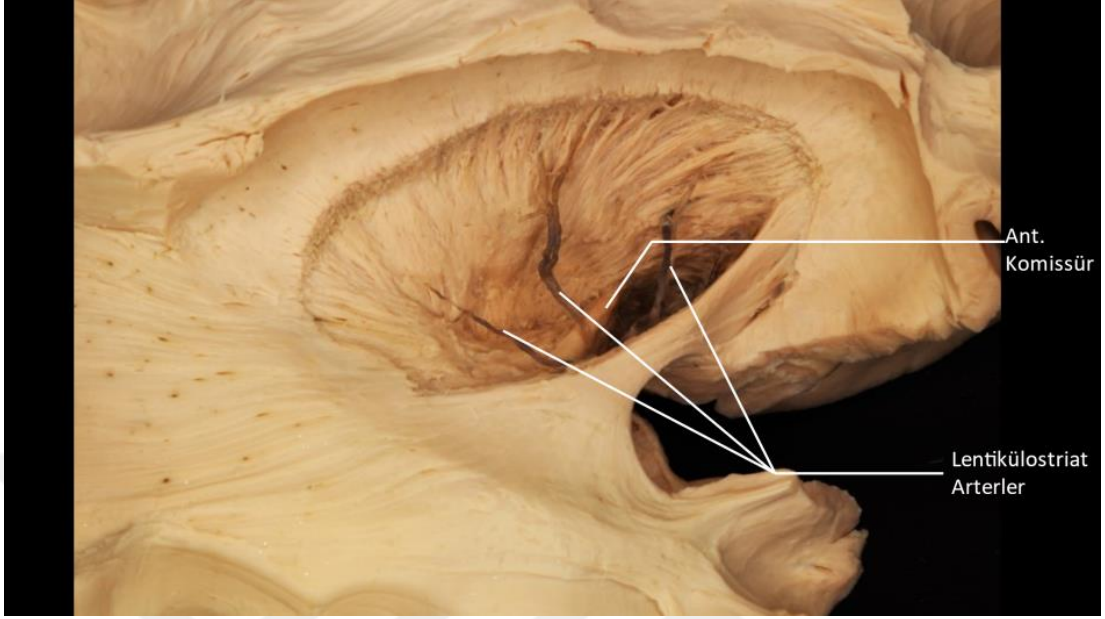


Resim 4.18: Sağ hemisfere lateralden bakış; Globus pallidus ve lentikülostriat arterler gösterildi



Resim 4.19: Sağ hemisfere lateralden bakış; Globus pallidus ve lentikülostriat arterler gösterildi (3D Görüntü)

Globus pallidusun kaldırılması ile internal kapsül, anterior komissür ve uncinat fasikül birlikte görüldü ve fotoğraflandı. (**Resim 4.20 ve 4.21**)

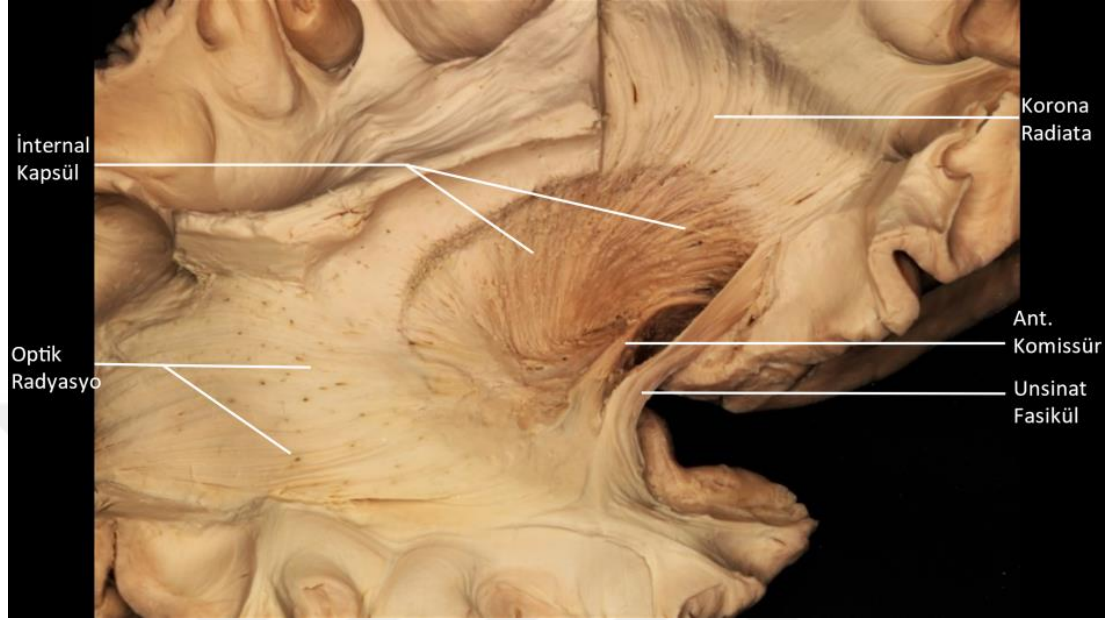


Resim 4.20: Sağ hemisfere lateralden bakış: Lentikülostriat arterler, anterior komissür gösterildi



Resim 4.21: Sağ hemisfere lateralden bakış: Lentikülostriat arterler, anterior komissür gösterildi (3D Görüntü)

SLF in frontal ve temporal uzanımlı lifleri kaldırıldı ve frontal bölgede korona radiata, temporo oksipital bölgede ise radyasyo optika gösterildi.
(Resim 4.22 ve 4.23)

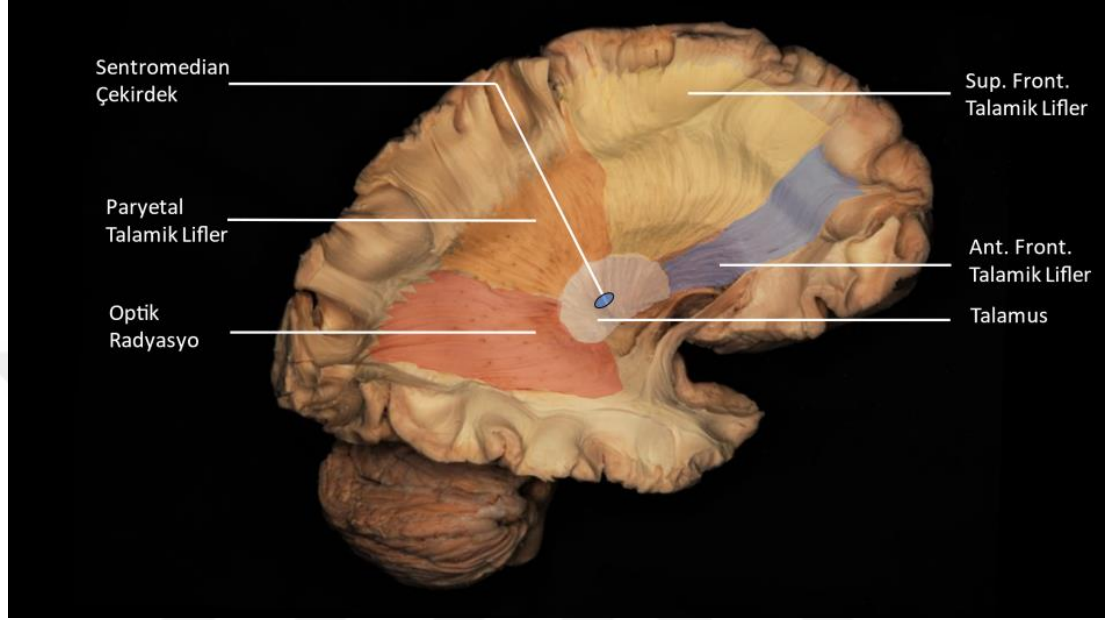


Resim 4.22: Sağ hemisfere lateralden bakış: Lentikülostriat arterler, anterior komissür gösterildi

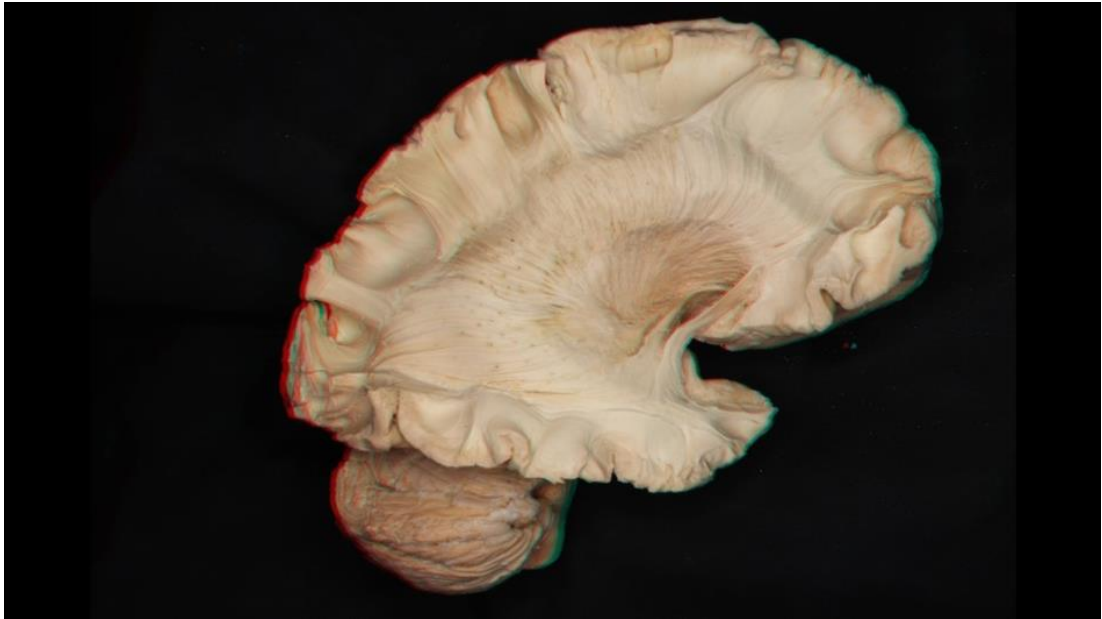


Resim 4.23: Sağ hemisfere lateralden bakış: Lentikülostriat arterler, anterior komissür gösterildi (3D Görüntü)

Globus pallidusun kaldırılması ve internal kapsülün uzaklaştırılması ile talamus lateral yüzeyine ulaşıldı. Talamus lateral yüzeyine ulaşıldıktan sonra talamus içerisinde internal medüller lamina içerisinde yer ala SMç fotoğrafta şematize edildi. (**Resim 4.24 ve 4.25**)



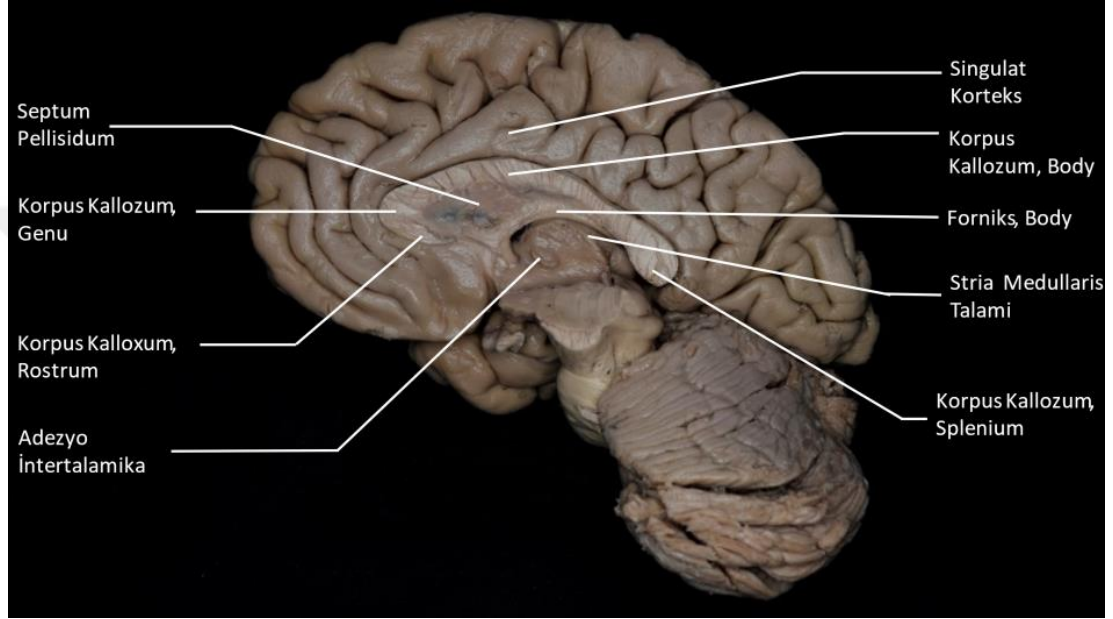
Resim 4.24: Sağ hemisfere lateralden bakış: Talamik pedinküller ve talamus gösterildi



Resim 4.25: Sağ hemisfere lateralden bakış: Talamik pedinküller ve talamus gösterildi (3D Görüntü)

4.2 MEDİALDEN LATERALE DOĞRU KADEMELİ DİSEKSİYON

Hemisfere medialden bakıldığında singulat korteksi, korpus kallozumu, septum pellucidum, forniksi, stereotaktik cerrahi için çok önemli olan anterior ve posterior komissürü, talamusun medial yüzünü ve talamus ile ilişkili anatomik yapılar olan stria medülleris talami ve adezyo intertalamikayı görmekteyiz. (**Resim 4.26 ve 4.27**)

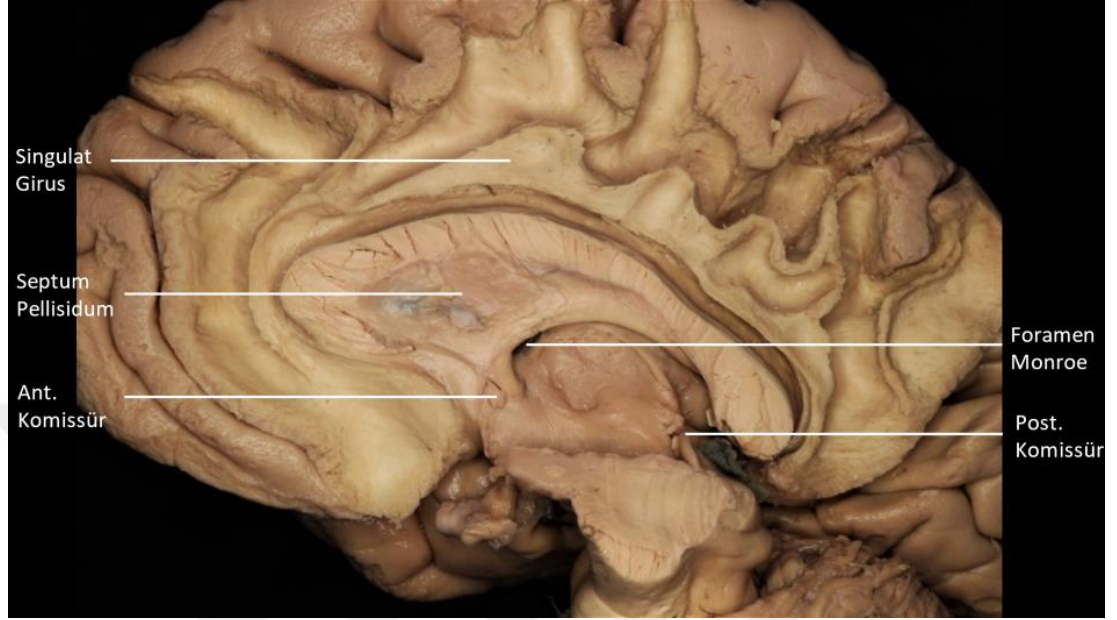


Resim 4.26: Sağ hemisfere medialden bakış: Medial yüz genel anatomisi

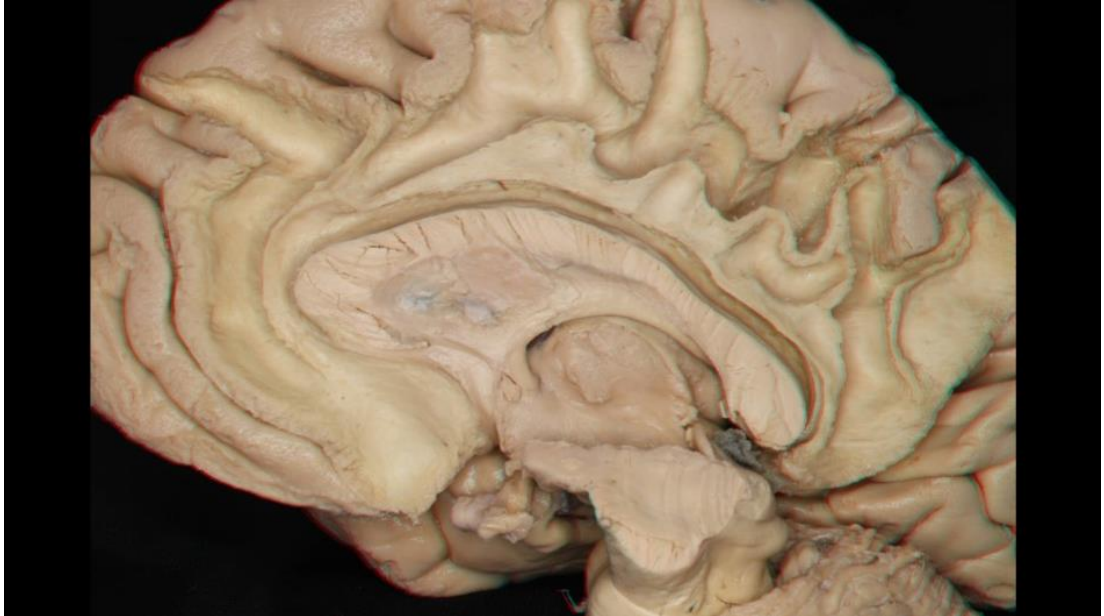


Resim 4.27: Sağ hemisfere medialden bakış: Medial yüz genel anatomisi (3D Görüntü)

