



Hareket Bozuklukları Cerrahisinde Mikroelektrot Kayıt ve Stimülasyon

Microelectrode Recording and Stimulation in Movement Disorder Surgery

T. Ali ZIRH

Medikalpark Bahçelievler Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: T. Ali ZIRH / E-posta: tazirh@superonline.com

ÖZ

AMAÇ: Fonksiyonel nöroşirürji girişimleri sırasında mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniğinin uygulanması cerrahiye hedef teşkil eden anatomik yapıların lokalizasyonunda yarar sağlamaktadır. Bu yazıda, mikroelektrot kayıt ve stimülasyon yöntemi kullanılarak operasyon gerçekleştirmiş olduğumuz olgu serimizdeki uygulama tekniğimizin ve deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ: Medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen 872 hareket bozukluğu olgusunda ucu 2-4 mikron kalınlığında olan platinium-iridium mikroelektrotlar ile tek hücre düzeyinde mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniği ile gerçekleştirilen cerrahi girişim yöntem ve bulguları ile bu yöntemin avantaj ve riskleri paylaşılmaya çalışılmıştır.

BULGULAR: Mart 1997-Mart 2014 tarihleri arasında 94'ü Talamik; 464'ü Pallidal ve 654'ü Subtalamik bölge olmak üzere toplam 1.212 anatomik lokalizasyonda tek hücre düzeyinde 7.834 mikroelektrot kayıt ve stimülasyon trasesi deneyimi gerçekleştirilmiş; bu deneyimin kazandırdıkları ve olgulardan elde edilen bulgular tartışılmıştır.

SONUÇ: Gerçek mikroelektrotlar kullanılarak mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniği uygulanmasının intraoperatif klinik muayene ile birlikte cerrahiye hedef teşkil eden anatomik yapıların lokalizasyonunda yarar sağladığı; tek bir mikroelektrot kullanılarak birbirini takip eden tek tek kayıt traseleri yapılmasının fizyolojik haritalamaya daha fazla katkı sağlayacağı; deneyimli ellerde mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniğinin uygulanmasının cerrahi girişim sırasında kanama riskini arttırma ve cerrahi girişim süresini uzatma gibi olumsuz etki ve risklerinin en az düzeye inebileceği kanaati paylaşılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Mikroelektrot kayıt, Derin beyin stimülasyonu, Hareket bozuklukları cerrahisi, Parkinson hastalığı, Subtalamik nükleus

ABSTRACT

AIM: Intraoperative neuronal microrecordings and stimulation can help in localizing specific targets during stereotactic surgeries. This article details our technique and experience in performing microelectrode recording and stimulation guided thalamic ventral intermediate nucleus, globus pallidus internus and subthalamic nucleus lesioning and deep brain stimulation cases in the treatment of medically refractory movement disorders.

MATERIAL and METHODS: Microelectrode recording and stimulation by using platinum-iridium microelectrodes with 2-4 micron tips were utilised on 872 consecutive cases with medically refractory movement disorders, and findings and the advantages, as well as risks with microelectrode recording and stimulation technique were evaluated.

RESULTS: The clinical experience from 7.834 single microelectrode recording trajectories from 872 medically refractory movement disorder cases, which were gathered from 1.212 anatomical sites, consisting of 94 thalamic, 464 pallidal and 654 subthalamic areas was evaluated; the thoughts and findings were discussed.

CONCLUSION: The adoption of microelectrode recording and stimulation, as well as clinical testing during the surgery allows the precise identification of location and borders of functional targets and precise location of kinesthetic cells in these structures. In addition to its significant contribution to the results of the surgery, utilisation of microelectrode recording does not have an increased bleeding risk and extended length of surgery time in experienced hands.

