

Parkinson Hastalığı'nın Cerrahi Tedavisi-Literatüre Bir Bakış

Surgery in Parkinson's Disease- Review Of The Literature

M. CENK AKBOSTANCI, SİLA USAR, ALİ SAVAŞ*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (MCA, SU)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı (AS)

Geliş Tarihi: 10.10.2001 ⇔ Kabul Tarihi: 30.10.2001

Özet: Parkinson hastalığının(PH) tedavisinde cerrahinin yeri giderek artmaktadır. Operasyonların yaygınlaşması, Nöroşirürji ve Nöroloji uzmanlarının kullanılan operasyonlar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları gereğini doğurmaktadır. 1991-Nisan 2001 yılları arasında yayınlanan, pallidotomi, talamotomi, talamik stimülasyon, pallidal stimülasyon, bilateral subtalamik stimülasyon, unilateral subtalamotomi, transplantasyon, mikroelektrod kayıtlama ve gama bıçağı yöntemlerinin etkinlikleri ile ilişkili makaleler değerlendirilerek yorumlanmıştır. Bu bilgiler ışığında talamotomi, asimetric, ilaca yanıt vermeyen, şiddetli tremoru olan PH'lı kişilerde güvenli ve etkilidir. Pallidotomi için ideal adaylar, tek tarafta baskın parkinsonizmi ve diskinezileri olan 70 yaşından küçük hastalardır. Pallidal stimülasyon, ileri dönem, diskinezi ve fluktuasyonların ön planda olduğu hastalarda etkin ve güvenli bir yöntemdir. Bilateral subtalamik stimülasyon, parkinsonizm, motor fluktuasyonlar ve ilaç diskinezilerinin sorun olduğu hastalarda etkilidir. Mikroelektrod kayıtlama, stereotaksik hedef lokalizasyonu için etkili ve güvenilirdir. Gama talamotomi ve pallidotomi, subtalamotomi ve transplantasyon araştırma aşamasında olan yöntemlerdir. Sıralanan yöntemlerden sadece pallidotominin etkinliği kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir.

Abstract: The significance of surgery is getting greater in the management of Parkinson's disease (PD). Widespread use of operations forces neurosurgeons and neurologists to increase their acquaintance in the field. The roles of thalamotomy, thalamic stimulation, pallidotomy, pallidal stimulation, bilateral subthalamic stimulation, subthalamotomy, transplantation, gamma knife, and microelectrode recording are evaluated by studying the papers published between 1991 and April 2001. Thalamotomy is safe and effective in patients with severe, asymmetrical, pharmacoresistant tremor. Patients younger than 70 years of age with asymmetrical parkinsonism and drug dyskinesias are ideal candidates for pallidotomy. Pallidal stimulation is reported to be efficacious in patients with advanced parkinsonism, motor fluctuations and dyskinesias. Bilateral subthalamic stimulation is effective in the treatment of advanced parkinsonism, fluctuations, and dyskinesias. Microelectrode recording can be effectively utilised for target localisation during stereotactic surgery. Gamma thalamotomy and pallidotomy, subthalamotomy and transplantations are methods that are still under investigation. Among procedures listed only pallidotomy was tested by controlled trials and was found to be effective.

Anahtar kelimeler: Cerrahi tedavi, Parkinson hastalığı

Key words: Parkinson's disease, surgery

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta rastlanan sporadik nörodejeneratif hastalıktır. Prevalansı 150/100.000

olan hastalık 65 yaşından büyük insanların % 1'inde görülür (68). Yaşlı popülasyonda sık olan kronik ilerleyici bir hastalık olduğundan oluşturduğu sosyal ve ekonomik yük çok fazladır. Hastaların bağımlılığını azaltacak her türlü yöntem hastalara

ve topluma büyük kazançlar sağlayacağından, PH'nın nedenini anlamaya ve tedavisine yönelik çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

Yürürlükte ya da araştırılmakta olan tedavi yöntemleri arasında cerrahi girişimler en fazla umut vaat edenlerdendir. Otuzlu yıllardan beri kullanılmakta olan cerrahi yöntemler altmışlı yıllarda en yoğun olarak kullanılmış, 1968'de hastalığın tedavisinde son derece etkili bir ilaç olan levodopanın ortaya çıkmasıyla PH tedavisinde cerrahiye daha az başvurulur olmuştur. Son 15-20 yıl içerisinde cerrahi, PH tedavisinde tekrar önemli bir yer almıştır. Bunun nedenlerini sıralandığı şekilde özetleyebiliriz: 1) Levodopa PH semptomlarını gidermede çok etkili olsa da uzun süre ve yüksek doz kullanımı sonucu oluşan yan etkiler sık ve en az PH'nın kendi bulguları kadar özürleyici olabilmektedir, 2) Gerek bazal çekirdeklerin fizyolojisi gerekse PH'nın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması yeni cerrahi yöntemlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır (subtalamik çekirdek cerrahisi, pallidotominin tekrar gündeme gelmesi, transplantasyon, vb.), 3) Cerrahi teknikteki gelişmeler ameliyatların çok daha az komplikasyonla ve çok daha etkili sonuçlarla yapılmasına olanak tanımıştır.

Bu yazıda PH'nın cerrahi tedavisinde kullanılan yöntemler hakkındaki bilgiler gözden geçirilmiştir.

METOD

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin oluşturduğu bir komite, 1999'da PH'nın cerrahi tedavisi için bir rehber hazırlamıştır (26). Söz konusu çalışmada 1991-1998 yılları için Medline, Embase ve Biosis indeksleri taranmıştır. Anahtar sözcükler olarak "parkinsonizm ya da PD ve pallidotomy, thalamotomy, thalamus surgery, globus pallidus surgery, subthalamic nucleus surgery; brain stimulation, electrostimulation, electrical stimulation, cell transplantation, cell transplant, tissue transplantation, tissue transplant" kullanılmıştır. Görevlendirilen komite talamotomi, talamik stimülasyon, pallidotomi, pallidal stimülasyon, bilateral subtalamik stimülasyon ve transplantasyonu değerlendiren alt komitelere ayrılmıştır. Taramada çıkan makaleler ikiye üye tarafından incelenmiş ve CONSORT kriterlerini karşılayan yazılar değerlendirilmeye alınmıştır. Ek olarak yazıların transplantasyon, pallidal stimülasyon ve subtalamik stimülasyon için en az iki olgu; diğer yöntemler için en az dört olgu içerme koşuluna dikkat edilmiştir.

Bu yazıda da benzer yöntem 1999-Nisan 2001 dönemi için uygulanmış, ayrıca yakın zamanda

gündeme gelen mikroelektrod kayıtlama, gama bıçağı ve fötal domuz mezensefalonu transplantasyonu ile ilgili bölümler eklenmiştir.

Yazıda makale ve hasta sayıları zaman zaman "a+b" şeklinde ifade edilmiştir. a altkomitece, b 1999-2001 yılları arasında tarafımızca elde edilen sayıları bildirmektedir.

Anlatılan yöntemle saptanıp değerlendirilen makalelerden çıkan sonuçlar akademinin hazırladığı standart yöntemle göre önerilere dönüştürülmüştür (Ek 1).