Diseksiyon başlangıcında ilk olarak singulat korteks dekortike edildi, asosiasyon lifleri görüldü ve tahta spatula, dişsiz penset yardımı ile kaldırıldı. (**Resim 4.28 ve 4.29**)

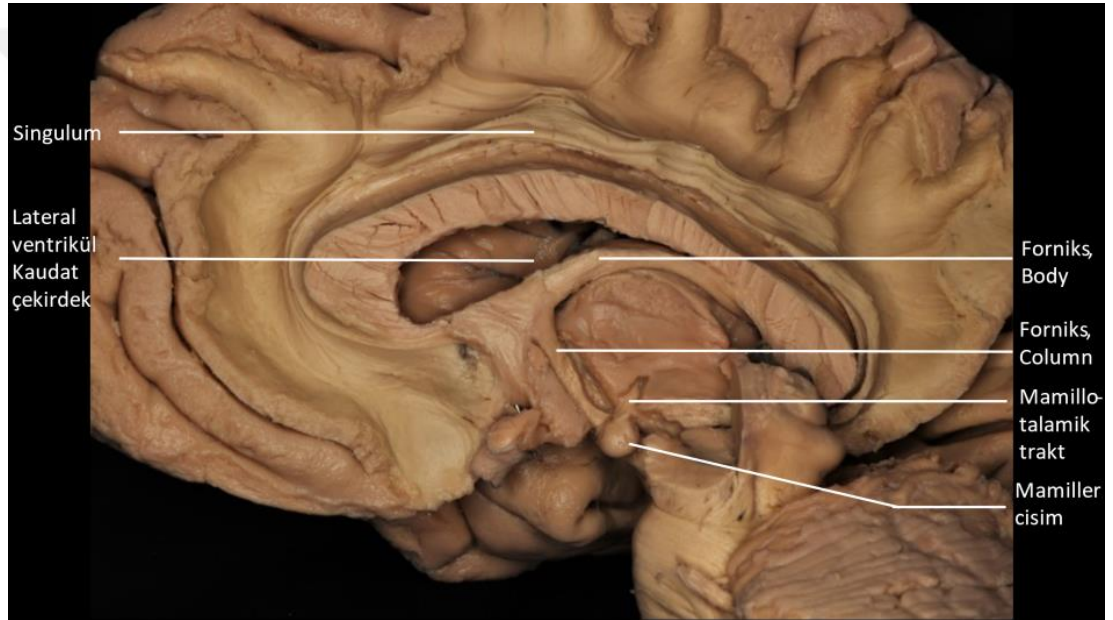


Resim 4.28: Sağ hemisfere medialden bakış; Singulat girus Assosiasyon fibrilleri gösterildi

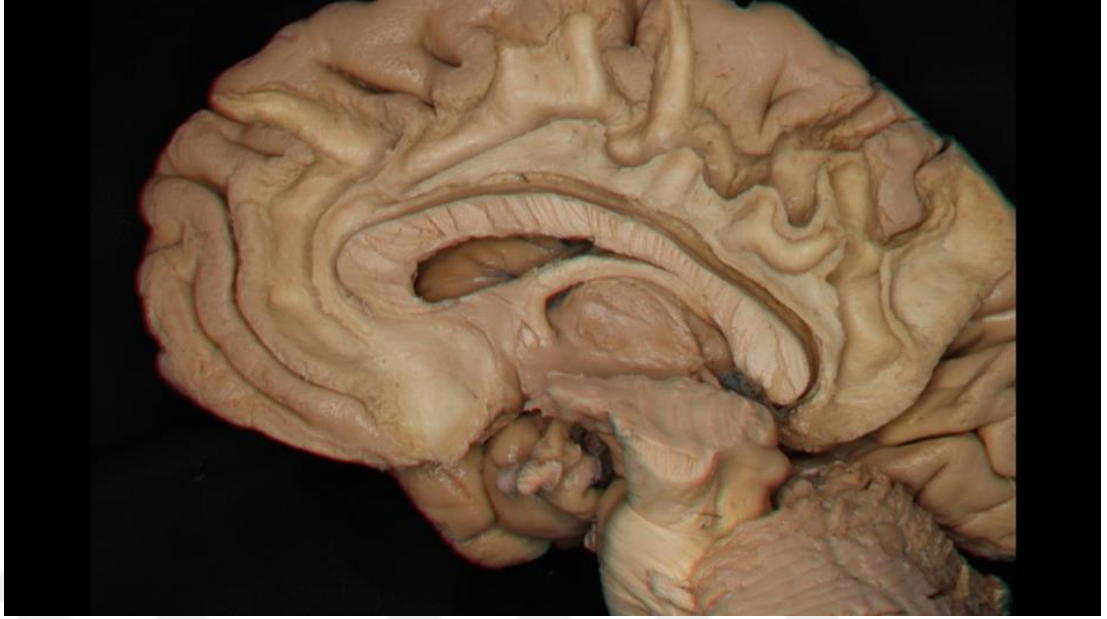


Resim 4.29: Sağ hemisfere medialden bakış; Singulat girus Assosiasyon fibrilleri gösterildi (3D Görüntü)

Hemen altında singulum demetine ulaşıldı. Aynı zamanda septum pellucidum çıkarıldı, forniks, mamiller cisim ve mamillotalamik traktın talamusa kadar olan kısmı ortaya konarak birbirleri ile devamlılığı gösterildi. İlk etapta mamillotalamik trakt talamusa zarar vermemek amacı ile talamus içinde takip edilmedi. Mamillotalamik trakt mamiller cisim ile anterior talamik çekirdek arasında bağlantı sağlayan yapıdır ve anatomik olarak tamamı internal medüller lamina içerisinde seyreder. Cerrahi olarak talamus cerrahileri sırasında yer bildirir bir anatomik nokta olarak düşünülebilir (35,36). (**Resim 4.30 ve 4.31**)



Resim 4.30: Sağ hemisfere medialden bakış: Singulum demeti gösterildi

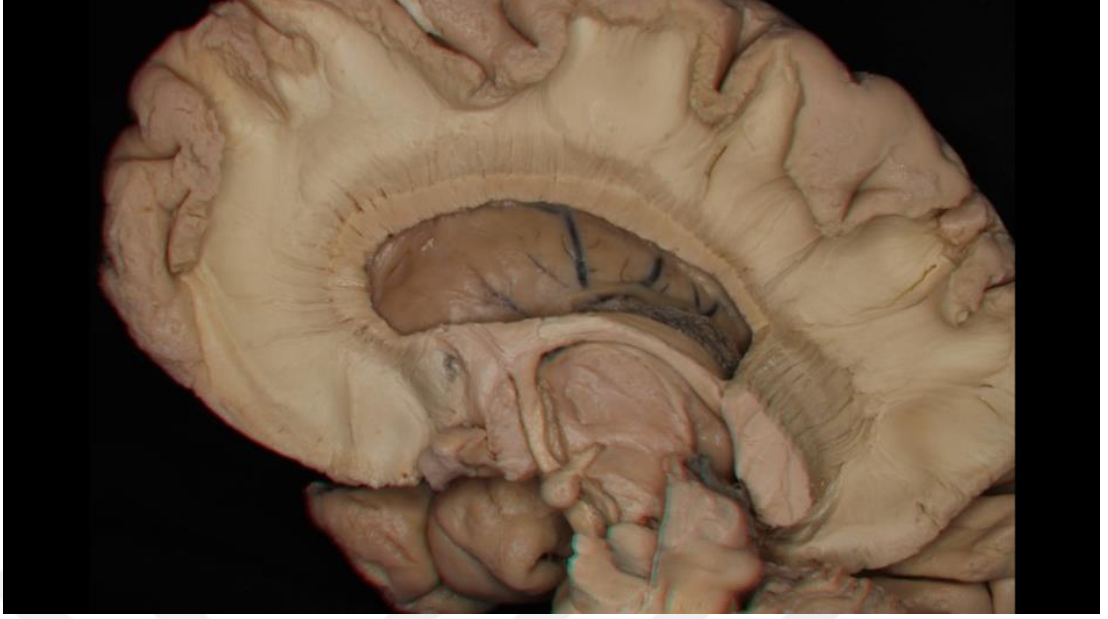


Resim 4.31: Sağ hemisfere medialden bakış: Singulum demeti gösterildi (3D Görüntü)

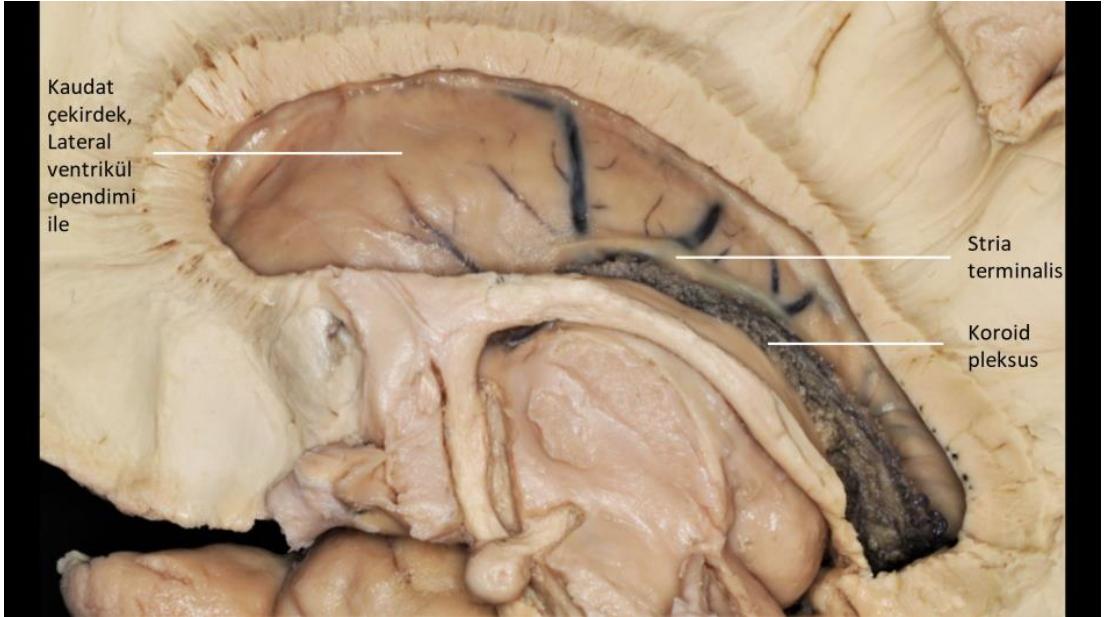
Septum pellucidumun kaldırılması ile ortaya çıkan lateral ventrikül içi, korpus kallozumun rostrum, genu ve body kısımlarının çıkartılması ile daha görünür hale geldi ve kaudat çekirdek ile koroid pleksuslar ortaya kondu. (**Resim 4.32,4.33,4.34 ve 4,35**)



Resim 4.32: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve kallozal fibriller gösterildi



Resim 4.33: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve kallozal fibriller gösterildi (3D Görüntü)

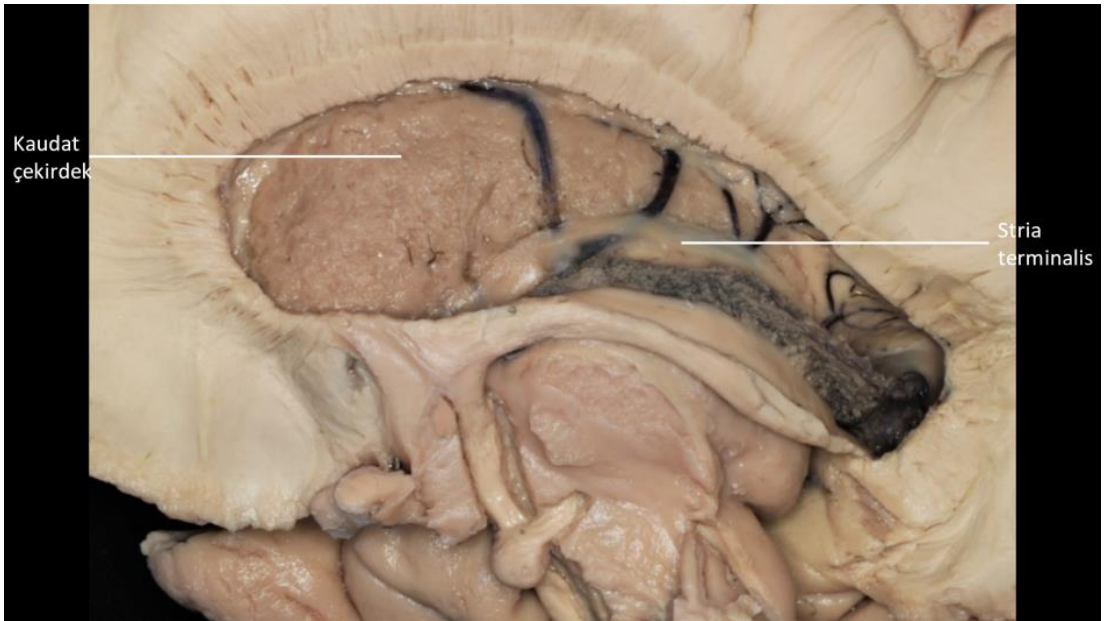


Resim 4.34: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve koroid pleksus gösterildi



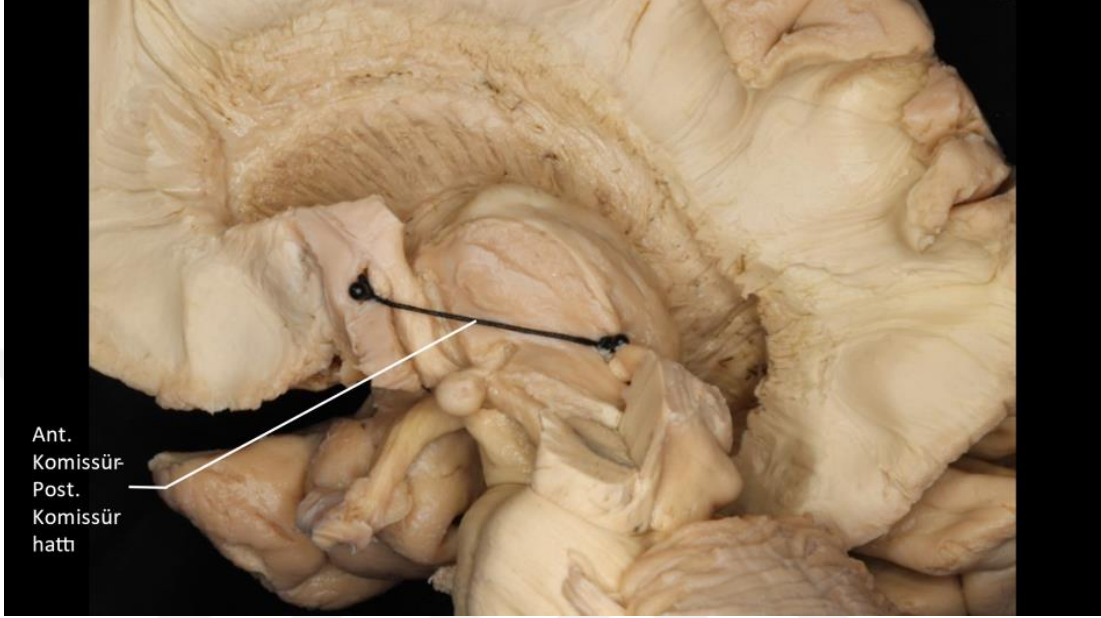
Resim 4.35: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve koroid pleksus gösterildi (3D Görüntü)

Lateral ventrikül endiminin kaldırılması ile kaudat çekirdek daha iyi görünür hale geldi, hemen altında talamus ile kaudat çekirdeği ayıran, striatotalamik sulkusta yer alan stria terminalis net olarak görüldü. (**Resim 4.36**)