KEYWORDS: Microelectrode recording, Deep brain stimulation, Movement disorders surgery, Parkinson's disease, Subthalamic nucleus

GİRİŞ

Mikroelektrot kayıt (MEK) ile ekstrasellüler hücresel aktivitenin laboratuvar ortamında ve insan beyni dışındaki beyinlerde incelenmesi çalışmaları 1950'li yılların sonunda başlamıştır (3,18,25,43). Stereotaktik cerrahi girişimlerde intraoperatif MEK uygulamaları ise 1960'lı yılların ortasından itibaren uy-

gulanılmaya başlanmıştır (6,7,11,12). Gerçek mikroelektrotlar platinium-iridium veya tungsten alaşımı ince teller olup; uç kısımları cam ile inceltilerek 2-4 mikron kalınlığa getirilen, böylelikle bu inceltilmiş ucu vasıtası ile tek bir nöronun elektriksel aktivitesinin incelenmesini mümkün kılan aparatlardır. Mikroelektrot kayıt ve Stimülasyon (MEK-S) yöntemi ile incelendiğinde güncel hedefler olan talamik ventral intermediate

nukleus (VimN); globus pallidus interna (Gpi) ve subtalamik nükleus (STN)'lardaki nöronların karakteristik deşarj paternleri mevcut olup; etraflarındaki anatomik oluşumlardan farklı özellikler taşırlar. Bu özellikler de bu anatomik oluşumların sınırlarının belirlenmesi ve doğru fizyolojik-anatomik hedef lokalizasyonunda çok yardımcı olur (16,17,19-22,27,29,41,42,44). Bu özelliklere ilave olarak; gerek Gpi, gerekse STN içerisindeki nöronların da vücudun belli bölgelerine uyum gösteren yerleşim özellikleri (somatotopik representasyonları) bulunur ki bu da bu anatomik oluşumlar içerisinde farklı fonksiyonel özellikleri olan alt bölgelerin yerlerinin belirlenmesini; opere edilen hastaya özgü daha yoğun semptomların bulunduğu vücut bölgelerinin bu anatomik oluşumlar içerisinde nerede yer aldığı odaklanarak belirlenmesini; dolayısı ile operasyonun başarısının artmasını sağlar (15,22,26,31,33,34,38,40).

YÖNTEM

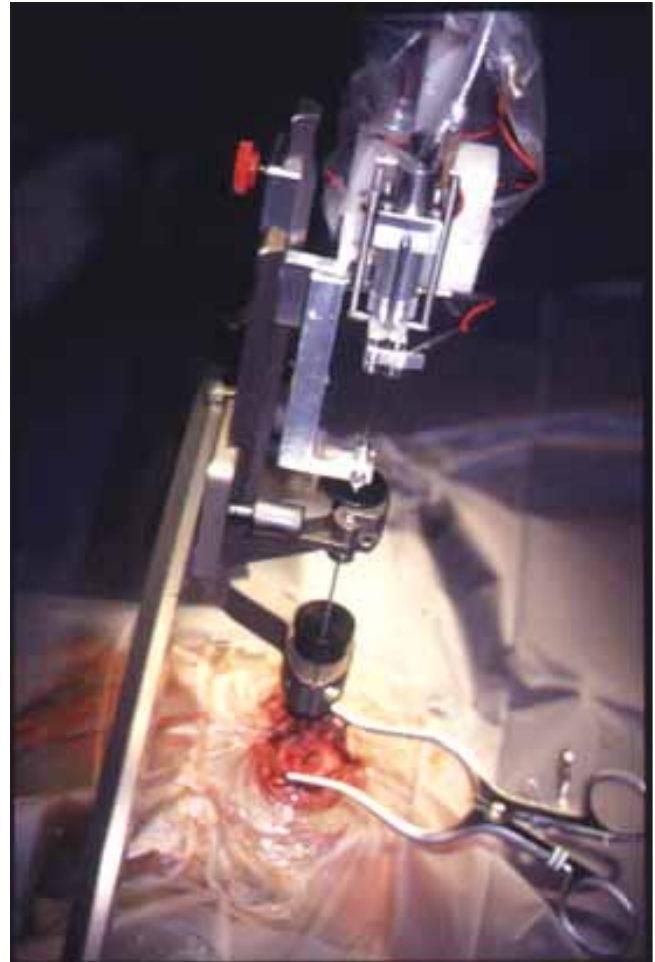
Tüm olgularda stereotaktik cerrahi girişimler lokal anestezi ile ve Leksell Model G stereotaktik frame kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Frame takılması ardından hastaların MRI tetkikleri yapıldıktan sonra takılmış olan frame referans alınarak hastaların anterior komissür / posterir komissür koordinatları hesaplanmış, bu koordinatlar kullanılarak özel bir bilgisayar programı yardımıyla Schaltenbrand ve Wahren stereotaktik atlasına göre insan stereotaktik atlasları büyültülüp küçültülerek ve hastanın koordinatları haritaya aktararak bilgisayardan o hastaya özgü stereotaktik beyin haritaları hazırlanmıştır. Hastanın stereotaktik haritası üzerinden cerrahi girişime hedef teşkil edecek anatomik hedefin koordinatları hesaplanmış ve hastalar ameliyathaneye alınmıştır.