BULGULAR

Talamotomi

Talamusun ventralis intermedius (VİM) çekirdeğine yönelik girişimler PH cerrahi tedavisinde en sık uygulanmış operasyonlardır. Klasik olarak kontrlateralel tremoru iyileştirdiği bilinmektedir. Talamusta başka hedeflere yönelik operasyonların levodopa diskinezileri ve rijiditeyi de düzelttiği bildirilse de söz edilen kriterlere uygun metotlu çalışma olmadığından sadece VİM talamotomiler değerlendirilmiştir.

İncelenen toplam 18 (1991-1998 dönemi) + 5 (1999-2001 dönemi) (1,43,49,51,66) makalenin 4 + 3'ü (1,43,49) kriterleri karşılamaktaydı. Bu makalelerde toplam 97 + 97 hasta incelendi. İncelemede 17-105 aylık izlem sonunda hastaların %75-86'sında iyi derecede tremor kontrolü saptandı. İyi derecede kontrolden tremorun ya tam olarak ortadan kalkması ya da seyrek olarak ve özürüllüğe yol açmayacak şekilde devam ediyor olması kastedilmektedir.

Komplikasyonlar: Geçici (<3 ay) ve kalıcı (>3ay) olarak incelenmiştir. Hastaların % 10-36'sında saptanan geçici komplikasyonlar, sıklık sırasıyla kontrlateralel hemiparezi, konfüzyon, dizartri, kontrlateralel ataksi, afazi, kontrlateralel distoni ve hemisensoryel defisitlerdir. Kalıcı komplikasyonlar ise hastaların % 2-23'ünde gözlenmiş olup sıklık sırasıyla disfazi, dizartri, apraksi, abuli ve ölümdür (bir hasta).

Sonuç: Talamotomi asimetrik, ilaca yanıt vermeyen, şiddetli tremoru olan PH'lı kişilerde güvenli ve etkindir (sınıf III kanıtı dayalı tip C öneri). Diğer parkinsonizm bulgularına etkili değildir. Karşı tarafa da operasyon gerektiğinde, en iyi seçenek talamik stimülasyon gibi gözükmemektedir, ancak bu görüşü destekleyecek veri yoktur.

Talamik Stimülasyon

Değerlendirilen 16 + 4 (52, 54, 58, 66) çalışmada, diğer parkinsonizm bulguları ileri derecede olmayan ve ilaca dirençli şiddetli tremoru olan hastaların % 90'ında kontralateral tremoru iyi derecede (Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) ya da daha iyi tanınan adıyla UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)) tremor puanında üç ya da daha fazla düşme) düzelttiği bildirilmiştir.

Talamotomi ile talamik stimülasyonu karşılaştıran tek açık randomize çalışmada iki yöntemin etkinliği benzer bulunmuştur (66). Yan etki sıklığı stimülasyon grubunda daha az bulunurken, aynı grupta bir hasta ölmüştür (1/33, intraserebral hematoma). İki grubun farklı bulunduğu bir değişken de yaşam kalitesidir. Stimülasyon grubunun yaşam kalitesi daha yüksek saptanmıştır.

Zaman zaman kararsızlığa yol açan bir diğer konu da talamik stimülasyonun tek ya da çift taraflı uygulanmasıdır. Bilateral ve unilateral stimülatör uygulanmış hastaları karşılaştıran tek çalışma randomize ve kontrollüdür (54). Bu çalışmada bilateral stimülatör uygulanan hastaların tremor skorları daha düşük bulunsada iki grubun yaşam kaliteleri arasında fark saptanmamıştır.

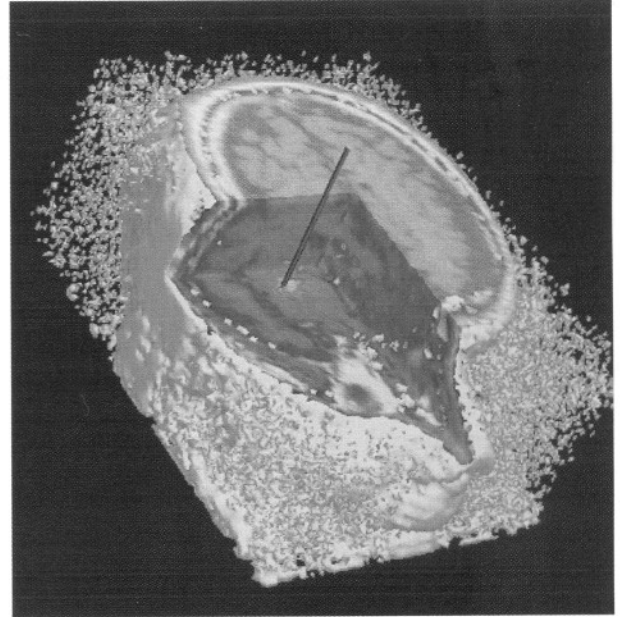
Komplikasyonlar: Talamik stimülasyon komplikasyonu olarak talamotomide saptanan komplikasyonlar daha seyrek olarak bildirilmiştir. Stimülatör açıldığında hissedilip saniyeler içinde ortadan kalkan ve sıklıkla dudak kenarında olan parestezi en sık saptanan komplikasyondur. Derin beyin stimülasyonunun yöntemine özgü sorunları ayrıca tartışılacaktır (54).

Sonuç: Parkinson hastalığı'na bağlı tremor için güvenli ve etkilidir (sınıf III kanıtı bağlı tip C öneri). Tremor sorunu bilateral olan hastalar için bilateral stimülasyon mantıklı bir yöntem gibi gözükmese de bu görüşü destekleyecek veri yoktur. Etkinliğin sürekliliği sık sorgulansa da sekiz yıla kadar etkinin sürdüğünün gösterildiği hastalar vardır.

Pallidotomi

Değerlendirilen 22 + 23 (4,9,10,11,12,13,16,17,19, 24,28,30,32,34,37,45,46,47, 55,61,62,64,69) çalışmada kontralateral ilaç diskinezilerinde %90, off dönemi (ilaçsız dönem) BPHDÖ skorlarında % 30 ve kontralateral off dönemi tremor skorlarında % 60 iyileşme bildirilmiştir. Yöntemin ilaçlı (on) dönem parkinsonizm skorlarına önemli etkisi saptanmamıştır. Ancak ilaç diskinezilerini iyileştirdiğinde levodopa

dozunu arttırmak olası olmakta ve böylece hasta preoperatif döneme göre on döneminde de daha iyi olmaktadır. Şekil 1'de globus pallidum internaya yönelik stereotaktik cerrahi planlanmasında "image-fusion" ve morfolojik haritalama yönteminin görünümü izlenmektedir.



Şekil 1: Globus pallidum internaya yönelik stereotaktik cerrahi planlanmasında "image-fusion" ve morfolojik haritalama yönteminin kullanımı. (Brain Lab, Target, München, Germany.) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.