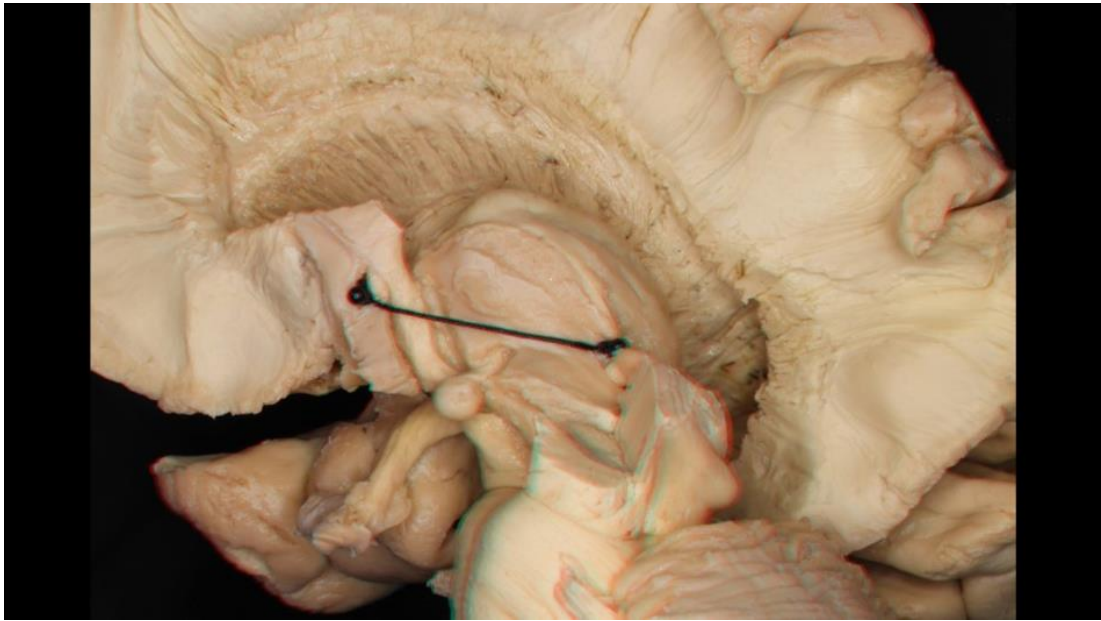


Resim 4.36: Sağ hemisfere medialden bakış: Kaudat çekirdek ve stria terminalis gösterildi

Kaudat çekirdeğin kaldırılması ile talamik radyasyonlar gösterildi. Bu aşamada stereotaktik cerrahi için oldukça önemli olan interkomissürel hat (anterior-posterior komissür hattı) iki adet toplu iğne ve ipek sütür materyali ile canlandırıldı. (**Resim 4.37 ve 4.38**)

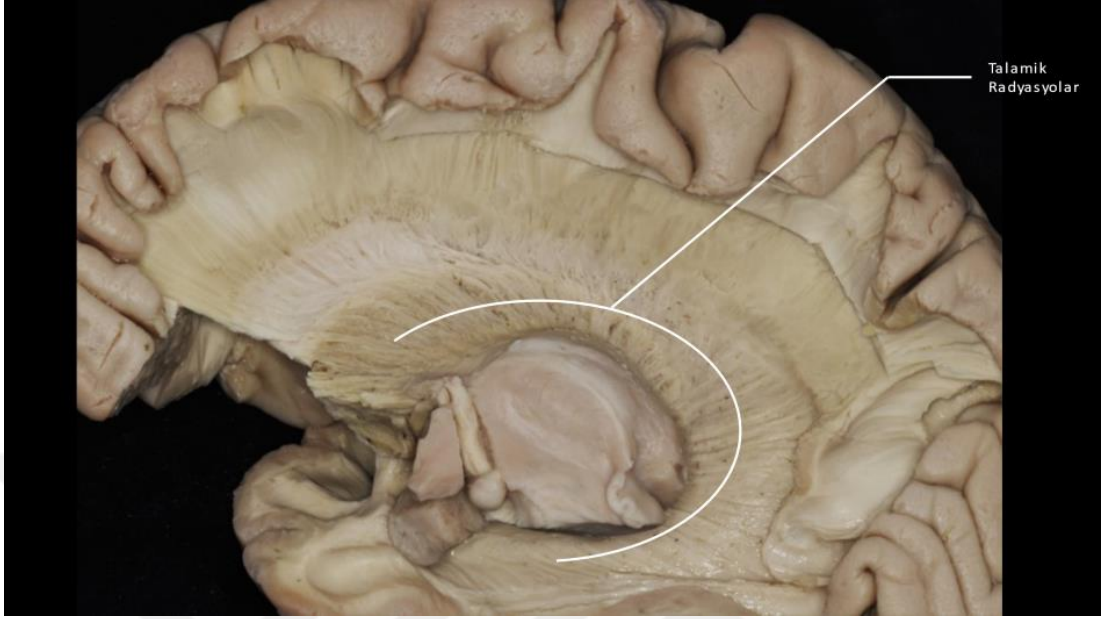


Resim 4.37: Sağ hemisfere medialden bakış: İnterkomissürel hat canlandırıldı



Resim 4.38: Sağ hemisfere medialden bakış: İnterkomissürel hat canlandırıldı (3D Görüntü)

Sonrasında talamus yalnız bırakılarak tüm talamik radyasyonlar ile talamusun ilişkisi gösterildi. (**Resim 4.39 ve 4.40**)



Resim 4.39: Sağ hemisfere medialden bakış: Talamik radyasyonlar gösterildi

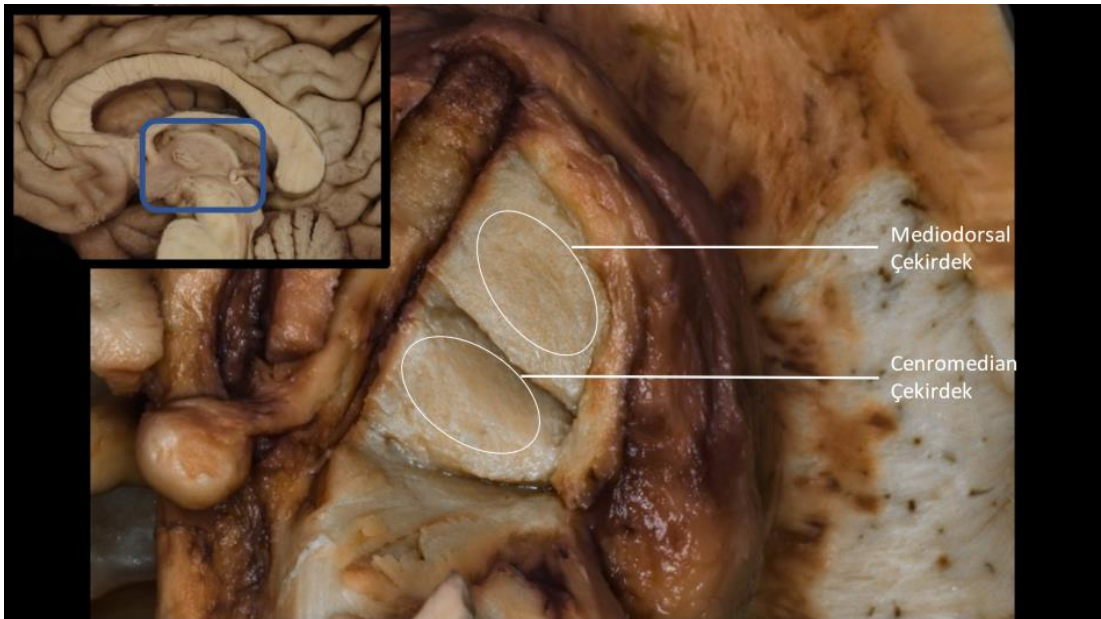


Resim 4.40: Sağ hemisfere medialden bakış: Talamik radyasyonlar gösterildi (3D Görüntü)

Talamusa orta hattan bakışta anteriorda interventriküler foramen, posteriorde pulvinarın serbest yüzeyi, dorsalde forniks ve lateral ventrikül,

ventralde ise hipotalamik sulkus sınırları oluşturur. Midsagittal kesitte medial yüzde talamusa bakıldığında ilk göze çarpan yapı iki talamusu birbirine bağlayan adezyo intertalamikadır. Talamus üzerinde anteriordan interventriküler foramen sınırından başlayıp posteriorda habenulaya kadar devam eden stria medüllaris talami rahatlıkla görülebilir. Stria medüllaris talami talamusun üçüncü ventrikül yüzeyinin üst sınırını oluşturur (36).

Talamusun iç yapısı ve anatomisini anlamak, Sentromedian çekirdeğin yerini tespit etmekte oldukça önemlidir. İnternal medüller lamina ile medial, lateral ve anterior olmak üzere ayrılan talamusun çekirdekleri bu ayrıma göre sınıflandırılmıştır. Sentromedian çekirdeğin koordinatları çeşitli kaynaklarda orta hattın ≈ 10 mm laterali, posterior komissürün ≈ 1 mm önü ve intrekomissürel hattın ≈ 1 mm üstü olarak tarif edilmiştir (7–9). Bu tariftten de yararlanarak talamus içi diseksiyona en medial kısımdan başlandı. Diseksiyon sırasında talamusun en medialinde bulunan midline çekirdek çıkartıldı. Mamiller cisimden anterior talamik çekirdeğe giden mamillo talamik trakt takip edildi ve ortaya kondu. Hemen posteriorunda yerleşmiş olan mediodorsal çekirdek ve altında anatomik olarak pulvinarın önünde çalışmalarda tarif edilen tam koordinatlara uygun şekilde SMÇ tespit edildi. Sentromedian çekirdeğin yeri bulunduktan sonra histolojik olarak da teyit edildi. (**Resim 4.41 ve 4.42**)



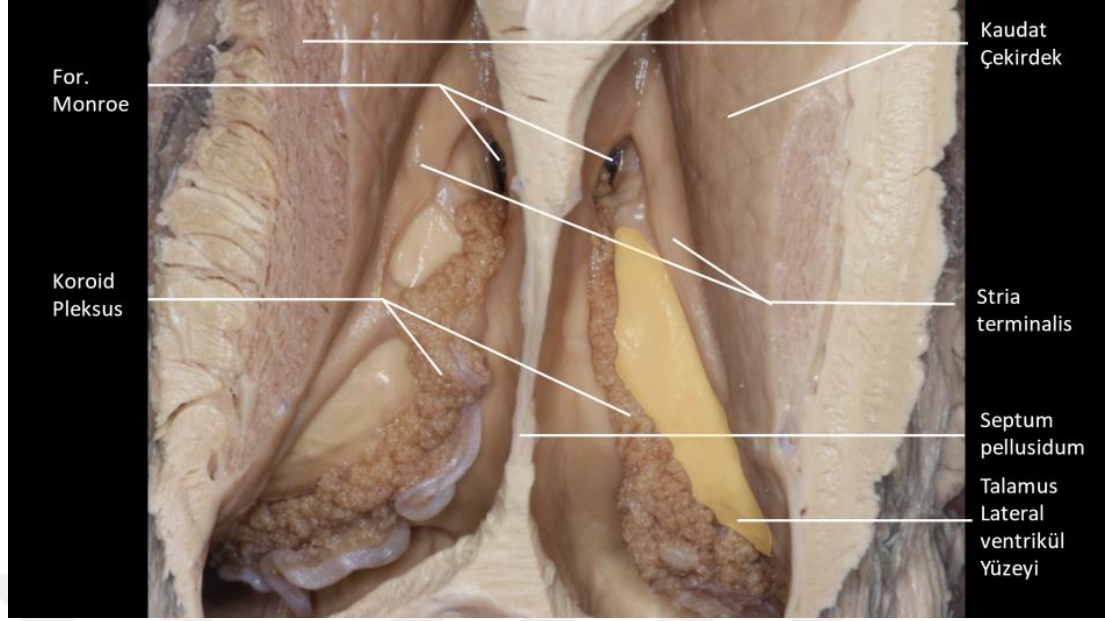
Resim 4.41: Sağ hemisfere medialden bakış: Mamillotalamik traktın hemen arkasında pulvinar önünce mediodorsal çekirdek ve altında SMÇ gösterildi



Resim 4.42: Sağ hemisfere medialden bakış: Mamillotalamik traktın hemen arkasında pulvinar önünce mediodorsal çekirdek ve altında SMÇ gösterildi (3D Görüntü)

4.3 TALAMİK BÖLGEYE SUPERİORDAN VE POSTERİORDAN BAKIŞ

Talamik bölgeye superiordan yaklaşmak için korpus kallozum üzerinden frontal lob, singulat girus, paryetal lob, oksipital lob lateral ventriküllere zarar vermeyecek şekilde keskin diseksiyon ile çıkartıldı. Korpus kallozum üzerinden telensefalon çıkartıldıktan sonra keskin diseksiyon ile korpus kallozum body kısmı kaudat çekirdekler üzerinden çıkartıldı ve lateral ventriküller ortaya kondu. Superiordan lateral ventriküllerin içine bakıldığında, anteriorda foramen interventrikülaleler, boylu boyunca uzanan iki taraflı koroid pleksuslar, hemen altında forniks, lateralinde Türe ve ark.'larının göstermiş olduğu talamus lateral ventrikül yüzeyi (36) ve lateral ventrikülü lateralde sınırlayan kaudat çekirdekler görüldü. (**Resim 4.43 ve 4.44**)



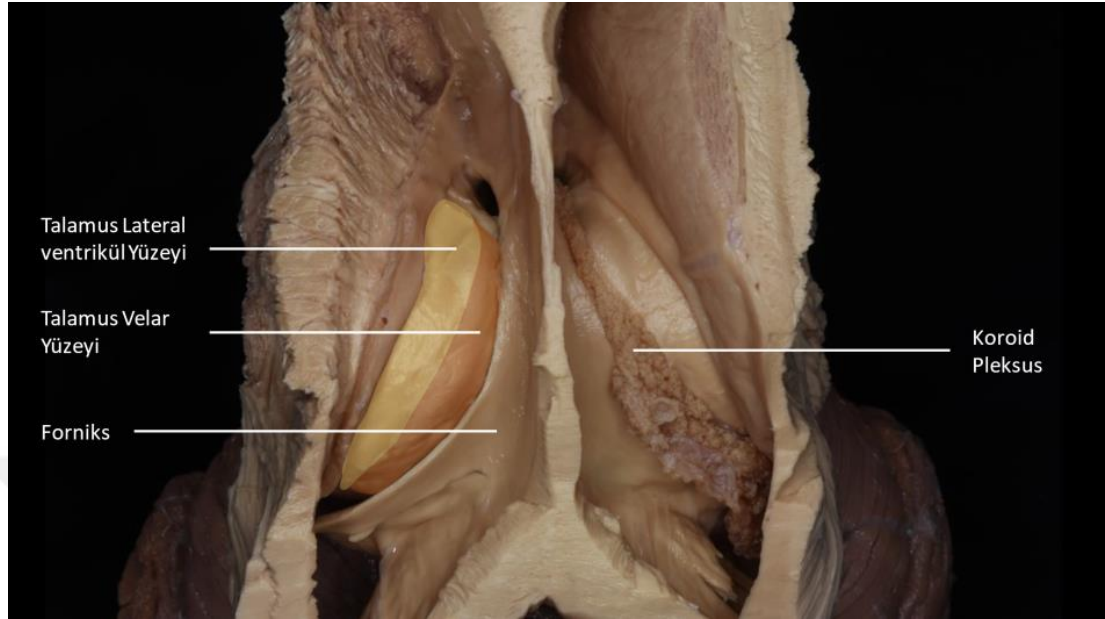
Resim 4.43: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sarı olarak gösterilmiş alan talamus lateral ventrikül yüzeyidir



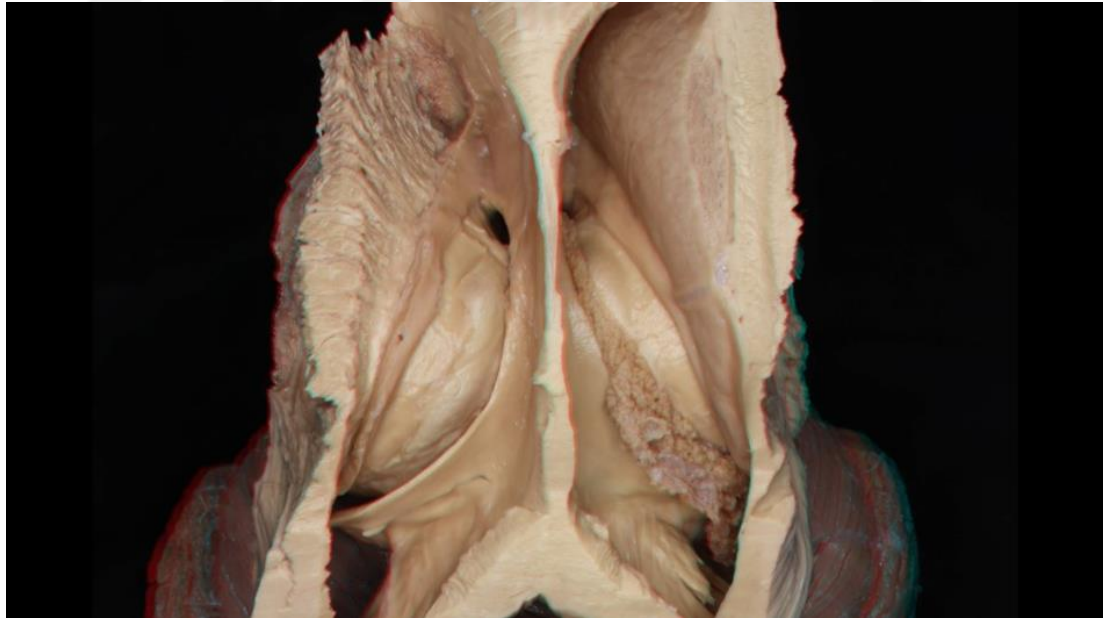
Resim 4.44: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış (3D Görüntü)