Lokal anestezi altında her bir cerrahi taraf için bir adet burr-hole açılmış; opere edilen hastalarda tüm cerrahi girişimlerde MEK-S tekniği kullanılarak hastaların fizyolojik beyin haritaları çıkartılmış ve cerrahi hedef ona göre belirlenmiştir (Şekil 1). Bu yöntemde ekstrasellüler tek hücre düzeyinde MEK-S tekniği 2 µm uç kalınlığı olan poliamid kaplı platinium – iridium karışımı mikroelektrotların (FHR Company, MTBPBN[AZ1], impedans: $1:0 \pm 0,25 \text{ M}\Omega$ (100 hertz de ölçüm ile); 26 G paslanmaz çelik kanül içerisinde laptop bilgisayar aracılığı ile bu bilgisayara özel bir yazılım ve USB iletişim cihazı (TEKO Electronic USB interface device) ile bağlı elektronik-hidrolik mikrodrive (David Kopf Instruments Model 650 Micropositioner) yardımıyla ilerletilmesi ve hedefe uzaklığın bilgisayar ekranından izlenebilmesi ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 2). Mikroelektrotun beyin içerisinde ilerletilmesi ile alınan sinyallerin World Precision Instruments DAM 80-E preamplifikatör (Lowpass Filter 300 Hz; HighPass Filter 3KHz, Gain:100) ve Brownlee Precision Model 440 sinyal işleyici (Gain:50, LowPass Filter: 10 Khz, Highpass Filter 300Hz) aracılığı ile osiloskoptan izlenip audio cihazından (Grass AM8 Audio Monitor – Low Filter 300 Hz, High Filter 3KHz) dinlenir hale getirilmesi ile tek hücre düzeyinde beyinin fizyolojik haritalaması mümkün olmuştur. Aynı elektrot kullanılarak uyanık opere edilen hastaların beyinleri Grass S11 Stimulator yardımıyla (0,1 sn ara ile 0,2 m saniye süreli kare dalga bifazik) 40 µamper elektrik akımı verilerek uyarılmış ve hastaların

mikrostimülasyona verdikleri cevaplar incelenerek beyin içerisindeki hangi anatomik oluşumda bulunduğu anlaşılmıştır. Böylelikle beyin içerisinde 100µm'den daha az bir hata payı ile



Şekil 1: Operasyon sırasında hasta ve mikroelektrot kayıt ve stimülasyon düzeneği.



Şekil 2: Tek bir elektrotun stereotaktik sistem ve elektronik-hidrolik mikrodrive kullanılarak ilerletilmesi.

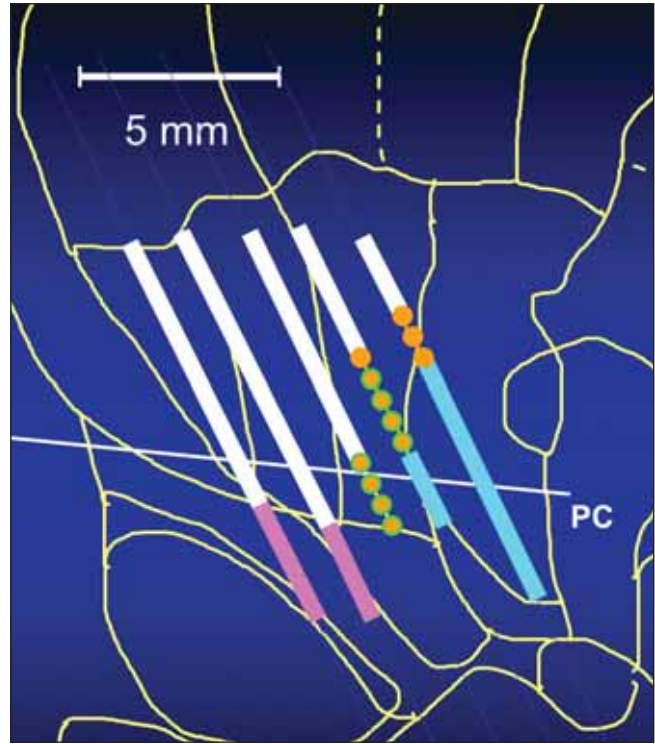
hem hastalıktan sorumlu hücrelerin yerleri; hem de etraftaki hayati oluşumların fizyolojik lokalizasyonları belirlenerek cerrahi hedefin doğru olarak saptanması sağlanmıştır.