Yöntemin etkinliğini test eden iki kontrollü çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri tek kör randomize (13), diğeri olgu kontrol (47) çalışmasıdır. Benzer durumdaki pallidotomi uygulanmış ve uygulanmamış hastalar ilaç dozları değiştirilmeden altı ay kadar izlenmiş ve parkinsonizmleri karşılaştırılmıştır. İki çalışmada incelenen toplam 47 hasta içinde pallidotomi uygulananlar motor muayene skorları açısından % 20, ilaç diskinezileri açısından % 50 daha iyi bulunmuşlardır.

Yöntem 70 yaşın altındaki kişilerde daha etkili gözükmekte ve en azından bir çalışmanın sonucuna göre etkinlik 10 yıl sürmektedir (28).

Zaman zaman hastaların bulgularının bilateral olması ya da bir tarafa uygulanan operasyondan çok iyi sonuç elde edilmiş olması, bizleri ikinci tarafa da pallidotomi olasılığını düşünmeye zorlamaktadır. Tek ve iki taraflı operasyonları karşılaştıran ve toplam 23 hastanın bir yıl izlendiği iki çalışmada, motor skorlar

bilateral pallidotomi grubunda daha iyi bulunmuş, ancak bilateral ve unilateral pallidotomi grupları arasında yaşam kalitesi açısından fark saptanmamıştır (17,32). Bunun nedeni bilateral operasyon uygulanan grupta dizatri ve demansın % 40'lara varan sıklıkta oluşmasıdır. Bu durumda operasyon için "tip D olumsuz öneri" kararı verilebilir.

Komplikasyonlar: Hastaların % 35'inde geçici, % 15'inde kalıcı komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar sıklık sırasıyla, görme alanı defektleri, kognitif bozukluklar ve perioral hipoestezidir. Sol palliduma uygulanan operasyonlardan sonra oldukça tutarlı olarak saptanan bir kognitif bozukluk sözel akıcılıkta azalmadır (61,63). Hastaların % 2'sinde intraserebral hematoma, % 0.5'inde ölüm bildirilmiştir.

Sonuç: Pallidotomi için ideal adaylar tek tarafta baskın parkinsonizmi ve diskinezileri olan 70 yaşından genç hastalardır (sınıf II kanıtı dayalı tip B öneri). Denge ve yürüme gibi aksiyel semptomlarda da hafif düzelme beklenebilir (24).

Pallidal Stimülasyon

Toplam 10 + 4 (18,41,63,70,71) çalışmada 64 (31 unilateral, 33 bilateral) + 82 (65 unilateral, 17 bilateral) hastanın sonuçları bildirilmiştir. Kontralateral off dönemi motor skorları ve on diskinezileri 3-42 aylık izlem sonunda preoperatif dönemden daha iyi bulunmuştur.

Bilateral destrüktif operasyonların sık ve özürleyici komplikasyonlarını çıkarmayan bir yöntem olduğundan bilateral uygulama sık akla gelmektedir. Bilateral ve unilateral stimülasyonun açık yöntemle karşılaştırıldığı iki çalışmada toplam 26 hasta incelenmiş ve beklendiği gibi motor skorlar bilateral stimülasyon hastalarında daha iyi bulunmuştur (18,41). Söz konusu çalışmaların dikkat çekici sonuçları, altı aylık izlem sonunda her iki yöntemin komplikasyon sıklığı açısından farksız bulunması, hatta kognitif işlevlerin ayrıntılı değerlendirildiği çalışmada, bilateral

stimülasyon hastalarının bellek ve anksiyete skorlarının unilateral stimülasyon hastalarından daha iyi bulunmuş olmasıdır (18).

İki multi-sistem atrofi (bir parkinsonizm-plus sendromdur) hastada yöntem başarısız bulunmuştur (67).

Komplikasyonlar: Pallidotomiyle benzer sıklık ve şiddettedir. Derin beyin stimülasyonunun yöntemle özgü sorunları ayrıca tartışılacaktır.

Sonuç: İncelenen çalışmaların tümü Hoehn-Yahr evre 3-4 (yani ileri dönem hastalar) ve diskinezi ve fluktuasyonların ön planda olduğu hastaları bildirmektedir. Bu grup hastada etkin ve güvenli bir yöntemdir (sınıf III kanıtı dayalı tip C öneri).

Bilateral Subtalamik Stimülasyon

Toplam 6 + 7 (5,21,44,48,50,59,73) çalışma incelenmiş ve bu çalışmalarda bildirilmiş olan 34 + 77 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bilateral subtalamik stimülasyon oldukça umut veren bir yöntemdir. Çalışmalarda incelenen tüm parkinsonizm parametrelerinde (tremor, rijidite, bradikinezi, vb) düzelme bildirilmektedir. Hastaların yaşam kalitelerinin incelendiği araştırmalarda ortalama % 50 düzelme saptanmıştır. Diğer cerrahi yöntemlerde saptanmayan bir olumlu özellik de operasyonun ilaçlı (on) dönemi de düzeltmesidir (%15 kadar). Beş hastanın üç yıl boyunca izlendiği bir çalışmada yöntemin etkisinin sürdüğü bildirilmiştir (42). Tablo I'de bilateral subtalamik stimülasyonun parkinsonizmin çeşitli ortaya çıkımlarını ne oranda düzelttiği gösterilmiştir.

Tablo I'den de anlaşılacağı gibi yöntem özellikle tremor ve off süresinin azaltılmasında son derece etkili gözükmektedir.

Komplikasyonlar: En sık saptanan komplikasyon kontralateral diskinezi ya da ballismustur. En

Tablo I: Bilateral Subtalamik Stimülasyonun Parkinson Hastalığı ile İlişkili Çeşitli Parametrelere Yaklaşık Etkisi. Pre ve postoperatif ilaçsız dönemlerin karşılaştırılması.

Parametre	Düzelme oranı	Parametre	Düzelme oranı
BPHDÖ skoru	%65	İlaç diskinezileri*	%85
BPHDÖ-MM skoru	%70	Levodopa doz azalma	%65
Bradikinezi	%60	Off süresinde azalma	%90
Tremor	%80	Aksiyel bulgular**	%40
Rijidite	%65		

İlaçlı (on) dönemlerin karşılaştırılması, **Yürüme, denge gibi. BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, BPHDÖ-MM: BPHDÖ motor muayene alt ölçeği.

korkulan komplikasyonlar intraserebral hematoma (bir hasta) (38) ve venöz sinüs trombozudur (bir hasta) (40). Sık rastlanan, ancak sıklıkla geçici olan ve özürleyici olmayan komplikasyonlar distoni, paresteziler, kilo alma, perioperatif deliryum ve kişilik değişiklikleridir. İncelenen makalelerde bir hasta postoperatif ikinci gün miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedilmiştir.

Sonuç: Motor fluktuasyonlar ve ilaç diskinezilerinin sorun olduğu hastalarda etkilidir (sınıf III kanıtı dayalı tip C öneri).

Bilateral Pallidal ve Bilateral Subtalamik Stimülasyonun Karşılaştırılması

Toplam 42 bilateral pallidal stimülasyonla 61 subtalamik stimülasyonun karşılaştırıldığı yedi çalışma vardır (6,8,31,35,38,39,72). Çalışmaların dördü pallidal stimülasyonu, ikisi subtalamik stimülasyonu daha üstün bulmuş, bir çalışmada ise iki yöntemin etkinliği benzer bulunmuştur. Bu çalışmalar arasında iki tanesi randomize çift kör yani güvenilir metodolojilidir ve sonuçları çarpıcıdır (8,38). İkisi de bilateral pallidal stimülasyonu daha etkili bulmuştur.