Bu aşamadan sonra karşılaştırma yapabilmek amacı ile sağ lateral ventrikül içi diseksiyonlar bir basamak geriden gelecek şekilde yapıldı ve fotoğraflandı. İlk olarak sol lateral ventrikül içinde koroid pleksus çıkartıldı

hemen altında bulunan talamus lateral yüzeyi ve velar yüzeyi gösterildi. **(Resim 4.45 ve 4.46)**



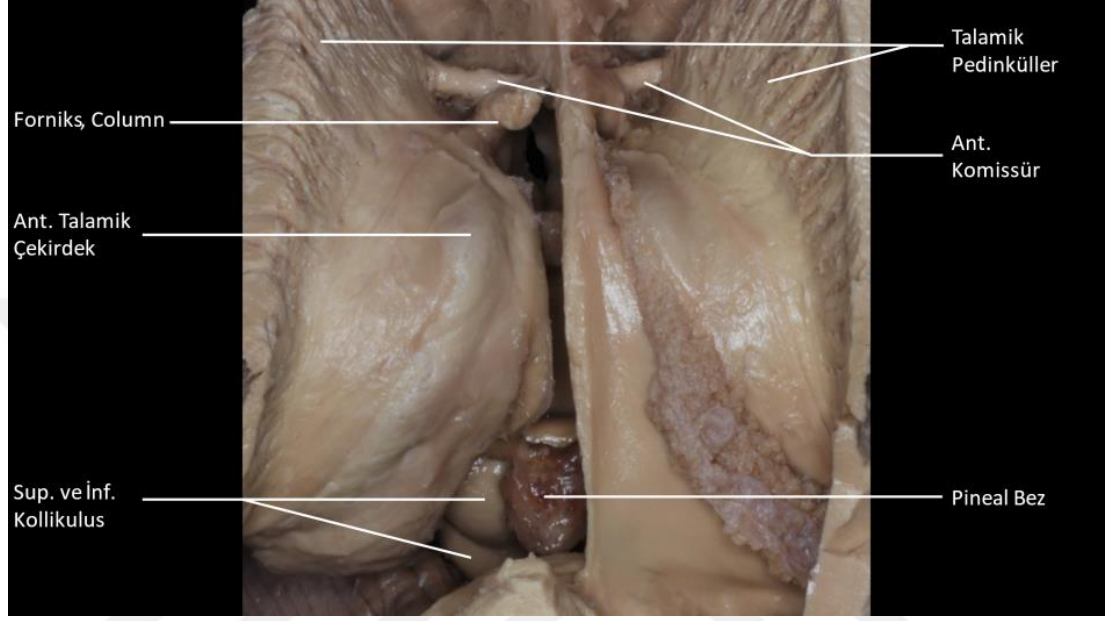
Resim 4.45: Superiorior bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sarı olarak gösterilmiş alan talamus lateral ventrikül yüzeyi. Kırmızı olarak gösterilmiş alan talamus velar yüzeyidir



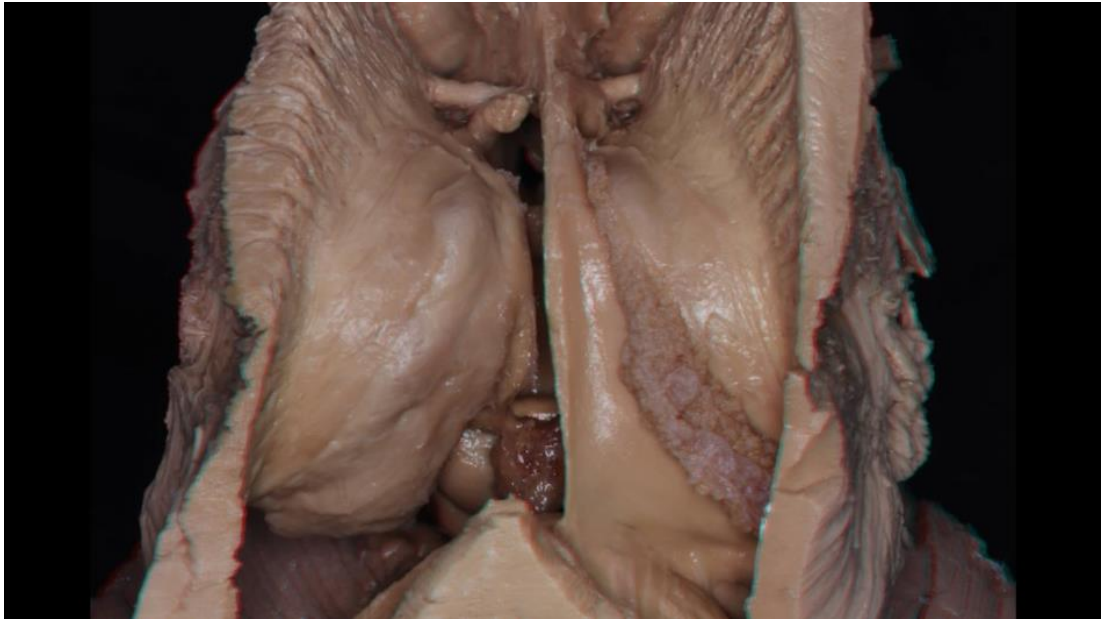
Resim 4.46: Superiorior bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sol lateral ventrikül içi koroid pleksus kaldırıldı (3D Görüntü)

Sonrasında septum pellucidum, her iki tarafta stria terminalisler ve kaudat çekirdekler, sol lateral ventrikülde forniks çıkartıldı. Talamus lateral yüzeyi

ve velar yüzey tamamen ortaya kondu. Sol lateral ventrikül içinde anteriorda forniks column yapısı hemen önünde iki taraflı izlenen anterior komissür, posteriorda pineal bez hemen sol alt tarafında superior ve inferior kollikuluslar, her iki tarafta thalamus superior laterallerinde thalamik pedinküller görülmektedir. (**Resim 4.47 ve 4.48**)

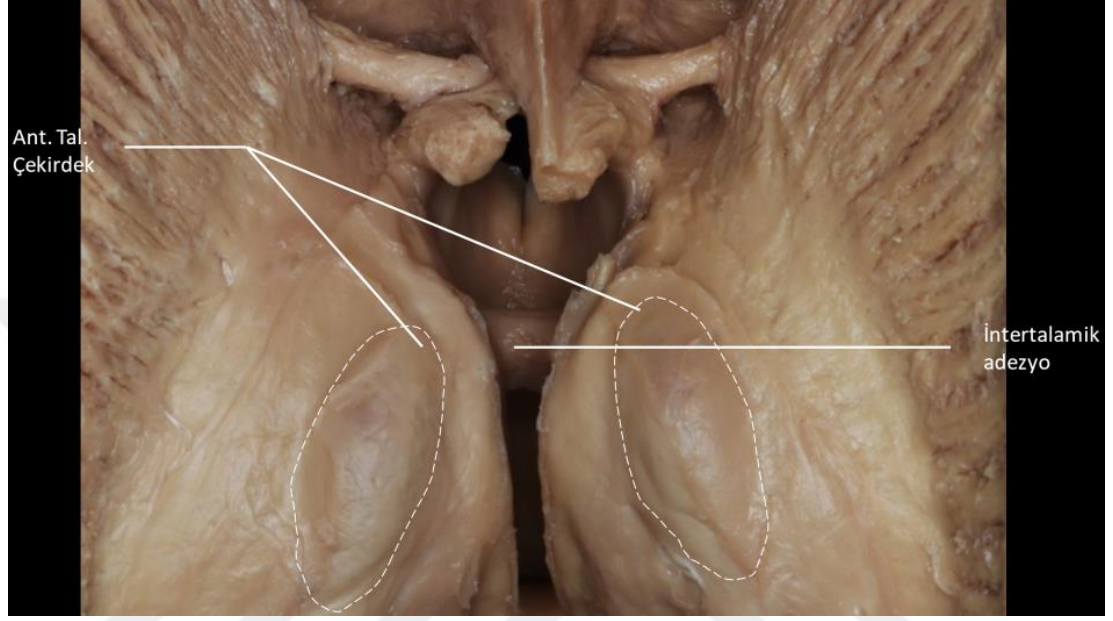


Resim 4.47: Superioriordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sol lateral ventrikül içi thalamus yalnız bırakıldı



Resim 4.48: Superioriordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. Sol lateral ventrikül içi thalamus yalnız bırakıldı (3D Görüntü)

Sağ ventrikül içinde de forniksin kaldırılmasından sonra orta hatta yakından bakıldığında her iki talamusu birbirine bağlayan adezyo intertalamika görülmekte. Talamus yüzeyinde superiordan bakışta her iki tarafta anteriorda iki kabarıntı halinde görülen anterior talamik çekirdekler kolaylıkla fark edilmektedir. (**Resim 4.49 ve 4.50**)

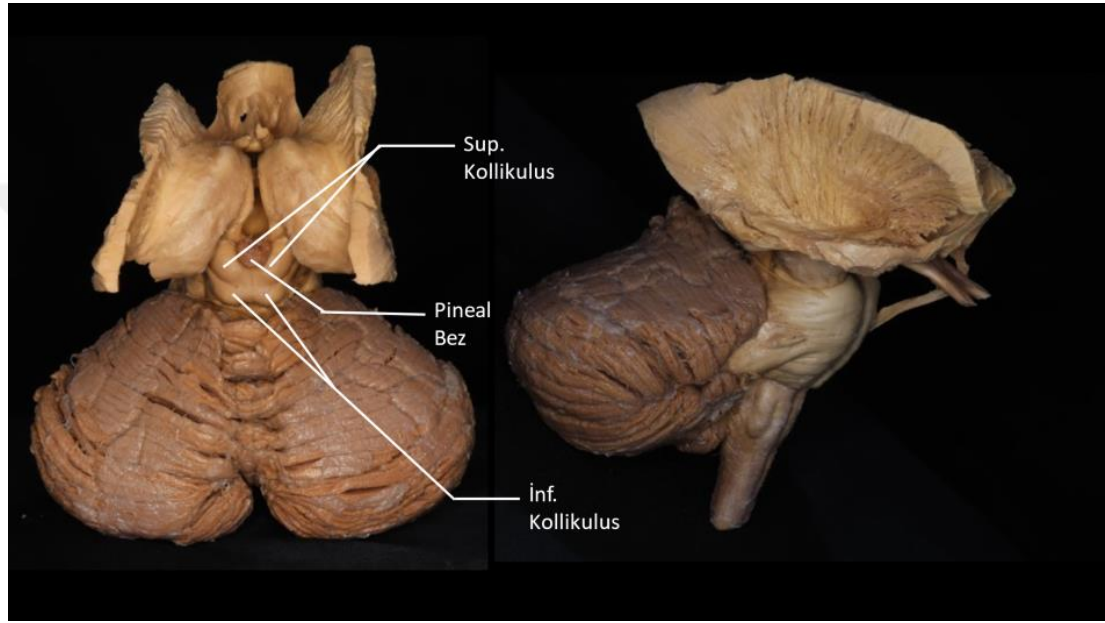


Resim 4.49: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. İntertalamik adezyo ve anterior talamik çekirdekler gösterildi



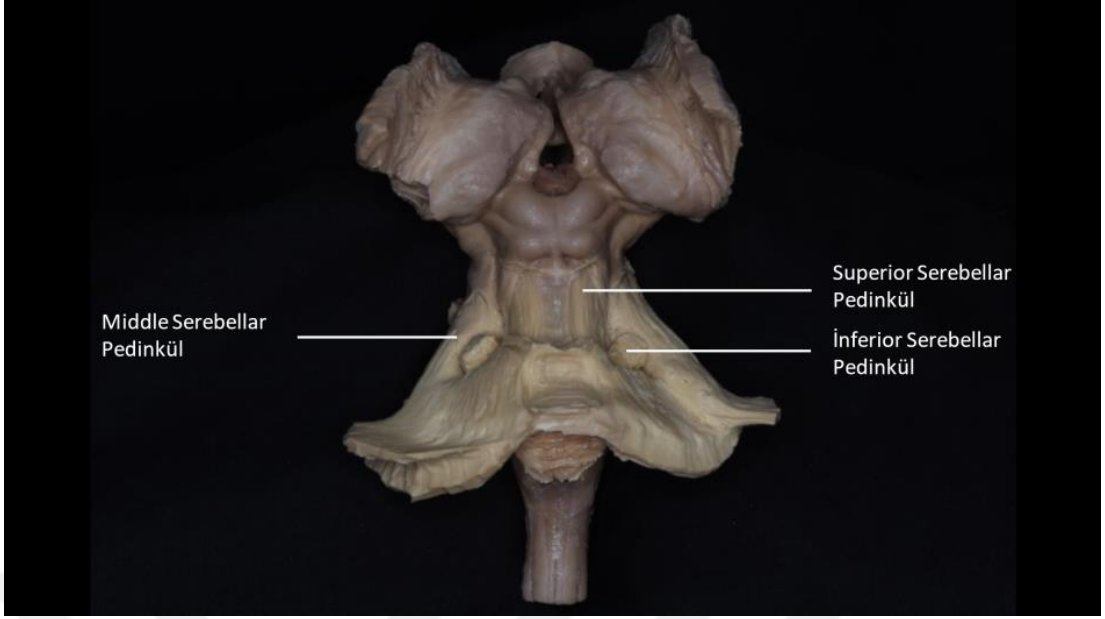
Resim 4.50: Superiordan bakış: Bilateral lateral ventrikül içine yukardan bakış. İntertalamik adezyo ve anterior talamik çekirdekler gösterildi (3D Görüntü)

Sentromedian çekirdeğin yerini koronal bakıştan göstermek ve serebellum ile SMç ve talamusun ilişkisini göstermek amacı ile posteriordan anteriora diseksiyon aşamasına geçildi. Bu aşamada tüm beyin spesmeninin her iki tarafta telensefalon kısmı çıkartılmış, yalnızca talamik pedinküller, diensefalon, mezensefalon, pons, medulla oblangata ve serebellumlar korunmuş şekli ile diseksiyona devam edildi. (**Resim 4.51**)



Resim 4.51: Telensefalon kapsula interna üzerinden uzaklaştırıldı, bilateral talamus, mezensefalon, pons, medulla oblangata ve serebellum gösterildi

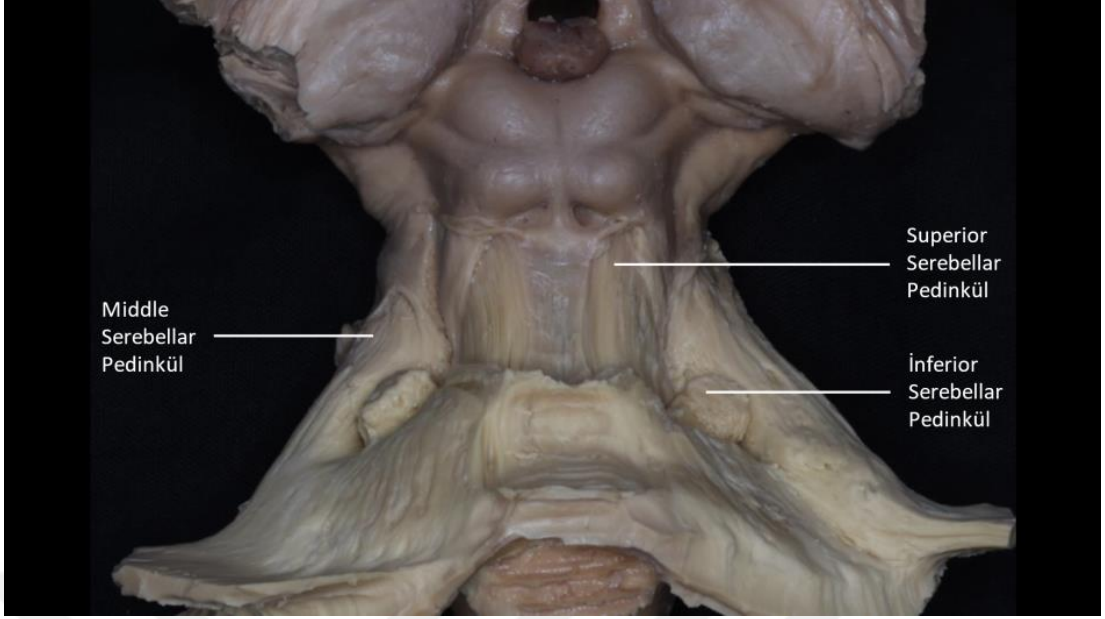
İlk olarak serebellar folyalar tahta spatula ve aspiratör yardımı ile çıkartıldı. Superior, middle ve inferior serebellar pedinküller ortaya kondu ve SMç ile yakın ilişkisi olan superior serebellar pedinkül gösterildi. (**Resim 4.52 ve 4.53, 4.54 ve 4.55**)



Resim 4.52: Posterioriordan bakış: Serebellar folyalar dekortike edildi. Serebellar pedinküller görülmektedir



Resim 4.53: Posterioriordan bakış: Serebellar folyalar dekortike edildi. Serebellar pedinküller görülmektedir (3D Görüntü)