Talamik Ventral Inermediate Nucleus (VimN)'un Fizyolojik Haritalaması

Olgularda Talamik haritalamada başlangıç noktası olarak talamusun sensory nucleusu olan Ventrally-Caudal nucleus (VcN) hedef olarak alınmıştır. Hastanın takılmış olan stereotaktik çerçeveye göre Schaltenbrand ve Wahren stereotaktik atlası esas alınarak o hastaya özgü ayarlanmış ve basılmış beyin haritası üzerinden teorik hedef (VcN) tespit edilerek ilk kayıt trasesi (İKT)'ne esas teşkil edecek stereotaktik koordinatlar hesaplanılmış ve cerrahi girişime başlanılmıştır. Fizyolojik haritalama teorik hedefin (VcN) 8.5mm üzerinden başlatılmış ve ilerlenilmiştir. VcN teorik hedefi ön-arka ekseninde posterior commissure (PC) un 3mm önü ve kranio-kaudalde PC hizası ve medio-lateralde III. ventrikül lateral kenarından 11.5 mm lateral olarak planlanmıştır. VcN haritalaması tremor hücrelerinin medio-lateraldeki ideal yerleşimi hakkında bilgi vermektedir. Talamusun sensory nucleusunda da vücudun bir somatotopik organizasyonu olup alt ekstremité daha lateralde; üst ekstremité daha medialde ve yüz ve dil daha medialde yer alır. Üst ekstremité tremor hücrelerinin VimN içerisinde medio-lateraldeki ideal yerleşimi VcN'da el ve ağız kenarı birleşim yeri hizasına karşılık gelmektedir. VcN içerisinde bu bölgenin bulunmasından sonra öne doğru ilerlenerek VimN içerisindeki tremora senkronize hücreler bulunmuş ve bu hücrelerin 40 µamper bifazik stimülüs verilmesi sırasındaki tremor azalması veya tamamen tremor durması tarzındaki cevapları kaydedilmiştir. Verilen stimülüsün yayılımı 80 µm'den daha az bir alan içerisinde kaldığından mikrostimülasyon ile tremorun tamamen durdurulduğu nokta bu bölgede tremorun durdurulması için ideal hedefe çok yakın bir noktanın tespit edilmesi açısından da anlam taşımaktadır. Fizyolojik haritalama ve VimN ve bu bölgedeki tremor hücreleri lokalize edildikten sonra elektrot kaudale doğru ilerlediğinde hücresel aktivitenin bittiği yer tespit edilerek VimN'un bittiği yer tespit edilmiştir. Bu bölgeden daha kaudale ilerlenildiğinde ve 40 µamper bifazik stimülüs elektrik akımı verildiğinde karşı vücut yarısında özellikle kol ve bacakta elektrik akımının parestezi tarzında duyulmasının başladığı ve bittiği bölgeler tespit edilerek medial lemniscus'un (ML) olduğu bölge lokalize edilmiştir (Şekil 3). VcN, VimN ve ML'un ve mikrostimülasyona cevap veren tremor hücrelerinin fizyolojik lokalizasyonları tespit edildikten sonra da bir yan etki oluşturmaksızın maksimum klinik yararlanımı sağlayacak cerrahiye hedef teşkil edecek noktanın hesaplanması ve bu bölgeye lezyon yapılması ya da Derin Beyin Stimülatörü (DBS) takılması işlemi gerçekleştirilmiştir.