Unilateral Subtalamotomi

Sık hemiballismusa yol açacağı korkusuyla klasik olarak kaçınılan bir yöntemdir. Yazılar belki de stimülasyon operasyonunun pahalılığı nedeniyle gelişmekte olan ülkelerden gelmektedir. Konuyla ilişkili iki yazıda toplam 19 hastanın sonucu bildirilmiştir. Küba grubunun bildirdiği 11 hastanın tümü birinci yılın sonunda postoperatif dönemden daha iyi bulunmuş, bir hastada bölgede gelişen infarkta bağlı hemiballismus oluşmuştur (2). İstanbul Çapa Tıp Fakültesi'nin sekiz hastasının üçünde ortalama dokuz aylık izlem sonucu levodopa dozu azaltılmıştır (3). Bir hastada iki hafta içinde ortadan kaybolan hemiballismus gözlenmiştir. Araştırma aşamasında bir yöntemdir.

Mikroelektrod Kayıtlama

Merkezi sinir sistemindeki her çekirdeğin kendine özgü bir deşarj paterni vardır. Stereotaksik olarak ulaşılan bir bölgeden bir çekirdeğe özgü kayıtlar alınıyorsa, elektrodun ucunun kesinlikle o çekirdekte olduğuna emin olabiliriz. Bu nedenle yöntem stereotaksik hedef lokalizasyonu için son derece etkili ve güvenilir gözükmektedir. Şekil 2'de globus pallidum interna cerrahisi sırasında

Gpe

(Düşük frekanslı nöronal aktivite)

(02:42:29)

Sınır (Düzenli periodik aktivite)

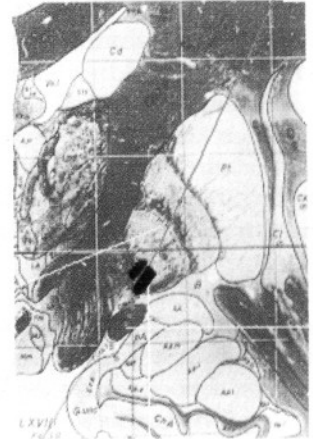
Gpi (Düzensiz yüksek frekanslı aktivite-200 Hz)

50µV/D
300ms/D

(02:47:52)

Optik trakt

(03:10:16)



Şekil 2: Globus pallidum interna cerrahisi sırasında mikroelektrod uygulaması Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.

mikroelektrod kayıtlama ile elde edilen optik traktus ve globus pallidum internaya ait deşarj patternleri izlenmektedir. Dezavantajları operasyon süresini çok uzatması (ek 2-8 saat) ve beyne giriş sayısını ve buna bağlı komplikasyon sıklığını arttırmasıdır. Parkinson hastalığının stereotaksik cerrahi yöntemle tedavisi hakkındaki hemen tüm yayınlarda kullanılmış olsa da yöntemin gereksiz olduğunu, diğer lokalizasyon yöntemlerini yeterli olduğunu düşünenlerin de sayısı az değildir(15). Yöntemi savunanlar hesaplanan koordinatlarla, mikroelektrod kayıtlamayla saptanan yer arasında ortalama 3 mm fark olduğunu bildirirlerken, yöntemi kullanmayanlar sonuçlarının kullananlar kadar etkili olduğunu bildirmektedirler (27,36). Mikroelektrod kayıtlama kullanılan ve kullanılmayan hastaların cerrahi sonuçlarını karşılaştıran bir çalışma olmadığından hangi görüşün haklı olduğuna karar vermek olası değildir.

Destruktif Cerrahiyle Derin Beyin Stimülasyonunun Karşılaştırılması

Her iki yöntemde de amaç hedeflenen çekirdeğin çalışmasının engellenmesidir.

Destruktif Cerrahinin Avantajları: Ellili yıllardan beri uygulanmakta olan, fonksiyonel nöroşirürjiye ilgi duyan beyin cerrahlarının son derece deneyimli olduğu bir yöntemdir. Yüksek maliyetli bir operasyon değildir, stereotaksik başlık ve radyofrekans jeneratörü olan merkezlerde ek bir masraf gerektirmeksizin uygulanabilir. Operasyon süresi kısadır, masada geçen zaman 30-60 dakika kadardır. Stimülatör takılmış hastaların aksine, emek yoğun bir izlem gerektirmez.

Destruktif Cerrahinin Dezavantajları: Oluşturulan lezyon geridönüşsüzdür, yani hatayı düzeltme şansı yoktur. Yüksek komplikasyon oranı nedeniyle herhangi bir çekirdeğe bilateral uygulanamamaktadır (demans ve ağır dizartri riski bilateral uygulamalardan sonra % 40 kadardır). Yüksek hemiballismus riski nedeniyle subtalamik çekirdeğe destrüktif cerrahi uygulanamamaktadır, oysa bu çekirdeğe yapılan uygulamaların parkinsonizmi düzeltmede en etkili cerrahi yöntem olduğu düşünülmektedir.

Derin Beyin Stimülasyonunun Avantajları: Oluşturduğu etkiler geri dönüşlüdür. Böylece olumsuz bir sonuç alındığında stimülatörün çıkarılmasıyla hasta eski durumuna döner. Bilateral operasyonlar mümkündür. Yan etkilere bilateral destrüktif cerrahideki kadar sık rastlanmaz, çünkü stimülatörün frekans, amplitüt ve puls genişliği gibi

parametrelerini değiştirerek klinik etkinliğin olduğu ancak yan etkilerin çıkmadığı bir ayar bulmak olası olmaktadır. Benzer şekilde subtalamik stimülasyonda puls jeneratörü, parkinsonizmin düzeleceği, ancak hemiballismusun oluşmayacağı şekilde ayarlanabilir.

Derin Beyin Stimülasyonunun Dezavantajları: Pahalıdır. Bir stimülatörün ücreti yaklaşık 15.000 dolardır. Operasyondan sonra bir önceki paragrafta belirtilen ayarlamaların yapılması için hastanın sık kontrole gelmesi gerekmektedir. Bu durum özellikle sık operasyon uygulayan kliniklerin iş yükünü arttırmaktadır. Ayrıca gövdede bir yabancı cismin bulunmasına (elektrodlar ve puls jeneratörü) bağlı komplikasyonlarla zaman zaman karşılaşmaktadır (38,40). İnfeksiyon, puls jeneratörünün ve elektrodların yer değiştirmesi bunların sık raslananlarından. Kullanılan stimülasyon parametrelerine bağlı 2-4 yıl içinde jeneratörün pili bitmekte ve bu durumda da cilt altına yerleştirilmiş olan cihazın değiştirilmesi gerekmektedir. Hastalar, nadiren stimülatörün cep telefonlarından ve güvenlik cihazlarından etkilenip, kendi kontrolleri dışında açılıp kapandığından yakınmaktadır.