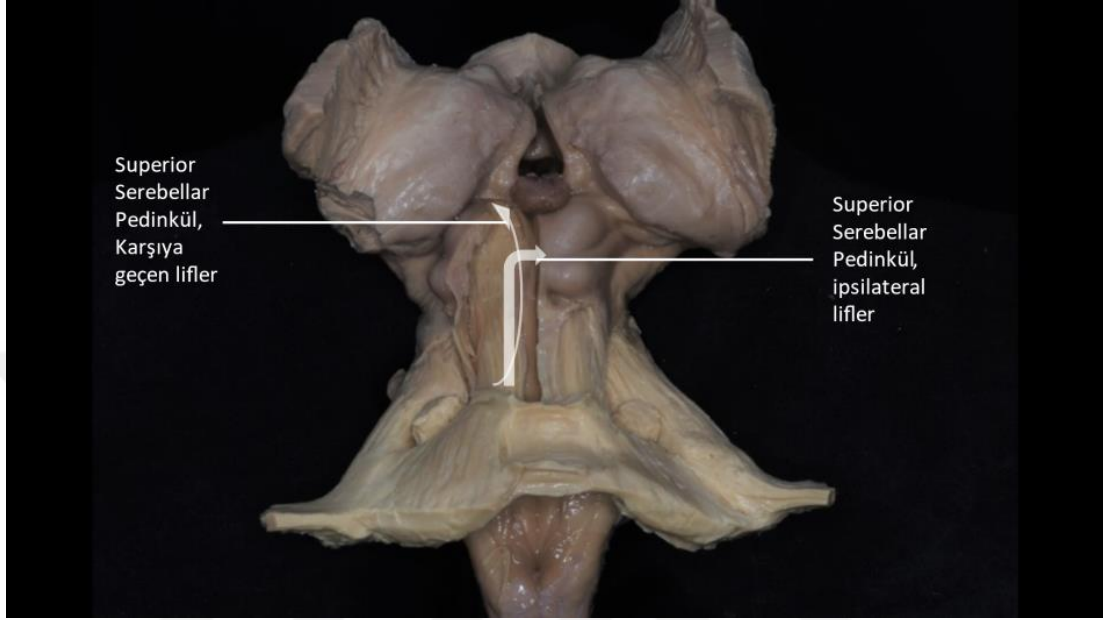
Resim 4.54: Posterioriordan bakış: Serebellar pedinküller yakın planda gösterildi



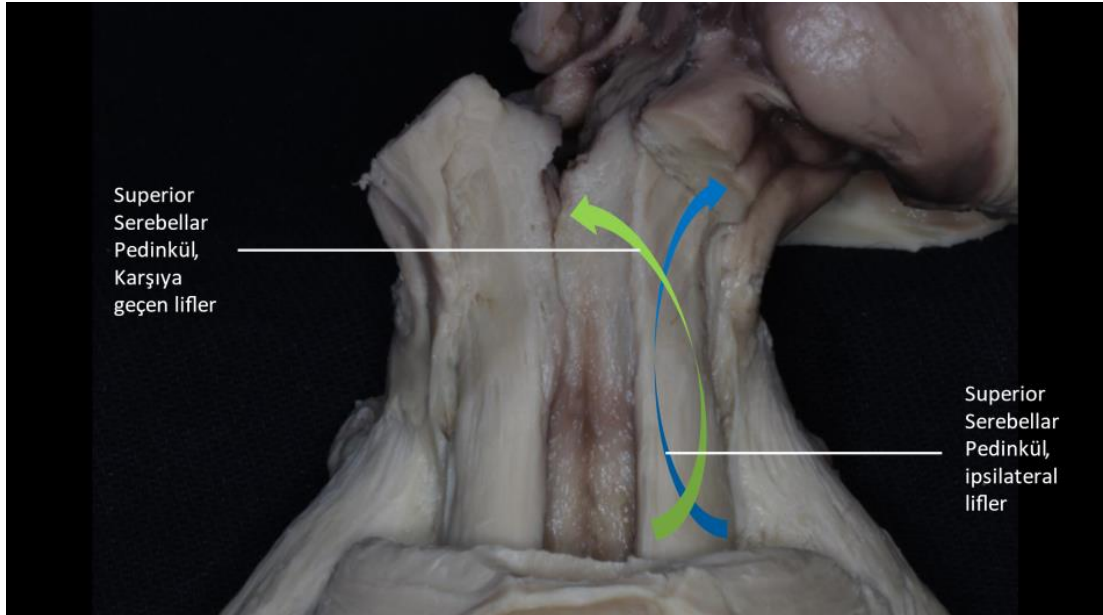
Resim 4.55: Posterioriordan bakış: Serebellar pedinküller yakın planda gösterildi (3D Görüntü)

Sonrasında superior serebellar pedinkül sol tarafta kollikulusların altında takip edildi. Superior serebellar pedinkül, kollikuluslar altında çapraz

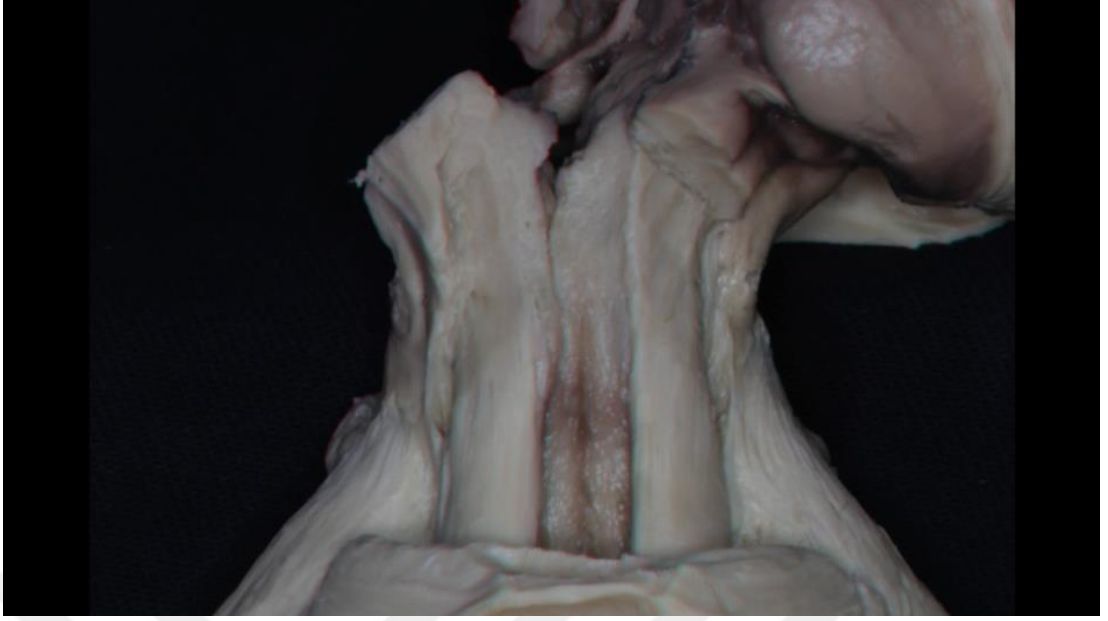
yapan lifler ve ipsilateral devam eden lifler olarak ikiye ayrılır (37). Diseksiyon sırasında kollikuluslar altında çapraz yapan lifler görüldü. Superior serebellar pedinkülün nukleus rubere giden liflerinin üstünden geçen ve talamusa giden lifleri takip edildi. (**Resim 4.56, 4.57 ve 4.58**)



Resim 4.56: Posteriordan bakış: Süperior serebellar pedinkül çapraz yapan lifler gösterildi

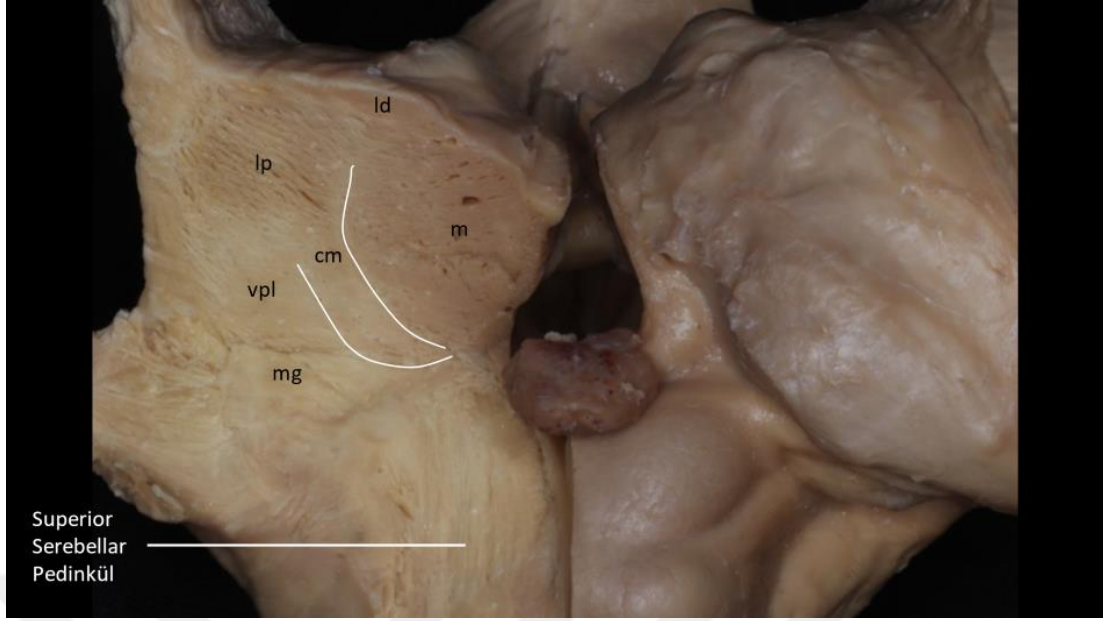


Resim 4.57: Posteriordan bakış: Süperior serebellar pedinkül çapraz yapan lifler yakın planda gösterildi



Resim 4.58: Posteriordan bakış: Bilateral süperior serebellar pedinküller gösterildi (3D Görüntü)

Sonrasında sentromedian çekirdeğin yerini koronel planda göstermek ve serebellar pedinküllerle ilişkisini ortaya koymak amacı ile ilk olarak sol talamus posterior komissürün 4 mm önünden keskin diseksiyon ile koronal planda ayrıldı, mediodorsal talamik çekirdek, lateral dorsal talamik çekirdek, lateral posterior talamik çekirdek, ventral posterolateral talamik çekirdek, medial genikulat body, internal medüller laminanın ak madde yolağı ve SMç gösterildi (38). Gösterilen çekirdeklerin doğruluğu histolojik olarak da teyit edildi. (**Resim 4.59 ve 4.60**)

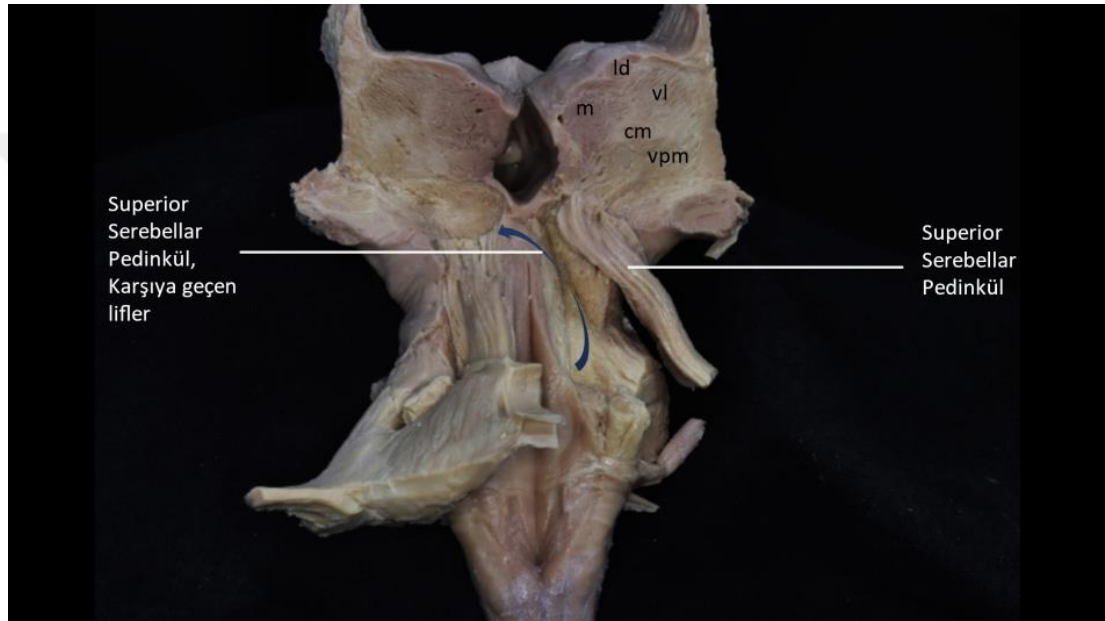


Resim 4.59: Posterioriordan bakış: Sol talamus posterioru, post. komissür 4 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı. Süperior serebellar pedinkülün talamusa uzanan lifleri görülmektedir. Beyaz çizgi ile gösterilen bölüm internal medüller lamina. Cm: sentromedian çekirdek, ld: lateral dorsal çekirdek, lp: lateral posterior çekirdek, m: mediodorsal nukleus, mg: medial genikulat body, vpl: ventral posterolateral çekirdek

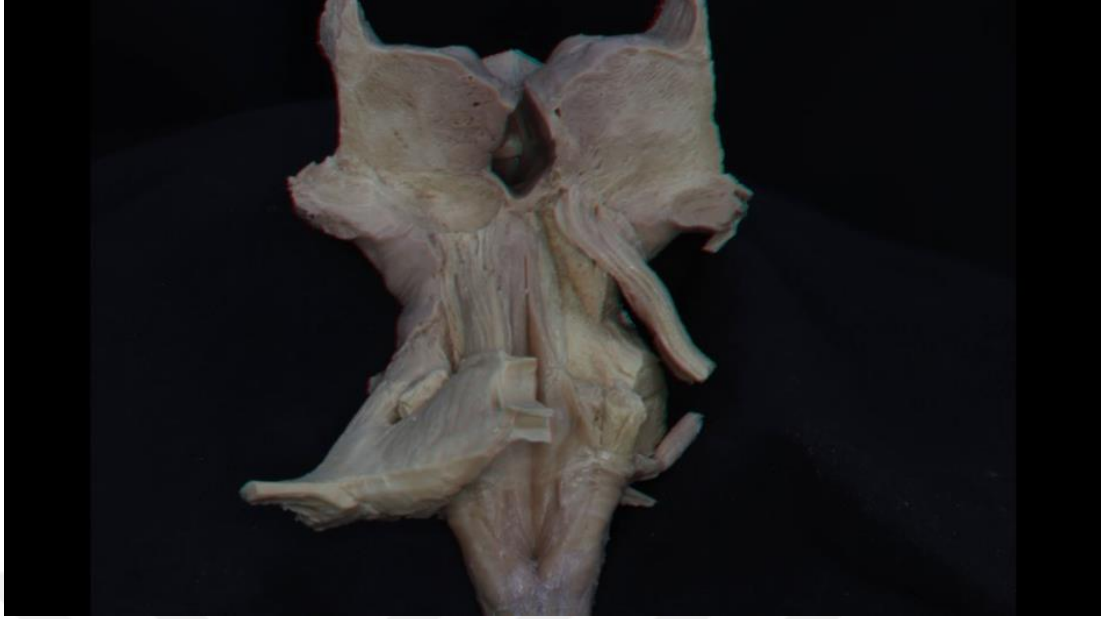


Resim 4.60: Posterioriordan bakış: Sol talamus posterioru, post. komissür 4 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı (3D Görüntü).