GPI Fizyolojik Haritalaması

Hastanın takılmış olan stereotaktik çerçeveye göre Schaltenbrand ve Wahren stereotaktik atlası esas alınarak o hastaya özgü ayarlanmış ve basılmış beyin haritası üzerinden sagittal planda teorik hedefin (GPI'nın ventro-caudal bölgesi) "y" ve "z" koordinatları tespit edilmiştir. Teorik hedefin medio-lateral yerleşimi (x koordinatı) III. ventrikül lateral kenarından 18mm



Şekil 3: Mikroelektrot kayıt ve Stimülasyon tekniği kullanılarak talamik bölge fizyolojik haritalanması (tek bir sagittal plan): Beyaz alan: Hücresel aktivitenin kayıt edilemediği bölgeler; Açık mavi alan: Talamik Ventrally Caudal (Sensory) Nucleus; Mor alan: Medial lemniscus; Turuncu noktalar: Tremor ile senkronize deşarj paterni gösteren talamik hücreler; Etrafı yeşil turuncu noktalar: Bu hücrelerin kayıt edildikleri noktada mikrostimülasyon ile tremorun tamamen durdurulabildiği noktalar.

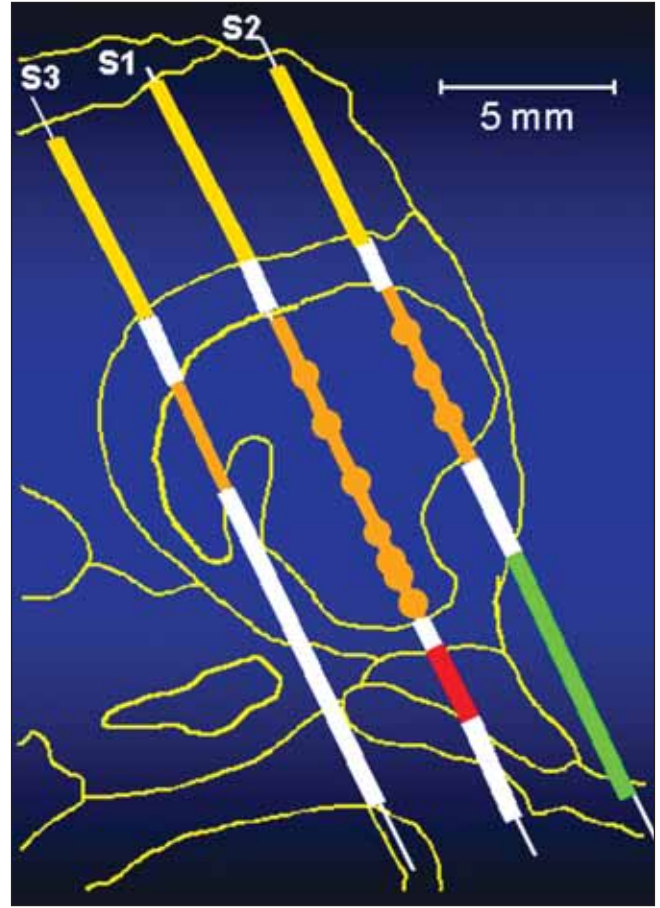
lateral olarak planlanmıştır ve İKT'ne esas teşkil edecek stereotaktik koordinatlar hesaplanılmıştır. Fizyolojik haritalama teorik hedefin (GPI dip kısmı) 8.5mm üzerinden başlatılmış ve ilerlenilmiştir. Hücresel aktivitenin bulunmadığı bölge geçildikten sonra mikroelektrot ilerletildiğinde hücresel aktivitenin varlığının başlaması ile Globus Pallidus Externa (GPe)'nin başladığı yer tespit edilmiş ve öncelikle GPe bölgesi geçilmiştir. Bu bölgedeki hücreler 10-30 Hz deşarj paterni özellikleri ile ve arabanın ön camına çarpan yağmur damlaları gibi olan ses özellikleri ile ayırt edilebilmişlerdir. Ardından GP içerisindeki laminanın geçildiği bölge sessiz bir alan olarak kaydedilmiş, ve sonrasında esas hedef olan Globus Pallidus Interna (GPI) içerisine girildiğinde daha yüksek amplitüdü, 60-80 Hz deşarj paternli GPI hücreleri "arı kovarı sesi" benzeri özellikleri ile ayırt edilebilmiştir. GPI hemen posteriorunda yer alan ve hücre bulunmadığı için "bitmiş veya yayını olmayan TV" sesi özelliği taşıyan kayıt verileri elde edilen internal kapsül (İK)'ün 40 µamper bifazik stimülüs verilerek stimülasyonu ile ağız kenarı veya dilde kontraksiyonlar gözlenilerek yeri tespit edilmiştir. Verilen stimülüsün yayılımı 80 µm'den daha az bir alan içerisinde kaldığından internal kapsülün başladığı yer aynı kesinlikle lokalize edilebilmiştir. GPI hemen ventralinde GPI hücrelerinin bittiği bölgeden 0.5-1.5mm sonra başlayan