Özellikle ekonomik kısıtlılığın sorun olduğu durumlarda, bir çekirdeğe destrüktif cerrahi, simetriğine derin beyin stimülasyonu uygun bir yaklaşım olmaktadır.

Gama Bıçağı

Gama ışınlarının beynin bir noktasına odaklanıp o bölgede radyasyon nekrozu oluşturma esasına dayanır. Noninvazif bir yöntemdir. Bu nedenle kanama diyatezi olan, ciddi sistemik sorunları olan hastalarda uygun bir tercih olabilir. Pahalıdır ve gerekli cihaz yaygın olarak bulunmamaktadır.

Gama talamotomi:Yedi yazıda 186 hastanın sonucu bildirilmiştir (56,60,74,75). Bir ila beş yıllık izlem sonunda hastaların %80'inde kontrateral tremorun iyi olduğu saptanmıştır. Toplam üç hastada kalıcı yan etkiler gözlenmiştir (hafif hemiparezi ve hemihipoestezi)

Gama pallidotomi:Toplam 64 hastanın değerlendirildiği dört yayın vardır (23,74,75,76). Gama pallidotomiyle (29 hasta) radyofrekans pallidotomiye (22 hasta) karşılaştıran bir çalışma etkinlik ve komplikasyonları farksız bulmuştur (75).

Sonuç:Araştırma aşamasında bir yöntemdir.

Transplantasyon

Bugünkü bilgilerimiz ışığında PH tedavisinde uygulanmakta olan tüm medikal ve cerrahi yöntemler semptomatiktir. Transplantasyon stratejileri hastalığa kalıcı bir çözüm bulma amacıyla geliştirilmektedir ve eksik olan mezensefalik dopaminerjik nöronların yerine konması prensibine dayanmaktadır. Günümüze dek bu yönteme dayalı üç çeşit ameliyat uygulanmıştır:

- Adrenal medülla transplantasyonu,
- İnsan fetal mezensefalon hücresi transplantasyonu,
- Domuz embriyosu ventral mezensefalon transplantasyonu.

Transplantasyon cerrahisiyle ilişkili çalışmalarını değerlendirmeyi, hele karşılaştırmayı zorlaştıran bir durum hemen her merkezin farklı yöntemler uygulamasıdır (açık cerrahi-stereotaksik cerrahi, bilateral-unilateral transplantasyon, çeşitli kombinasyonlarda farklı çekirdeklerin kullanılması-putamen, kaudat gibi, immünsüpresyon için kullanılan ilacın türü, dozu, süresi-immünsüpresyon uygulanmaması).

Adrenal medülla transplantasyonu: Yüksek mortalite nedeniyle artık uygulanmamaktadır (26). Eşzamanlı abdominal ve kranial cerrahi gerekir. Tüm yayınlanan çalışmalar açık metodolojilidir ve orta dereceli iyilik bildirilmiştir. Güvenli olmadığı için önerilmez (sınıf III kanuta dayalı tip D öneri).

İnsan fetal mezensefalon transplantasyonu: Parkinson hastalığı tedavisinde en sık uygulanan transplantasyon yöntemidir. En önemli sorunu aynı günde 8-10 haftalık 4-8 insan fötüsüne gerek duyulmasıdır. Bunun oluşturacağı lojistik ve etik sorunlar açıktır. İncelenen 19 + 6 (7,22,25,29,33,57) çalışmanın çoğunda değerlendirilen hasta sayısı onun altındadır. Ortalama bir yılın sonunda BPHDÖ skorlarında %20, diskinezilerde %35 düzelme bildirilmiştir. Ayrıca pozitron emisyon tomografisi (PET) ve otopsi çalışmalarında tranplantın uzun süre yaşadığı gözlenmiştir. *Komplikasyonlar:* İyi tolere edilen bir operasyon olup komplikasyonlar seyrek ve hafiftir. Akut konfüzyonel durum ve tranplant yerinde küçük hematomlar sık saptanan komplikasyonlardır. Bazı serilerde kalıcı diskineziler %30'lara varan oranlarda saptanmıştır (22). Bulaşıcı hastalıklar açısından annenin ciddiyle taranması gerekirse de fötüstan hastalık bulaşma riski her zaman vardır. Uzun süreli immünsüpresyon uygulayan gruplarda buna bağlı komplikasyonlar

gözlenmiştir. *Sonuç:* Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemlerin tümünün aksine bu konuda içimiz rahat güvenebileceğimiz (yani çift kör plasebo kontrollü) çalışma vardır (22). Bu çalışmada 20 hastaya sadece kraniotomi açılmış, 20 hastaya transplantasyon uygulanmış ve kör hastalar kör değerlendiriciler tarafından değerlendirilmiştir. Bir yılın sonunda hasta ve kontrol grubu BPHDÖ skorları farksız bulunmuştur. Yöntem araştırma aşamasındadır.

Domuz embriyosu ventral mezensefalon transplantasyonu: Henüz çok yeni bir yöntem olup, 22 hastanın açık olarak incelendiği iki çalışma vardır (20,65). Bir yıllık izlem sonunda BPHDÖ skorlarında ortalama %19 iyilik bildirilmiştir. Araştırma aşamasında bir yöntemdir.

TARTIŞMA

Parkinson hastalığının tedavisinde cerrahinin yeri giderek artmaktadır. Yirmi yıl öncesiyle karşılaştırıldığında, günümüzde PH'lı kişilere çok daha sıklıkla operasyon önerilmektedir. Operasyonların sıklaşması ve yaygınlaşması, hastalara en uygun seçenekleri sunabilmeleri açısından, Nöroloji ve Nöroşirürji uzmanlarının söz konusu operasyonlar hakkında daha fazla bilgi sahibi olma gereğini doğurmaktadır.

Bulgular bölümünde verilen bilgilerin bir bölümü Tablo II ve Tablo III'te özetlenmiştir.

Görüldüğü gibi PH cerrahi tedavisinde kullanılan yöntemlerin hemen hiçbiri güvenilir metodlu çalışmalarla test edilmiş değildir. Yıllardır bu işle uğraşmış, yüzlerce hastayı ameliyat etmiş uzmanların görüşleri ve olgu serilerinin sonuçlarının önemi yadsınmaz. Ancak yazı içinde söz edilen bir iki örnek bu yöntemin zaman zaman hatalı sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir. Örneğin hemen bütün uzmanlar subtalamik stimülasyonu pallidal cerrahiye üstün bulmaktayken, kontrollü çalışmalardan tam aksi bulgular elde edilmiştir (8,38). Yine insan fötüsü mezensefalonu transplantasyonu tüm olgu serilerinde etkin bir yöntem olarak bildirilmiş, ancak plasebo kontrollü çift kör çalışmada yöntemin sham operasyondan daha etkili bulunmadığı gösterilmiştir (22). Çalışmanın belki de en öğretici bulgusu sadece burr-hole açılan hastaların bir yıl sonraki BPHDÖ skorlarında %30 düzelme saptanmasıdır. Bu bulgu kontrol grubu olmayan serilerin sonuçlarının güvenilirliğinin ne kadar düşük olduğunu göstermesi açısından çarpıcıdır. Bu durumda, tabii

Tablo II: Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde sık uygulanan bazı cerrahi yöntemlerin etkinliklerinin değerlendirilmesi.