Sonrasında sağ talamus posterior komissürün 2 mm önünden keskin diseksiyon ile koronal planda ayrıldı, posterior kısım pulvinarla birlikte çıkartıldı. Mediodorsal talamik çekirdek, lateral dorsal talamik çekirdek, ventral lateral talamik çekirdek, ventral posteromedial talamik çekirdek, internal medüller laminanın ak madde yolağı ve SMÇ gösterildi. Tespit edilen çekirdekler histolojik olarak teyit edildi. Superior serebellar pedinkülün talamusa girişi aynı kesitte gösterildi. (**Resim 4.61 ve 4.62**)

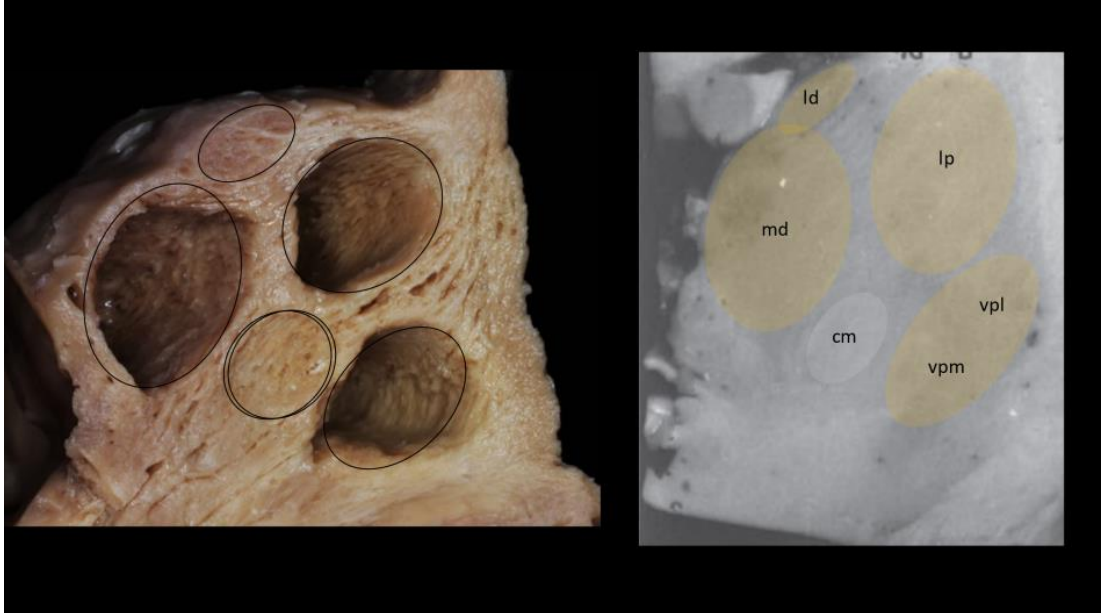


Resim 4.61: Posterioriordan bakış: Sağ talamus posterioru, post. komissür 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı. Mavi ok: çapraz yapan superior serebellar pedinkül lifleri, Cm: sentromedian çekirdek, ld: lateral dorsal m: mediodorsal nuksleus, vl: ventral lateral çekirdek, vpm: ventral posteromedial çekirdek

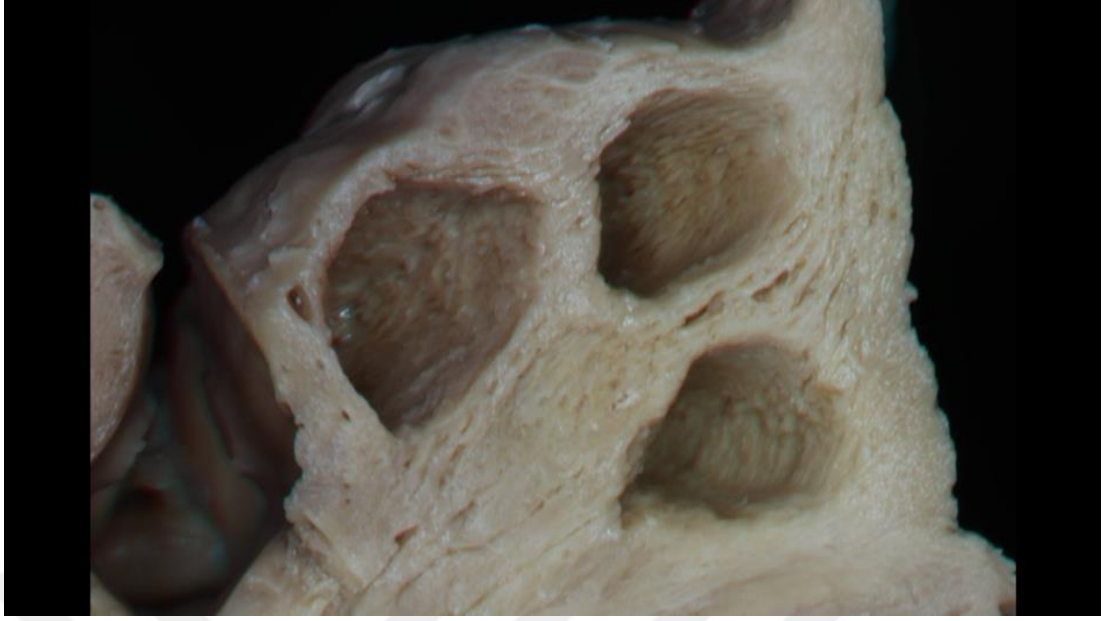


Resim 4.62: Posteriodan bakış: Sağ talamus posterioru, post. komissür 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı (3D Görüntü)

Sağ talamus posterior komissürün 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrılmış olan koronel kesitte talamik çekirdekler talamus içinde takip edilerek diseke edildi ve SMÇ ile internal medüller lamina ilişkisi gösterildi. (Resim 4.63 ve 4.64)



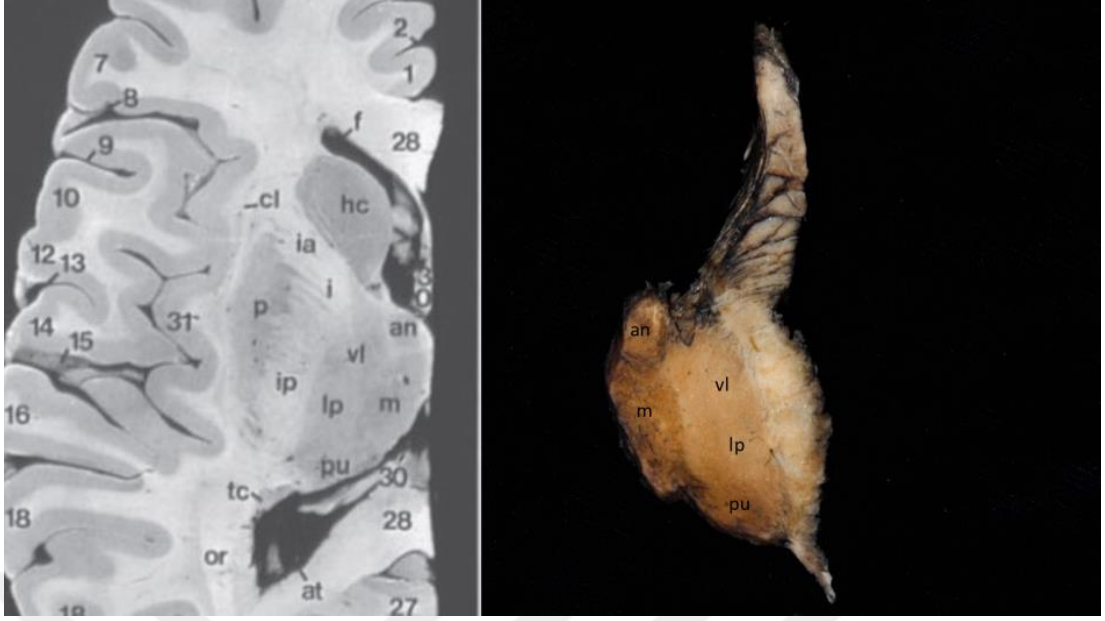
Resim 4.63: Posteriodan bakış: Sağ talamus posterioru, post. komissür 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı. SMÇ çevresindeki akmatde yolları ile yalnız bırakıldı.



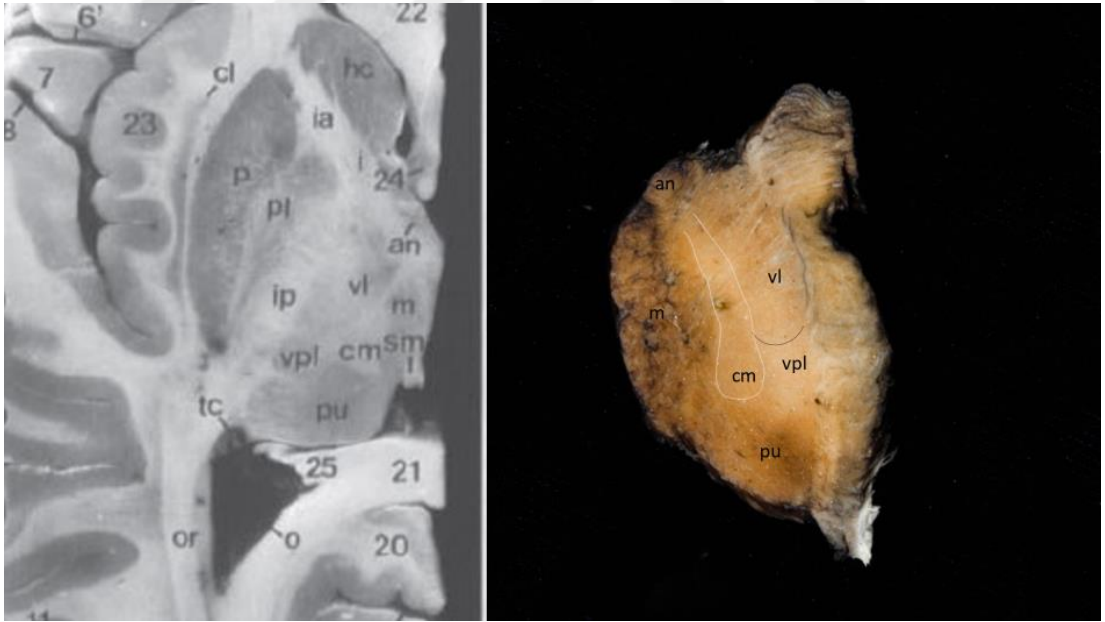
Resim 4.64: Posteriorndan bakış: Sağ talamus posterioru, post. komissür 2 mm önünden keskin diseksiyon ile ayrıldı. SMç çevresindeki akmadde yolları ile yalnız bırakıldı. (3D Görüntü)

4.4 SENTROMEDİAN ÇEKİRDEĞİN YERİNİN TESPİT EDİLMESİNDE KESİT ANATOMİSİ

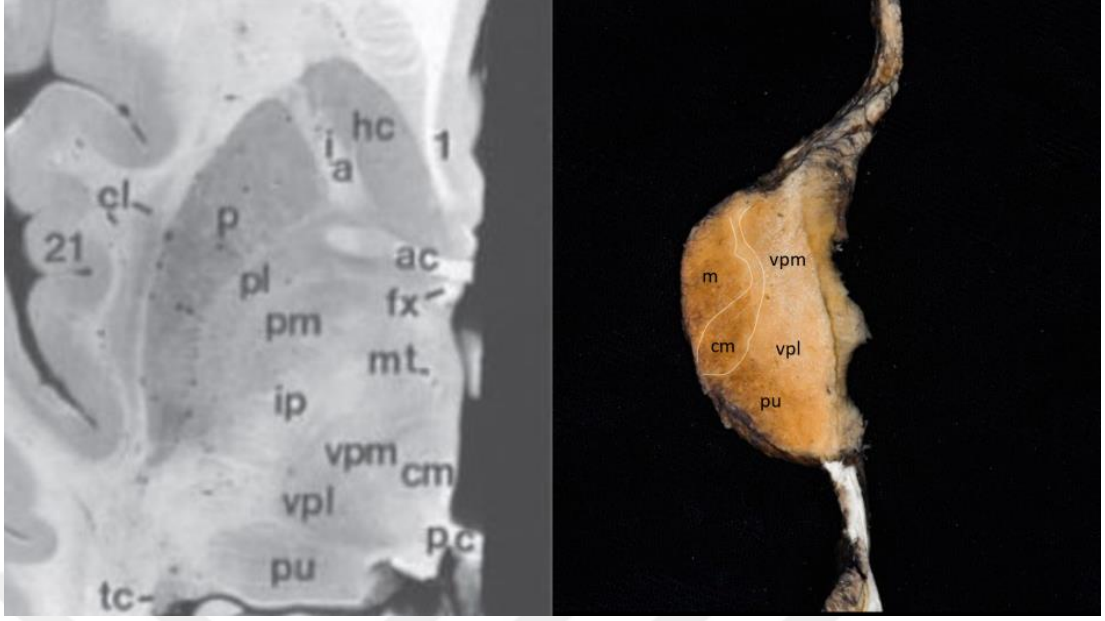
Talamusun aksiyel kesit anatomisi, talamik çekirdeklerin anatomik olarak birbirleri ile ilişkisinin belirlenmesinde ve üç boyutlu düşüncenin pekişmesinde önemli yer tutar. Klingler tekniği ile hazırlanmış spesmenlerden izole edilen talamus spesmeni aksiyel planda yukardan aşağı doğru olacak şekilde 2 mm kesitler alınarak hazırlandı. Aksiyel kesitlerde çekirdeklerin daha net görülebilmesi amacı ile 1990 yılında Laura Riboni ve ark.'larının tarif etmiş olduğu santral sinir sistemi kesitlerini hızlı boyama tekniği ile boyama yapıldı (39). Öncelikle kesitler distile suda 1 dakika boyunca yıkandı, sonrasında 2 dakika boyunca %2 tannik asit solüsyonu içerisinde bekletildi hemen ardından tekrar 1 dakika boyunca distile su ile yıkandı ve 1-3 saniye kadar ferrik klorid solüsyonuna batırıldı. Kesitler *'The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply'* kitabından kesitlerle karşılaştırmalı olarak incelendi ve çekirdekler isimlendirildi (38). Sonrasında tüm kesitler histolojik olarak teyit edildi.



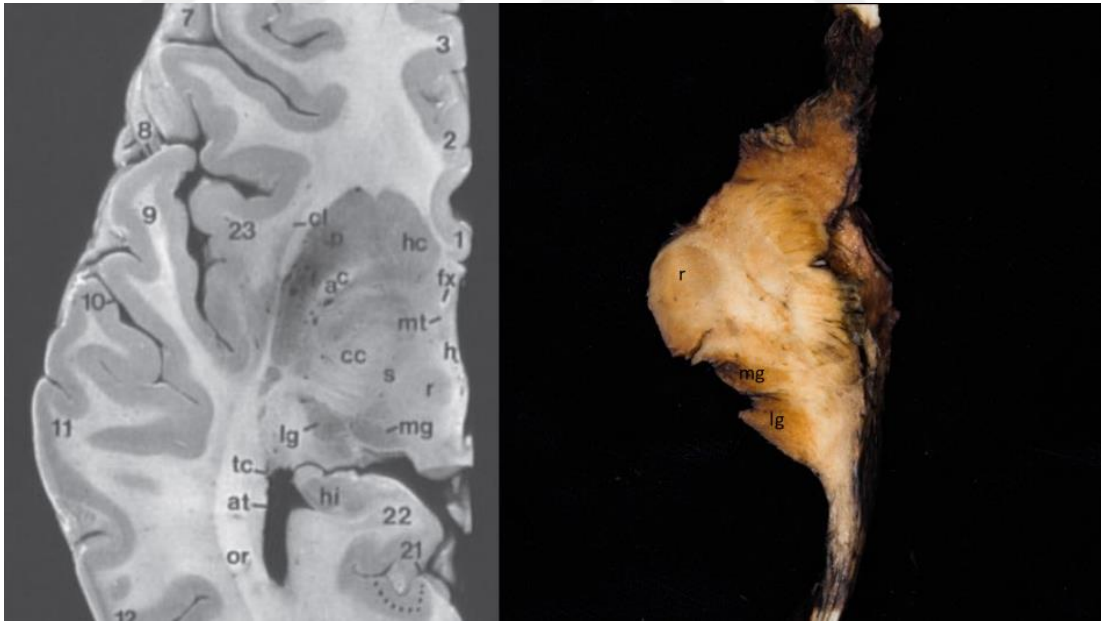
Rersim 4.65: Aksiyel kesit, talamus süperiorundan 6 mm altı. an: anterior talamik çekirdek, lp: lateral posterior çekirdek m: mediodorsal çekirdek, pu: putamen, vl: ventral lateral çekirdek



Rersim 4.66: Aksiyel kesit, talamus süperiorundan 18 mm altı. an: anterior talamik çekirdek, cm: sentromedian çekirdek m: mediodorsal çekirdek, pu: putamen, vl: ventral lateral çekirdek, vpl: ventral posterolateral çekirdek



Rersim 4.67: Aksiyel kesit, talamus süperiorundan 22 mm altı. cm: sentromedian çekirdek, m: mediodorsal çekirdek, pu: putamen, vpm: ventral posteromedial çekirdek, vpl: ventral posterolateral çekirdek

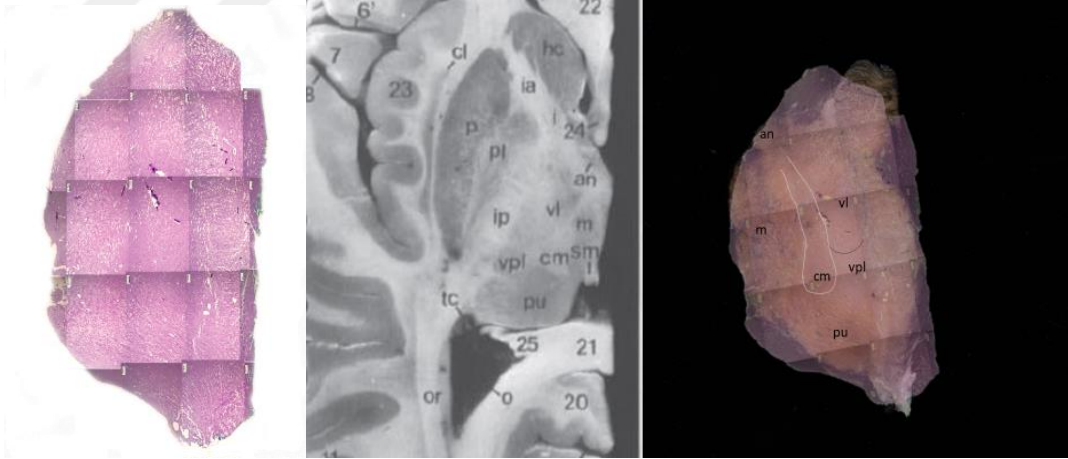


Rersim 4.68: Aksiyel kesit, talamus süperiorundan 26 mm altı. r: nukleus ruber (red nukleus), lg: lateral genikulat body, mg: medial genikulat body