optik sinir (OS) mikroelektrot OS içerisine girdiğinde hastanın gözüne yapılan fotik stimülüslerin gözüne ışık tutulması sırasında osiloskoptan ve audio cihazından kaydedilmesi ile tespit edilmiştir. Buna ilave olarak OS'in yeri, OS içerisine girildiğinde 40 µamper bifazik stimülüs verilerek hastanın ilgili görme alanı bölgesinde (stimülüs verilen hemisferin karşısındaki yarı görme alanında) hastanın küçük parlak ışık pırıltıları görmesi ile ve bu pırıltıların stimülüs sırasında ortaya çıkması; stimülüs sonlarında ortadan kalkması ile konfirme edilmiştir.

GPI içerisinde karşı vücut yarısındaki aktif veya pasif ekstremitelere hareketlerine yanıt veren ve arka plan aktivitesinden en az 3 kez büyük genliğe sahip hücreler kinestetik hücreler olarak tespit edilmiş; bu hücrelerin GPI içerisindeki somatotopik representasyonları (üst ekstremitelere hareketlerine cevap veren ve tremor ile senkronize olan hücrelerin daha posterolateralde; alt ekstremitelere hareketlerine cevap veren hücrelerin daha antero-medialde yer alması) bilindiğinden hastanın semptomlarının daha yoğun olduğu bölgelere karşılık gelen hücrelerin GPI içerisinde nerede lokalize oldukları tespit edilmiştir. Bunlara ilave olarak uyanık opere edilen hasta her bir trase sonunda mikroelektrot ilgili anatomik bölge içerisinde iken karşı vücut yarısında ne kadar ve hangi vücut bölgesinde iyileşme hissedebildiğini söyleyebilmiş; daha sonraki diğer traseler arasında hissetmiş olduğu iyilik derecelerini birbirleri ile kıyaslayabilmiş ve hangi trasede en fazla iyileşme hissettiğini söyleyebilmiştir. Her bir trase sonunda elektrot içeride iken yapılan nörolojik muayene bulguları ile de hem hastanın tarif ettiği iyileşme bulguları; hem de MEK-S kayıt sırasında elde edilen bulgular birbirleri ile kıyaslanabilmiştir. Bazı olgularda bir veya birkaç trase sonunda hastada karşı vücut yarısında diskinezilerin ortaya çıktığı gözlemlenmiş; bu gözlem de tek bir mikroelektrotun varlığı ile ortaya çıkarılan klinik iyileşme bulguları göz önüne alındığında hangi noktanın ideal lezyon ya da stimülasyon noktası olacağı konusunda karar verilmesinde ışık tutmuştur. Her bir olguda ve her bir haritalama bölgesinde sagittal planda 3'er mm aralıkla 3-4 trase yapılarak bu sagittal planda fizyolojik haritalama gerçekleştirilmiş ve GPI ve etrafındaki hayati oluşumların ön-arka ve ventro-kaudal planlarda fizyolojik lokalizasyonları tespit edilmiş; sonrasında da bu sagittal planın 2,5 mm laterali ve medialine 2 adet daha trase yapılarak kaydedilen hücre yoğunluklarına ve alınan klinik cevaplara ve hasta tanımlamalarına bakılarak medio-lateral bölgede ideal GPI lokalizasyonu tespit edilmiştir (Şekil 4). GPI, IC, OS ve GPI içerisindeki kinestetik hücrelerin fizyolojik lokalizasyonları tespit edildikten sonra da bir yan etki oluşturmaksızın maksimum klinik yararlanımı sağlayacak cerrahiye hedef teşkil edecek noktanın hesaplanması ve bu bölgeye lezyon yapılması ya da DBS takılması işlemi gerçekleştirilmiştir.