Yöntem	Etkinlik*				Etkinlik Kanıtı**	Yorum
	Bradikinezi	Rijidite	Tremor	İlaç Diskinezileri		
VİM*** Talamotomi	-	-	++++	-	C	Geniş deneyim birikimi
VİM Talamik Stimülasyon	-	-	++++	-	C	Bilateral uygulanabilir
Pallidotomi	++	++	++	++++	B	Son 10 yılda en sık uygulanan operasyon
Pallidal Stimülasyon	++	++	++	++++	C	Bilateral uygulanabilir
Bilateral Subtalamik Stimülasyon	+++	+++	++++	+++****	C	Kontrollü çalışmalarda bilateral pallidal stimülyasyondan farksız!
Fötüs Mezensefalon Transplantasyonu	-	-	-	-	E	65 yaşın altındaki olgularda etkil olabilir. Diskinezileri artırabilir.

*:-etkisiz

+:hafif etkili, %10-20 düzelme

++:orta derecede etkili, %30-60 düzelme

+++ :iyi derecede etkili, %70-80 düzelme

++++:çok etkili, sıklıkla tam düzelme

**A: Randomize kontrollü klinik çalışmalar etkinliğini gösteriyor.

B: Prospektif açık ya da olgu kontrol çalışmaları etkinliğini gösteriyor.

C: Uzman görüşleri, nonrandomize kontrollü çalışmalar, bir ya da daha fazla hastanın sunulduğu seriler etkinliği gösteriyor.

D: Prospektif açık çalışmalar ya da olgu kontrol çalışmaları ve uzman görüşleri, nonrandomize kontrollü çalışmalar veya bir ya da daha fazla hastanın sunulduğu seriler etkisiz olduğunu gösteriyor.

E: Randomize kontrollü klinik çalışmalar ya da prospektif açık ve olgu kontrol çalışmaları etkisizliğini gösteriyor.

***VİM: Ventralis intermedius.

****Levodopa dozu azaltıldığından.

Tablo III: PH tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemlerin başarı ve komplikasyon oranlarının karşılaştırılması.

Yöntem	İncelenen çalışma sayısı	Hasta sayısı	Başarı oranı	Geçici komplikasyon oranı	Kalıcı komplikasyon oranı
Talamotomi	23	194	Tremor kontrolünde:%75-86	%10-30	%2-23
Talamik stimülasyon	20	122	Tremor kontrolünde:%90	%10-30	%2-23 (1 ex, serebral hematom)
Pallidotomi	45	1000 ↑	İlaç diskinezilerinde:%90 BPHDÖ skorlarında:%30 Tremor skorlarında:%60	%35	15
Pallidal stimülasyon	14	146	Pallidotomiye benzer		
Bilateral subtalamik stimülasyon	13	111	Yaşam kalitesinde:%50 Parkinsonizm Parametrelerinde %70 düzelme	%15-20	1 serebral hematom 1 venöz sinüs trombozu
Unilateral subtalamotomi	2	19	%100*	1 hemiballismus	1 hemiballismus
Gama talamotomi	7	186	Tremor kontrolünde: %80	%20	%2
Gama pallidotomi	4	64	Pallidotomiye benzer	%20	%5
İnsan fötal mezensefalon transplantasyonu	25	8	BPHDÖ skorlarında:%20 İlaç diskinezilerinde:%35 Plasebodan farksız	Seyrek	Bulaşıcı hastalık?
Domuz embriyosu ventral mezensefalon transplantasyonu	2	22	BPHDÖ skorlarında:%19	?	?

* 11 hastalık bir olgu dizisinin sonucu.

ki takılacak tavır ameliyatlardan vazgeçmek değil, ameliyatların etkinliğini güvenilir olarak gösterecek çalışmalar düzenlemek ya da hastalarımızı yürümekte olan bu tip çalışmalara dahil etmektir.

Bu makale 4. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Sempozyumu, Kemer, 2001'de yapılan aynı adlı konuşma temel alınarak hazırlanmıştır.

Yazışma Adresi: Doç Dr M Cenk Akhostancı
İbni Sina Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, 6. Kat,
06100 Samanpazarı, Ankara.
Tel : 0312 310 8631
Faks: 0312 310 6371
E-mail: akhostan@medicine.ankara.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Aguiar PM, Ferraz HB, Ferraz FP, Saba RA, Hisatugo MK, Andrade LA: Motor performance after posteroventral pallidotomy and VIM-thalamotomy in Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Arq Neuropsiquiatr* 58:830-835,2000
2. Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, Teijeiro J, Torres A, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, Ochoa L, Hetherington H, Juncos J, DeLong MR, Obeso JA: Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 16: 72-78, 2001
3. Barlas O, Hanağası HA, İmer M, Şahin HA, Sencer S, Emre M: Do unilateral ablative lesions of the subthalamic nucleus in parkinsonian patients lead to hemiballism? *Mov Disord* 16: 306-310, 2001
4. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, McDonald WM, Cole SA, DeLong MR: Treatment of advanced Parkinson's disease by unilateral posterior Gpi pallidotomy: 4-year results of a pilot study. *Mov Disord* 15: 230-237, 2000
5. Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P: Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 92: 615-625, 2000
6. Brown RG, Dowsey PL, Brown P, Jahanshah, M, Pollak P, Benabid AL, Rodriguez-Oroz MC, Obeso J, Rothwell JC: Impact of deep brain stimulation on upper limb akinesia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 45: 473-488, 1999
7. Brundin P, Pogarell O, Hagell P, Piccini P, Widner H, Schrag A, Kupsch A, Crabb L, Odin P, Gustavii B, Bjorklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Oertel WH, Quinn NP, Rehnrona S, Lindvall O: Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazardoids in Parkinson's disease. *Brain* 123: 1380-1390, 2000
8. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammestad JP: Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 45:1375-1384, 1999
9. Counihan TJ, Shinobu LA, Eskandar EN, Cosgrove GR, Penney Jr JB Jr: Outcomes following staged bilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 56: 799-802, 2001
10. Dalvi A, Winfield L, Yu Q, Cote L, Goodman RR, Pullman SL: Stereotactic posteroventral pallidotomy: clinical methods and results at 1-year follow up. *Mov Disord* 14: 256-261, 1999
11. D'Antonio LL, Zimmerman GJ, Iacono RP: Changes in health related quality of life in patients with Parkinson's disease with and without posteroventral pallidotomy. *Acta Neurochir (Wien)* 142: 759-768, 2000
12. de Bie RM, Schuurman PR, de Haan PS, Bosch DA, Speelman JD: Unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease: a retrospective study of 26 patients. *Mov Disord* 14: 951-957, 1999
13. de Bie RM, de Haan RJ, Nijssen PC, Rutgers AW, Beute GN, Bosch DA, Haaxma Schmand B, Schuurman PR, Staal MJ, Speelman JD: Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 354: 1665-1669, 1999
14. Duma CM, Jacques DB, Kopyov OV, Mark RJ, Copcutt B, Farokhi HK: Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor; a five year experience. *J Neurosurg* 88: 1044-1049, 1998
15. Eskandar E, Shinobu LA, Penney JB Jr, Cosgrove GR: Non-microelectrode guided stereotactic pallidotomy for Parkinson's disease: surgical technique and results *Stereotact Funct Neurosurg* 72: 245, 1999
16. Eskandar EN, Shinobu LA, Penney JB Jr, Cosgrove GR, Counihan TJ: Stereotactic pallidotomy performed without using microelectrode guidance in patients with Parkinson's disease: surgical technique and 2-year results. *J Neurosurg* 92: 375-383, 2000
17. Favre J, Burchiel KJ, Taha JM, Hammerstad J: Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson's disease: patient assessment. *Neurosurgery* 46: 344-355, 2000
18. Fields JA, Troster AI, Wilkinson SB, Pahwa R, Koller WC: Cognitive outcome following staged bilateral pallidal stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 101:182-188, 1999
19. Fine J, Duff J, Chen R, Chir B, Hutchison W, Lozano AM, Lang AE: Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 342: 1708-1714, 2000
20. Fink JS, Schumacher JM, Ellias SL, Palmer EP, Saint-Hilaire M, Shannon K, Penn R, Starr P, VanHorne C, Kott HS, Dempsey PK, Fischman AJ, Raineri R, Manhart C, Dinsmore J, Isacson O: Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant* 9: 273-278, 2000
21. Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, Xie J, Krack P, Koudsie A, Benabid AL: Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 55: 1921-1923, 2000
22. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel