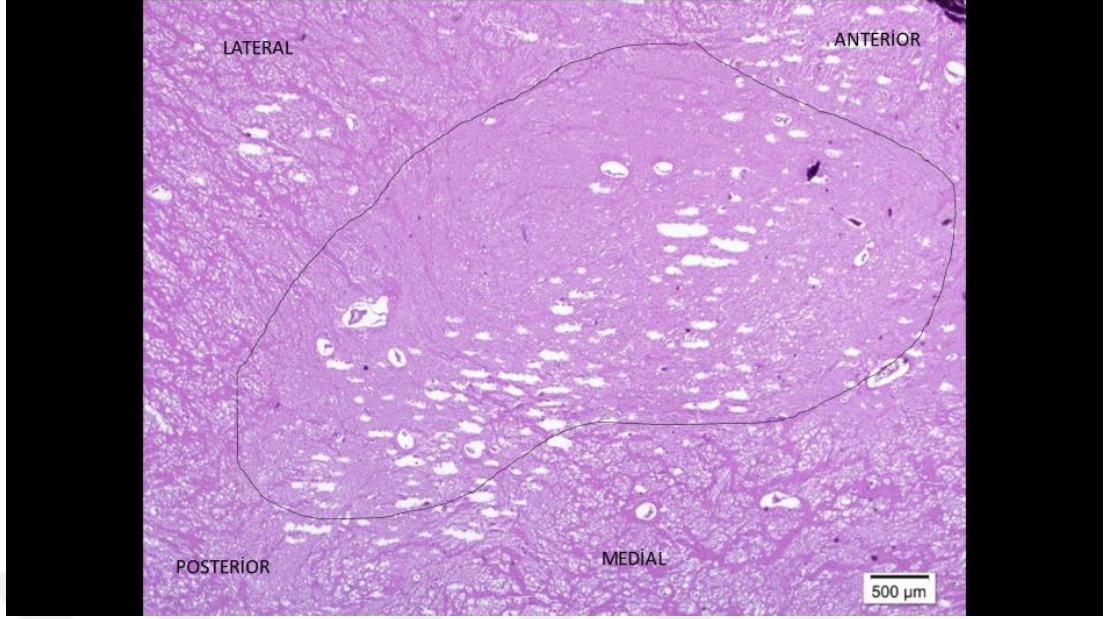
4.5 TALAMUS VE SENTROMEDİAN ÇEKİRDEK HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Klingler tekniği ile hazırlanmış tüm beyin spesmenlerinden elde edilmiş olan 10 adet bütün talamus materyali %10'luk nötral formalinle fikse edildi. Süperiordan inferiora olmak üzere 2 mm kalınlığında aksiyel kesitler alındı. Sentromedian nükleusu bulmak üzere belirli kriterler uygulandı. Globus pallidus gibi makroskopik olarak da farkedilebilen bazal ganglia yapısına göre oryante olundu. Sentromedian çekirdeğin orta hattın en az 2 mm lateralinde ve talamik yüzeyin inferiorunda yerleşimi göz önüne alınarak kesitler hazırlandı. Her bir örnek parafin bloklara gömüldü. Parafine gömülü bloklardan mikrotom ile (Thermo scientific) 350- 400 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen & Eozin boyası ile boyandı.

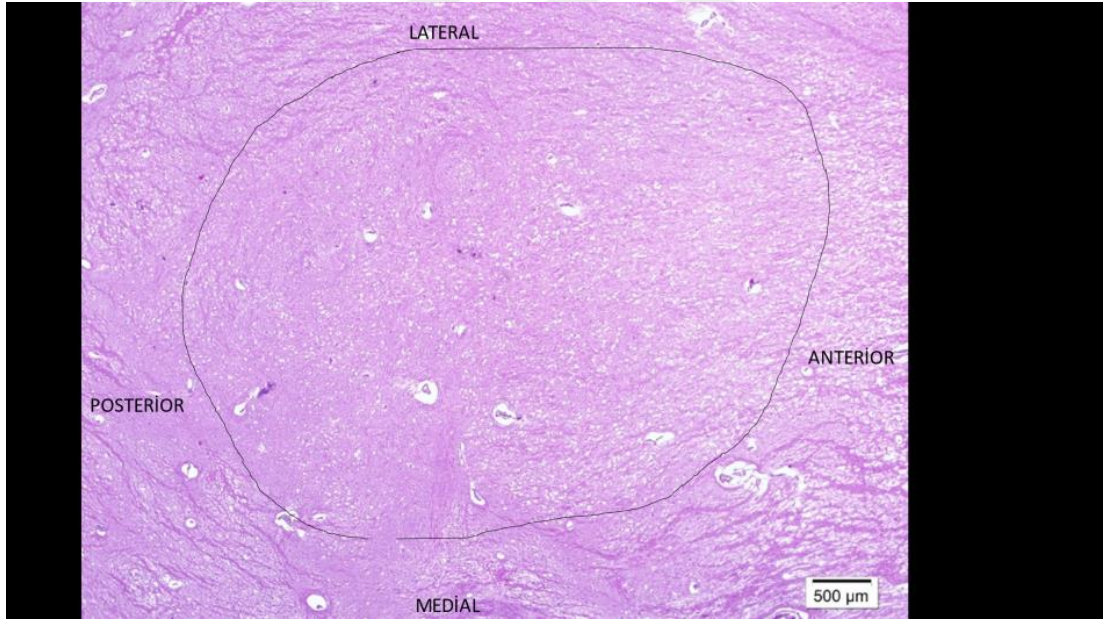
Elde edilen kesitler sentromedian çekirdeğin teyit edilmesi amacı ile değerlendirildi ve çalışma sırasında elde edilen ve teyit edilmek istenen SMÇ materyalleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi.



Resim 4.69: En solda talamus superiorundan 18 mm altı histolojik kesit. En sağda histoloji kesit ve makroskopik kesit eşleştirildi. Kesitler orta resim “*The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply*” kesiti ile karşılaştırıldı (38).



Resim 4.70: Histolojik kesit SMÇ 500 mikron büyütme



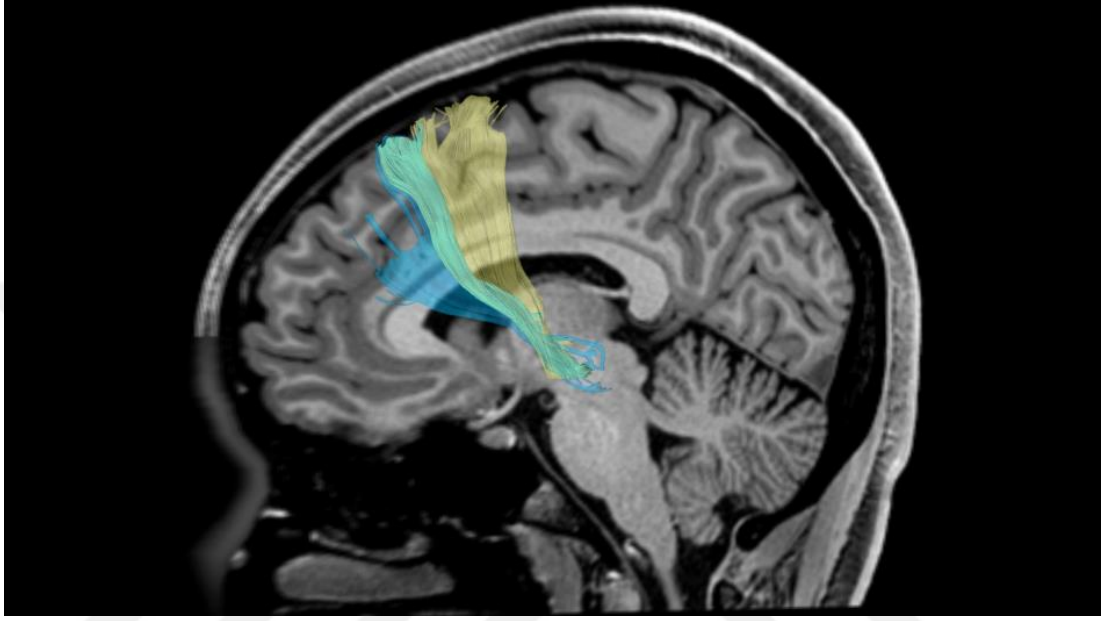
Resim 4.71: Histolojik kesit SMÇ 500 mikron büyütme

4.6 SMÇ TRAKTOGRAFİK İNCELEMESİ

Yeditepe Üniversitesi Nöroşirürji Laboratuvarında Human Connectome veri setinden elde edilen yüksek çözünürlüklü 7T MRG verisi (<https://www.humanconnectome.org/>) ve DSI Studio yazılımı kullanılarak

elde edilmiş (<https://dsi-studio.labsolver.org/>) olan traktografik analizler diseksiyon anatomisi ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

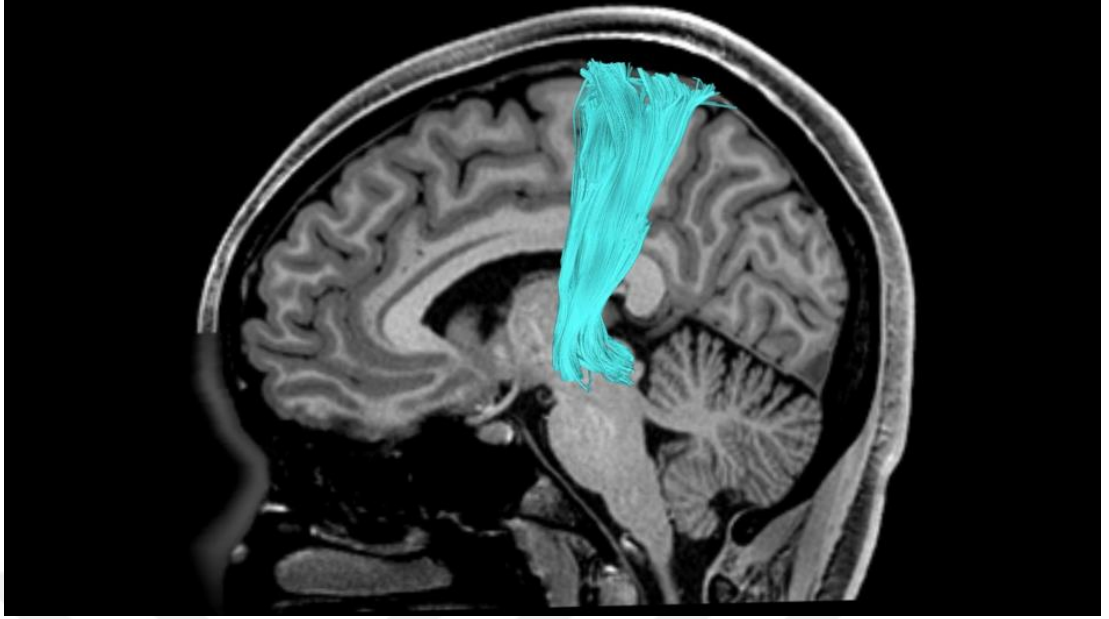
SMç presantral motor korteksten, premotor alandan ve somatosensorial alanda belirgin iki taraflı girdiler alır ve motor kortekse, premotor kortekse ipsilateral az yoğunlukta efferentleri mevcuttur (30).



Resim 4.72: SMç ve premotor alan ilişkisi gösterildi

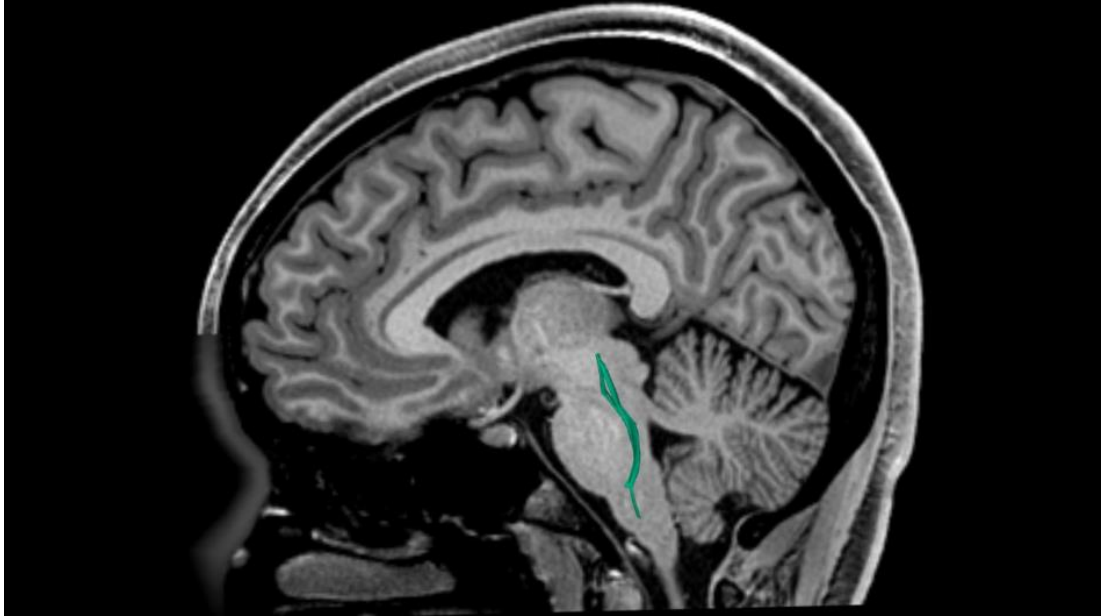


Resim 4.73: SMç ve motor alan ilişkisi gösterildi



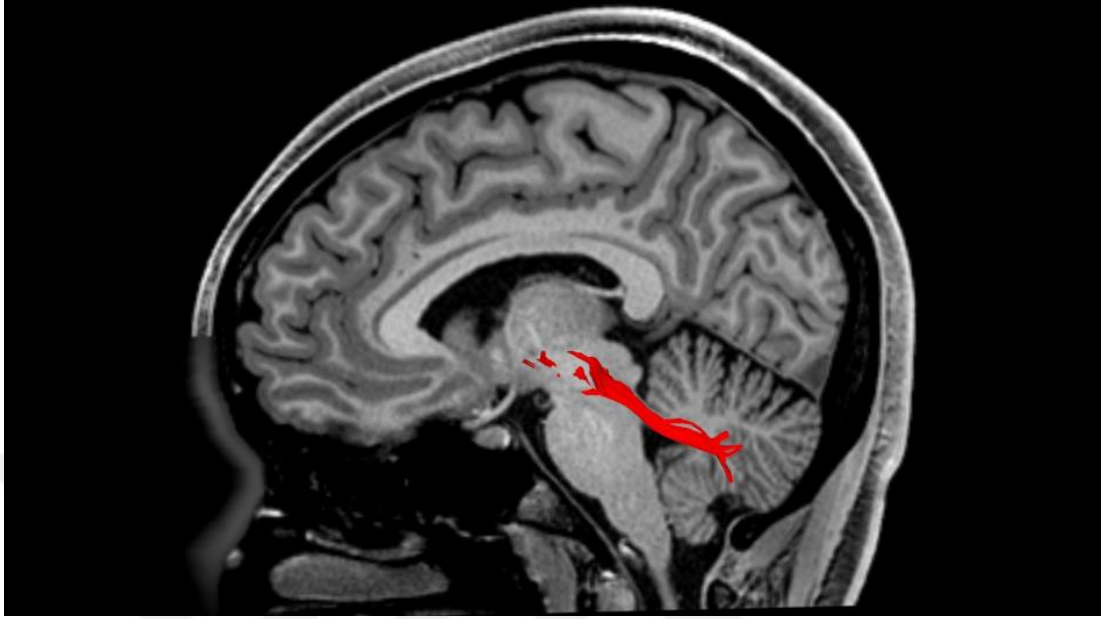
Resim 4.74: SMç ve somatosensorial alan ilişkisi gösterildi

Sentromedian çekirdeğe retiküler formasyondan özellikle beyin sapı kolinerjik, glutamerjik, serotenerjik, nöradrenerjik çekirdeklerden afferentler ulaşır. Aynı zamanda pedinkulopontin çekirdekten ve laterodorsal çekirdek gelen önemli asendan girdileri mevcuttur (30).



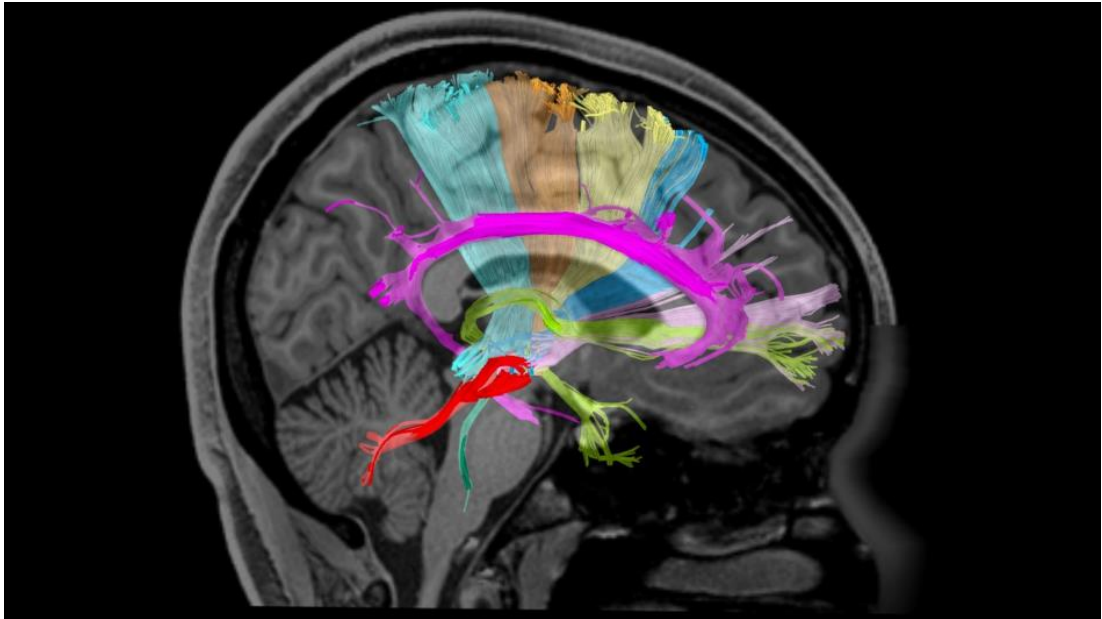
Resim 4.75: Sentromedian çekirdeğin beyin sapı ve retiküler aktive edici sistem ile ilişkisi gösterildi

Sentromedian çekirdeğe derin serebellar çekirdeklerden gelen önemli girdiler olduğu da gösterilmiştir(30).