STN Fizyolojik Haritalaması

Hastanın takılmış olan stereotaktik çerçeveye göre Schaltenbrand ve Wahren stereotaktik atlası esas alınarak o hastaya özgü ayarlanmış ve basılmış beyin haritası üzerinden sagittal planda teorik hedefin (motor STN) "y" ve "z" koordinatları tespit edilmiştir. Teorik hedefin medio-lateral yerleşimi (x koordinatı) III. ventrikül orta hattından 12mm lateral olarak plan-

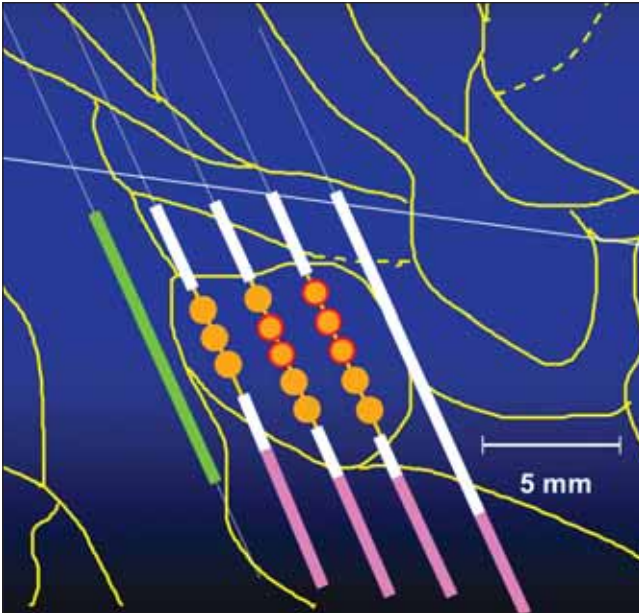


Şekil 4: Mikroelektrot kayıt ve Stimülasyon tekniği kullanılarak pallidal bölge fizyolojik haritalanması (tek bir sagittal plan): Sarı alan: Globus Pallidus Externa, Beyaz alanlar: Hücresel aktivitenin kayıt edilemediği bölgeler, Turuncu alan: Globus Pallidus Interna, Turuncu yuvarlak noktalar: Karşı vücut yarısındaki eklem hareketlerine cevap veren pallidal kinestetik hücreler, Yeşil alan: Kapsüla interna; Kırmızı alan: Optik sinir.

lanmış ve İKT'ne esas teşkil edecek stereotaktik koordinatlar hesaplanmıştır. Fizyolojik haritalama teorik hedefin 8.5mm üzerinden başlatılmış ve ilerlenilmiştir. STN dorsalinde yer alan ve hücre bulunmadığı için "bitmiş veya yayını olmayan TV" sesi özelliği taşıyan bölge geçildikten sonra STN içerisine girildiğinde bu bölge hücresel aktivitenin ortaya çıkması ile anlaşılmıştır. Motor STN içerisindeki hücreler teneke bir kutu üzerine düşen yağmur damlaları veya patlamakta olan mısır tanecikleri sesi şeklinde ortaya koydukları deşarj paternleri ile karakteristik olarak ayırt edilebilmişlerdir. Karşı vücut yarısındaki aktif veya pasif eklem hareketlerine cevap veren ve arka plan aktivitesinden en az 3 kez büyük genliğe sahip hücreler kinestetik hücreler olarak tespit edilmiştir. Kayıt yapılan trase boyunca STN içerisine girildiğinde dorsalde 5-20 Hz frekansı olan STN hücreleri ve bu hücrelerin karşı vücut yarısındaki eklem hareketlerine cevap veren kinestetik özellikleri kaydedilmiştir. STN derinliğinde bu hücrelerin deşarj paterni 14-40 Hz olarak ölçülmüştür. Motor STN'in ventral sınırı bu deşarjların bittiği alan ile tespit edilmiş; bu alandan 0.5-2mm sonra da

20-80 Hz hücrel deşarj paterni ile Substansiya Nigra (SN)'nın başlanması tespit edilmiştir. Posteriora doğru gidildiğinde dorsal STN komşuluğunda olan zona incerta ve lentiküler fasikulus (H2 zonu) bölgesi hücrel aktivitenin bitmesi ile tespit edilmiştir. Laterale doğru gidildiğinde bu bölgede yer alan ve hücre bulunmadığı için "bitmiş veya yayını olmayan TV" sesi özelliği taşıyan kayıt verileri elde edilen internal kapsül (İK)'ün 40 µmper bifazik stimülüs verilerek stimülasyonu ile ağız kenarı veya dilde kontraksiyonlar gözlenilerek yeri tespit edilmiştir. Verilen stimülüsün yayılımı 80 mikrondan daha az bir alan içerisinde kaldığından internal kapsülün başladığı yer aynı kesinlikle lokalize edilebilmiştir.