- W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 344: 710-719, 2001
23. Friedman JH, Epstein M, Sanes JN, Lieberman P, Cullen K, Lindquist C, Daamen M: Gamma knife pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 39: 535-538, 1996
 24. Gross RE, Lombardi WJ, Lang AE, Duff J, Hutchison WD, Saint-Cyr JA, Tasker RR, Lozano AM: Relationship of lesion location to clinical outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease. *Brain* 122: 405-416, 1999
 25. Hagell P, Crabb L, Pogarell O, Schrag A, Widner H, Brooks DJ, Oertel WH, Quinn NP, Lindvall O: Health-related quality of life following bilateral intrastriatal transplantation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 15: 224-229, 2000
 26. Hallett M, Litvan I, and the Task Force for Surgery on Parkinson's Disease: *Neurology* 53:1910-1921, 1999
 27. Hariz MI, Fodstad H: Do microelectrode techniques increase accuracy or decrease risks in pallidotomy and deep brain stimulation? A critical review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 72: 157-169, 1999
 28. Hariz MI, Bergenheim AT: A 10-year follow-up review of patients who underwent Leksell's posteroventral pallidotomy for Parkinson disease. *J Neurosurg* 94: 552-558, 2001
 29. Hauser RA, Freeman TB, Snow BJ, Nauert M, Gauger L, Kordower JH, Olanow CW: Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 56: 179-187, 1999
 30. Herrera EJ, Viano JC, Caceres M, Costello G, Suarez M, Suarez JC: Posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 142: 169-175, 2000
 31. Hristova A, Lyons K, Troster AI, Pahwa R, Wilkinson SB, Koller WC: Effect and time course of deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamus on motor features of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 234:208-211, 2000
 32. Intemann PM, Masterman D, Subramanian I, DeSalles A, Behnke E, Frysinger R, Bronstein JM: Staged bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson disease. *J Neurosurg* 94: 437-444, 2001
 33. Jacques DB, Kopyov OV, Eagle KS, Carter T, Lieberman A: Outcomes and complications of fetal tissue transplantation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 72: 219-224, 1999
 34. Jankovic J, Lai E, Ben-Arie L, Krauss JK, Grossman R: Levodopa-induced dyskinesias treated by pallidotomy. *J Neurol Sci* 167: 62-67, 1999
 35. Katayama Y, Kasai M, Oshima H, Yamamoto T, Mizutani T: Double blinded evaluation of the effects of pallidal and subthalamic nucleus-stimulation on daytime activity in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1:35-40, 2000
 36. Kirschman DL, Milligan B, Wilkinson S, Overman J, Wetzel L, Batnitzky S, Lyons K, Pahwah R, Koller WC, Gordon MA: Pallidotomy microelectrode targeting: neurophysiology-based target refinement. *Neurosurgery* 46: 613-624, 2000
 37. Kondziolka D, Bonaroti E, Baser S, Brandt F, Kim YS, Lunsford LD: Outcomes after stereotactically guided pallidotomy for advanced Parkinson's disease. *J Neurosurg* 90: 197-202, 1999
 38. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, Benabid AL: Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 121: 451-457, 1998
 39. Krause M, Fogel W, Heck A, Hacke W, Bonsanto M, Trenkwalder C, Tronnier V: Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 464-470, 2001
 40. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, Lang AE: Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 51: 850-855, 1998
 41. Kumar R, Lang AE, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AM, Limousin P, Pollak P, Benabid AL, Guridi J, Ramos E, van der Linden C, Vandewalle A, Caemaert J, Lannoo E, van den Abbeele D, Vingerhoets G, Wolters M, Obeso JA: Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology Suppl* 6; 55:34-39, 2000.
 42. 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: 1105-1111, 1998
 43. Linhares MN, Tasker RR: Microelectrode-guided thalamotomy for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 46:390-398, 2000
 44. Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Perozzo P, Valentini Lanotte M: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: clinical effectiveness and safety. *Neurology* 56: 552-554, 2001
 45. Mandybur G, King WM, Moore K: Stereotactic posteroventral pallidotomy improves balance control as assessed by computerized posturography. *Stereotact Funct Neurosurg* 72: 233-240 1999
 46. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Molinuevo JL, Nobbe FA, Rumia J, Tolosa E: Pallidotomy and quality of life in patients with Parkinson's disease: an early study. *Mov Disord* 15: 65-70, 2000
 47. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Betti O, Leiguarda R: Comparison of 1-year follow-up evaluations of patients with indication for pallidotomy who did not undergo surgery versus patients with Parkinson's disease who did undergo pallidotomy: a case control study. *Neurosurgery* 44: 461-468, 1999
 48. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E, Rumia J, Valls-Sole J, Roldan H, Ferrer E: Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol* 57: 983-988, 2000
 49. Moriyama E, Beck H, Miyamoto T: Long-term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39: 350-357, 1999
 50. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A: Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 53: 85-90, 1999
 51. Niranjan A, Jawahar A, Kondziolka D, Lunsford LD: A