Resim 4.76: Sentromedian çekirdeğin serebellum ve superior serebellar pedinkül ile ilişkisi gösterildi

Bunların dışında bazı çalışmalarda singulat korteks ile ve insular korteks ile de bağlantıları olduğu gösterilmiştir (7).



Resim 4.77: Sentromedian çekirdeğin tüm traktografik yolları gösterildi

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sentromedian çekirdek internal medüller lamina içerisinde bulunan bir talamik çekirdektir. 1865 yılında Jules Bernard Luys tarafından tarif edilmiştir. Edward G. Jones'un "Bazal ganglionlar aracılığı ile serebral kortekse bağlanan büyük bağlantı döngüsünün unutulmuş komponenti" tanımından sonra tekrar popülerlik kazanmış ve üzerinde birçok deneysel çalışma yapılmıştır (1).

Talamusun tam ortasında yerleşmiş olan SMÇ yaklaşık olarak 1 cm çapında sferoid şekilli intralaminar çekirdekler arasında en büyük çekirdektir (7,8). Stereotaktik cerrahi ile hedef haline gelmiş olan SMÇ günümüzde kullanılan klasik MRG tetkikleri ile net olarak gösterilememektedir (7,9). Schaltenbrand atlası, Krauth/Morel atlası gibi atlaslar ve BigBrain Project gibi histolojik atlaslarda ve çeşitli çalışmalarda, klasik stereotaktik noktalar baz alınarak yeri tarif edilmiştir (40,41,42). Kullanılan günümüz verileri atlas bilgilerine ve histolojik verilere dayanmakta fakat sentromedian çekirdeğin komşu yapıları ile anatomik ilişkileri kolaylıkla anlaşılamamaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak Sentromedian çekirdeği göstermek ve çevre yapılar ile ilişkisini ortaya koyabilmek amacı ile bazı çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Li J. ve ark.'ları Sentromedian çekirdeği MRG tetkiklerinde gösterebilmek amacı ile "Quantitative Susceptibility Mapping" tekniğini kullanmışlar ve Sentromedian çekirdeğin diğer çekirdeklerle olan manyetik farkına dayanan bir yöntem tanımlamışlardır (9). Yapılan başka bir çalışmada ise Warren A. ve ark.'ları fonksiyonel MRG tekniklerini "magnetisation-prepared 2 rapid acquisition gradient-echoes (MP2RAGE)" sekansı ile birleştirerek Sentromedian çekirdeğin rahatlıkla görülebilmesini amaçlamışlardır (7). Yapılan tüm bu çalışmalar özellikle DBS cerrahileri için cerrahlara kolaylık sağlamak amacı

ile yapılmış olsa da üç boyutlu düşünceye hitap eden ve beyin cerrahlarının mikrocerrahi anatomik düşüncesine uygun yapıda bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada amaçlarımızdan birisi Sentromedian çekirdeğin mikrocerrahi anatomisini akmadde diseksiyon yöntemlerine dayandırarak özellikle beyin cerrahlarının üç boyutlu düşünce yapısını geliştirmek ve çevresindeki anatomik yapıları rahatlıkla tanımlarına yardımcı olarak Sentromedian çekirdeğe mikrocerrahi olarak ve stereotaktik olarak rahatça ulaşabilmelerini sağlamaktır. Bu amaçla hemisfere lateralden mediale, medialden laterale, süperiordan inferiora ve koronel bakışta posteriordan anteriora diseksiyonlar yapıldı. Tüm diseksiyonlar kademeli olarak üç boyutlu düşüncenin geliştirilebilmesi amacı ile üç boyutlu olarak fotoğraflanarak kayıt altına alındı.

SMç son yıllarda DBS cerrahilerinin popüler hedefi haline gelmiştir. Medikal tedaviye dirençli epilepsi, Lennox-Gestaut sendromu, Tourette's sendromu, obsesif kompulsif bozukluk, ihtimal dahilinde bazı ağrı sendromlarında kullanılmakta ve çalışmalar sürmektedir (2,4,5,33). Çeşitli çalışmalarda tedaviye dirençli epilepsi durumlarında SMç DBS tedavisinin %80 e kadar başarılı olabileceği gösterilmiştir (2,4,25,31). Bu çalışmada Sentromedian çekirdeğin hedef noktası olarak belirlenmesi dışında, akmadde diseksiyonu yöntemleri kullanılarak Sentromedian çekirdeğin bağlantılarını göstermek, var olan cerrahi sonuçlarının akmadde yolları ile ilişkilendirmek ve olası yeni tedavi modalitelerinin önünü açmayı planladık.

Litaratürde Sentromedian çekirdeğin yerinin tespiti amacı ile günümüz MRG tetkikleri dışında tetkiklerin denendiği, sentromedian çekirdeğin klinik kullanımının sonuçlarının bildirildiği, tek-akson izleme çalışmaları ile sentromedian çekirdeğin bağlantılarının açıklanmaya çalışıldığı çalışmalar mevcuttur.

Torres Diaz C. ve ark.'larının yaptıkları çalışmada medikal tedaviye dirençli hastalarda SMç DBS yapmışlar sonuçlar ile Sentromedian çekirdeğin bağlantılarını fonksiyonel MRG tetkikleri ve DTG çalışmaları ile ortaya koymaya çalışmışlardır. Sonuç olarak SMç ile en güçlü bağlantının çevresindeki talamik çekirdekler olduğunu, ardından beyin sapı ve serebellum, singulat korteks, presentral, postsentral giruslar, premotor alan ve insulaya uzanan bağlantıları olduğunu tasvir etmişlerdir (4). Biz de

çalışmamızda akmadde diseksiyonlarıyla ve traktografik çalışmalar ile benzer sonuçlar elde ettik.

Warren A. ve ark.'larının yapmış oldukları bir çalışmada özellikle dirençli epilepsi sendromlarında ve Lennox-Gastaut sendromu olan hastalarda SMç DBS noktası olarak kullanmayı hedeflemiş ve foksiyonel MRG tetkikleri ile bizim de benzer şekilde bulduğumuz bağlantılar göstermişlerdir (7). **(Tablo 4.1)**

Tablo 4.1: Sentromedian çekirdek Afferent ve Efferent yollar

AFFERENTLER	EFFERENTLER
PRESENTRAL MOTOR KORTEKS PREMOTOR KORTEKS SOMATOSENSORYAL KORTEKS	MOTOR KORTEKS PREMOTOR KORTEKS
GLOBUS PALLIDUS İTERNUS	DORSAL SUBTALAMİK ÇEKİRDEK LATERAL SUBTALAMİK ÇEKİRDEK POSTERİOR 3/4 SUBTALAMİK ÇEKİRDEK
PEDİNKÜLOPONTİN ÇEKİRDEK LATERODORSAL TEGMENTAL ÇEKİRDEK BEYİN SAPI KOLİNERJİK ÇEKİRDEKLER BEYİN SAPI GLUTAMERJİK ÇEKİRDEKLER BEYİN SAPI SEROTONERJİK ÇEKİRDEKLER RAS BEYİN SAPI NÖRADRENERJİK ÇEKİRDEKLER	DİĞER TALAMİK ÇEKİRDEKLER ÖZELLİKLE; VENTRAL TALAMİK GRUP ROSTRAL İNTRALAMİNAR GRUP RETİKÜLER TALAMİK ÇEKİRDEK
DERİN SEREBELLAR ÇEKİRDEKLER	SENSORİMOTOR STRİATUM KAUDAT ÇEKİRDEK + PUTAMEN
SİNGULAT KORTEKS İNSULAR KORTEKS	GLOBUS PALLIDUS İTERNUS GLOBUS PALLIDUS EKSTERNUS

5.1 SONUÇ

SMç DBS tedavi yaklaşımı belirli anatomik noktaların nöromodülasyonuna dayanmakta ve yüksek düzeyde anatomi bilgisi gerektirmektedir. Beyin cerrahi pratiğinde çok önemli olan anatomik bilgiye ulaşmak, yeni nesil MRG tetkikleri, DTG ve FT tetkikleri ile kolaylaşmaktadır. Tüm bu tetkikler mikrocerrahi anatomiye ve beynin akmadde anatomisini tanımakta halen yetersiz kalmaktadır. Akmadde diseksiyon çalışmaları kesitsel anatomi çalışmaları ve histolojik çalışmalar tüm bu tetkiklerin daha iyi anlaşılabilmesine olanak vermekte ve cerrahi planlamada kolaylık sağlamaktadır. SMç'nin mikrocerrahi ve stereotaktik anatomisini bilmek

DBS cerrahilerinin başarısını arttıracaktır. Aynı zamanda SMç'nin etkilediği sinir sistemi bölümlerini bilmek hem cerrahi tedavilerin sonuçlarını tahmin etmekte hem de yeni tedavi modaliteleri geliştirmekte geleceğe ışık tutacaktır.



KAYNAKLAR

1. Jones EG. The Thalamus. The Thalamus. Springer US; 1985. ISBN: 978-1-4615-1749-8
2. Cukiert A, Lehtimäki K. Deep brain stimulation targeting in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Apr 1;58:80–4.
3. Kim SH, Lim SC, Yang DW, Cho JH, Son BC, Kim J, et al. Thalamo–cortical network underlying deep brain stimulation of centromedian thalamic nuclei in intractable epilepsy: A multimodal imaging analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017 Oct 17;13:2607–19.
4. Torres Diaz C v., González-Escamilla G, Ciolac D, Navas García M, Pulido Rivas P, Sola RG, et al. Network Substrates of Centromedian Nucleus Deep Brain Stimulation in Generalized Pharmacoresistant Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2021 Jul 1;18(3):1665–77.
5. Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, et al. Tourette’s syndrome and deep brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):992–5.
6. Hollingworth M, Sims-Williams HP, Pickering AE, Barua N, Patel NK. 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. Vol. 7, *Brain Sciences*. MDPI AG; 2017.
7. Warren AEL, Dalic LJ, Thevathasan W, Roten A, Bulluss KJ, Archer J. Targeting the centromedian thalamic nucleus for deep brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2020 Apr 1;91(4):339–49.
8. Ilyas A, Pizarro D, Romeo AK, Riley KO, Pati S. The centromedian nucleus: Anatomy, physiology, and clinical implications. Vol. 63, *Journal of Clinical Neuroscience*. Churchill Livingstone; 2019. p. 1–7.

9. Li J, Li Y, Gutierrez L, Xu W, Wu Y, Liu C, et al. Imaging the Centromedian Thalamic Nucleus Using Quantitative Susceptibility Mapping. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2020 Jan 9;13.
10. Klingler J Erleichterung der makroskopischen Praeparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 36:247–256, 1935.
11. Agrawal A, Kapfhammer JP, Kress A, Wichers H, Deep A, Feindel W, et al. Josef Klingler's models of white matter tracts: Influences on neuroanatomy, neurosurgery, and neuroimaging. Vol. 69, *Neurosurgery*. 2011. p. 238–52.
12. Agrawal A, Kapfhammer JP, Kress A, Wichers H, Deep A, Feindel W, et al. Josef Klingler's models of white matter tracts: Influences on neuroanatomy, neurosurgery, and neuroimaging. Vol. 69, *Neurosurgery*. 2011. p. 238–52.
13. Koutsarnakis C, Liakos F, Kalyvas A v., Sakas DE, Stranjalis G. A Laboratory Manual for Stepwise Cerebral White Matter Fiber Dissection. *World Neurosurgery*. 2015 Aug 1;84(2):483–93.
14. Türe U, Yaşargil MG, Friedman AH, Al-Mefty O. Fiber dissection technique: Lateral aspect of the brain. *Neurosurgery*. 2000;47(2):417–27.
15. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in Vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage*. 2002;17(1):77–94.
16. Tournier JD, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. Vol. 65, *Magnetic Resonance in Medicine*. John Wiley and Sons Inc; 2011. p. 1532–56.
17. Alexander AL, Eun Lee J, Lazar M, Field AS. *Diffusion Tensor Imaging of the Brain*.
18. le Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. *Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications*. 2001.

19. Stoeter P, Dellani PR, Vucurevic G. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter. Vol. 18, Clinical Neuroradiology. 2008. p. 155–62.
20. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. Vol. 34, Journal of Molecular Neuroscience. 2008. p. 51–61.
21. Kocabıcak E, Ozturk S, Taşkın Ö. Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklarda Derin Beyin Stimölasyonu (DBS) El Kitabı. US Akademi; 2019. ISBN: 978-605-9358-66-8
22. Taner D. Fonksiyonel Nöranatomi. 10. Taner D, editor. Vol. DIENCEPHALON. ANKARA: Odtü Yayıncılık; ISBN: 9789757064053
23. Noback CR, SNL, RDA. The Human Nervous System. 6. Edition. United States of America: Humana Press Inc; 2005. ISBN: 1-59259-730-0
24. Luys JB. Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies. Paris; 1865.
25. Son BC, Shon YM, Choi JG, Kim J, Ha SW, Kim SH, et al. Clinical Outcome of Patients with Deep Brain Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus for Refractory Epilepsy and Location of the Active Contacts. Stereotactic and Functional Neurosurgery. 2016 Aug 1;94(3):187–97.
26. Sidibé M, Paré JF, Smith Y. Nigral and pallidal inputs to functionally segregated thalamostriatal neurons in the centromedian / parafascicular intralaminar nuclear complex in monkey. Journal of Comparative Neurology. 2002 Jun 3;447(3):286–99.
27. Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM. Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. Vol. 123, Brain. 2000.
28. DAVID McK RIOCH B. A NOTE ON THE CENTRE MEDIAN NUCLEUS OF LUYSS. Amsterdam;

29. Highley JR, Crow TJ, Esiri MM, Harrison PJ. Low Medial and Lateral Right Pulvinar Volumes in Schizophrenia: A Postmortem Study. *Am J Psychiatry*. 2003;1177–9.
30. Sadikot AF, Rymar V v. The primate centromedian-parafascicular complex: Anatomical organization with a note on neuromodulation. Vol. 78, *Brain Research Bulletin*. 2009. p. 122–30.
31. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP. Seizure outcome during bilateral, continuous, thalamic centromedian nuclei deep brain stimulation in patients with generalized epilepsy: a prospective, open-label study. *Seizure*. 2020 Oct 1;81:304–9.
32. Kataoka Y, Kalanithi PSA, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, et al. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with tourette syndrome. *Journal of Comparative Neurology*. 2010 Feb 1;518(3):277–91.
33. Testini P, Min HK, Bashir A, Lee KH. Deep brain stimulation for tourette's syndrome: The case for targeting the thalamic centromedian-parafascicular complex. Vol. 7, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
34. Tucker HR, Mahoney E, Chhetri A, Unger K, Mamone G, Kim G, et al. Deep brain stimulation of the ventroanterior and ventrolateral thalamus improves motor function in a rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2019 Jul 1;317:155–67.
35. Serra C, Türe H, Yaltirik CK, Harput MV, Türe U. Microneurosurgical removal of thalamic lesions: Surgical results and considerations from a large, single-surgeon consecutive series. *Journal of Neurosurgery*. 2021 Aug 1;135(2):458–68.
36. Serra C, Türe U, Kraysenbühl N, Şengül G, Yaşargil DCH, Yaşargil MG. Topographic Classification of the Thalamus Surfaces Related to Microneurosurgery: A White Matter Fiber Microdissection Study. *World Neurosurgery*. 2017 Jan 1;97:438–52.

37. Tacyildiz AE, Bilgin B, Gungor A, Ucer M, Karadag A, Tanrioer N. Dentate Nucleus: Connectivity-Based Anatomic Parcellation Based on Superior Cerebellar Peduncle Projections. *World Neurosurgery*. 2021 Aug 1;152:e408–28.
38. Duvernoy HM. *The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply*. Springer Vienna; 1999. 491 p.
39. Riboni L, Luna F, Nfifiez-Dur~n H. A fast staining method for CNS slices. Vol. 38, *Journal of Neuroscience Methods*. 1991.
40. Schaltenbrand G, WWHR. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. ISBN: 9783133937023
41. Krauth A, Blanc R, Poveda A, Jeanmonod D, Morel A, Székely G. A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: Generation from multiple histological data. *NeuroImage*. 2010 Feb 1;49(3):2053–62.
42. <https://bigbrainproject.org/#!>