- comparison of surgical approaches for the management of tremor: radiofrequency thalamotomy, gamma knife thalamotomy and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 72: 178-184, 1999
52. Obwegeser AA, Uitti RJ, Witte RJ, Lucas JA, Turk MF, Wharen RE Jr: Quantitative and qualitative outcome measures after thalamic deep brain stimulation to treat disabling tremors. *Neurosurgery* 48: 274-284, 2001
 53. Ohye C, Shibasaki T, Hirato M, Inoue H, Andou Y: Gamma thalamotomy for parkinsonian and other kinds of tremor. *Stereotact Funct Neurosurgery Suppl* 1; 66: 333-342, 1996
 54. Ondo W, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK: Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. *Arch Neurol* 58: 218-222, 2001
 55. Pal PK, Samii A, Kishore A, Schulzer M, Mak E, Yardley S, Turnbull IM, Calne DB: Long term outcome of unilateral pallidotomy: follow up of 15 patients for 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 337-344, 2000
 56. Pan L, Dai JZ, Wang BJ, Xu WM, Zhou LF, Chen XR: Stereotactic gamma thalamotomy for the treatment of parkinsonizm. *Stereotact Funct Neurosurgery Suppl* 1; 66: 329-331, 1996
 57. Piccini P, Lindvall O, Bjorklund A, Brundin P, Hagell P, Ceravolo R, Oertel Quinn N, Samuel M, Rehncrona S, Widner H, Brooks DJ: Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts. *Ann Neurol* 48: 689-695, 2000
 58. Pinter MM, Murg M, Alesch F, Freundl B, Hellscher RJ, Binder H: Does deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius affect postural control and locomotion in Parkinson's disease? *Mov Disord* 14: 958-963, 1999
 59. Pinter MM, Alesch F, Murg M, Seiwald M, Hellscher RJ, Binder H: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for control of extrapyramidal features in advanced idiopathic parkinson's disease: one year follow-up. *J Neural Transm* 106: 693-709, 1999
 60. Rand RW, Jacques DB, Melbye RW, Copcutt BG, Fisher MR, Levenick MN: Gamma knife thalamotomy and pallidotomy in patients with movement disorders: preliminary results. *Stereotact Funct Neurosurgery Suppl* 1; 61: 65-92, 1993
 61. Rettig GM, York MK, Lai EC, Jankovic J, Krauss JK, Grossman RG, Levin HS: Neuropsychological outcome after unilateral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 326-336, 2000
 62. Samii A, Turnbull IM, Kishore A, Schulzer M, Mak E, Yardley S, Calne DB: Reassessment of unilateral pallidotomy in Parkinson's disease. A 2-year follow-up study. *Brain* 122: 417-425, 1999
 63. Schmand B, de Bie RM, Koning-Haanstra M, de Smet JS, Speelman JD, van Zomeren AH: Unilateral pallidotomy in PD: a controlled study of cognitive and behavioral effects. The Netherlands Pallidotomy Study (NEPAS) group. *Neurology* 54: 1058-1064, 2000
 64. Schrag A, Samuel M, Caputo E, Scaravilli T, Troyer M, Marsden CD, Thomas DG, Lees AJ, Brooks DJ, Quinn NP: Unilateral pallidotomy for Parkinson's disease: results after more than 1 year. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 511-517, 1999
 65. Schumacher JM, Ellias SA, Palmer EP, Kott HS, Dinsmore J, Dempsey PK, Fischman AJ, Thomas C, Feldman RG, Kassissieh S, Raineri R, Manhart C, Penney D, Fink JS, Isacson O: Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology* 54: 1042-1050, 2000
 66. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 342: 461-468, 2000
 67. Siegfried J, Lippitz B: Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 35: 1126-1130, 1994
 68. Tanner CM, Hubble JP, Chan P: Epidemiology and Genetics of Parkinson's Disease. *Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice*, New York: Watts RL ve Koller WC. 1997, 137-152s.
 69. Van Horn G, Hassenbusch SJ, Zouridakis G, Mullani NA, Wilde MC, Papanicolaou AC: Pallidotomy: a comparison of responders and nonresponders. *Neurosurgery* 48:263-273, 2001
 70. Vingerhoets G, van der Linden C, Lannoo E, Vandewalle V, Caemaert J, Wolters M, Van den Abbeele D: Cognitive outcome after unilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 297-304, 1999
 71. Vingerhoets G, Lannoo E, van der Linden C, Caemaert J, Vandewalle V, van den Abbeele D, Wolters M: Changes in quality of life following unilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *J Psychosom Res* 46: 247-255, 1999
 72. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V: Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 56: 548-551, 2001
 73. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Uemura K: Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery* 45: 41-49, 1999
 74. Young RF: Functional neurosurgery with Leksell gamma knife. *Stereotact Funct Neurosurgery Suppl* 1-3; 66: 19-23, 1996
 75. Young RF, Vermeulen S, Posewitz A, Shumway-Cook A: Pallidotomy with the gamma knife: a positive experience. *Stereotact Funct Neurosurgery Suppl* 1; 70: 218-228, 1998
 76. Young RF, Shumway-Cook A, Vermeulen SS, Grimm P, Blasko J, Posewitz A, Burkhartr WA, Goiney RC: Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorder surgery. *J Neurosurg* 89: 183-193, 1998
 77. Young RF, Jacques S, Mark R, Kopyov O, Copcutt B, Posewitz A, Li F: Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long term results. *J Neurosurg Suppl* 3; 93: 128-135, 2000.

EK-1: Amerikan Nöroloji Akademisi'nin Standart Öneri Kılavuzu**KANIT SINIFLARI**

Sınıf I: Bir ya da daha fazla iyi planlanmış randomize kontrollü klinik çalışma sonucuna dayanan kanıt.

Sınıf II: Bir ya da daha fazla iyi planlanmış prospektif, olgu kontrol vb. klinik çalışma sonucuna dayanan kanıt.

Sınıf III: Uzman görüşü, randomize olmayan kontrollü ya da olgu serilerine dayanan kanıt.

ÖNERİLER

Güvenli: Özel bir durumda, özel bir kurumda, özel eğitim almış kişi tarafından uygulandığında oluşacak riski almaya değer.

Etkin: Gerek duyulan durumda istenen etkiyi yaratır.

Yerleşmiş: Özel hasta grubunda söz konusu endikasyon için kullanımı medikal komünite tarafından uygun kabul edilir.

Yararlı gözüküyor: Bu günün bilgileri ışığında özel hasta grubunda söz konusu endikasyon için uygun görünüyor. Daha fazla hasta sayısı ve daha uzun izleme değişebilir.

Araştırma Aşamasında: Uygunluk hakkında kara vermek için yeterli kanıt yok. Tekniğin özel hasta grubunda uygun endikasyonla sadece araştırmalarda kullanılmalıdır.

Kuşkulu: Bu günün bilgileri ışığında özel hasta grubunda söz konusu endikasyon için uygun görünmüyor. Daha fazla hasta sayısı ve daha uzun izleme değişebilir.

Kabul edilemez: Özel hasta popülasyonunda söz konusu endikasyon için medikal komünite tarafından uygunsuz kabul ediliyor.

ÖNERİ DEĞERLERİ

Tip A: Sınıf I ya da durum randomize klinik çalışmaların yapılmasına uygun değilse fazla miktarda sınıf II kanıta dayalı güçlü olumlu öneri.

Tip B: Sınıf II kanıta dayalı olumlu öneri.

Tip C: Sınıf III kanıta ve güçlü fikir birliğine dayalı olumlu öneri.

Tip D: Çelişkili tip II ya da fikir birliğine ve tip III kanıta dayalı olumsuz öneri.

Tip E: Sınıf I ya da sınıf II kanıta dayalı güçlü olumsuz öneri.

Parkinson Hastalığının MRI bulguları: T2 ağırlıklı kesitlerde substantia nigra'da, özellikle pars compacta'da belirgin incelmeye olur. T2W'de putamende hipointensite görülebilir.