STN içerisinde karşı vücut yarısındaki aktif veya pasif ekstremiteler hareketlerine yanıt veren kinestetik hücreler tespit edilerek, bu hücrelerin STN içerisindeki somatotopik representasyonları (üst ekstremiteler hareketlerine cevap veren ve tremor ile senkronize olan hücrelerin daha posterolateralde; alt ekstremiteler hareketlerine cevap veren hücrelerin daha antero- medialde yer alması) paralelinde hastanın semptomlarının daha yoğun olduğu bölgelere karşılık gelen hücrelerin STN içerisinde nerede lokalize oldukları tespit edilmiştir. Bunlara ilave olarak uyanık opere edilen hasta her bir trase sonunda mikroelektrot ilgili anatomik bölge içerisinde iken karşı vücut yarısında ne kadar ve hangi vücut bölgesinde iyileşme hissedebildiğini söyleyebilmiş; daha sonraki diğer traseler arasında hissetmiş olduğu yıllık derecelerini birbirleri ile kıyaslayabilmiş ve hangi trasede



Şekil 5: Mikroelektrot kayıt ve Stimülasyon tekniği kullanılan subtalamik bölge fizyolojik haritalanması (tek bir sagittal plan): Beyaz alanlar: Hücrel aktivitenin kayıt edilemediği bölgeler, Yeşil alan: Kapsüla interna; Turuncu noktalar: Subtalamik nucleus içerisinde karakteristik deşarj paterni gösteren hücreler; Etrafı kırmızı turuncu noktalar: Karşı vücut yarısındaki eklem hareketlerine cevap veren subtalamik kinestetik hücreler, Mor alan: Substansiya Nigra.

en fazla iyileşme hissettiğini söyleyebilmiştir. Her bir trase sonunda elektrot içeride iken yapılan nörolojik muayene bulguları ile de hem hastanın tarif ettiği iyileşme bulguları; hem de MEK-S kayıt sırasında elde edilen bulgular birbirleri ile kıyaslanabilmiştir. Bazı olgularda bir veya birkaç trase sonunda hastada karşı vücut yarısında diskinezilerin ortaya çıktığı gözlenebilmiş; bu gözlem de tek bir mikroelektrotun varlığı ile ortaya çıkarılan klinik iyileşme bulguları göz önüne alındığında hangi noktanın ideal stimülasyon noktası olacağı konusunda karar verilmesinde ışık tutmuştur. Her bir olguda ve her bir haritalama bölgesinde sagittal planda 2.5'er mm aralıkla 3-4 trase yapılarak bu sagittal planda fizyolojik haritalama gerçekleştirilmiş ve STN ve etrafındaki hayati oluşumların ön-arka ve ventro-kaudal planlarda fizyolojik lokalizasyonları tespit edilmiş; sonrasında da bu sagittal planın 2 mm laterali ve medialine 2 adet daha trase yapılarak kaydedilen hücre yoğunluklarına ve alınan klinik cevaplara ve hasta tanımlamalarına bakılarak medio-lateral bölgede ideal motor STN lokalizasyonu tespit edilmiştir (Şekil 5). Motor STN, SN, IC ve STN içerisindeki kinestetik hücrelerin fizyolojik lokalizasyonları tespit edildikten sonra da bir yan etki oluşturmaksızın maksimum klinik yararlanımı sağlayacak cerrahiye hedef teşkil edecek noktanın hesaplanması ve bu bölgeye DBS takılması işlemi gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Mart 1997 - Mart 2014 tarihleri arasında medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen hareket bozukluğu tanısı ile toplam 872 olguda fonksiyonel nöroşürüji girişimi gerçekleştirilmiştir. Olguların 515'ine lezyon cerrahisi, 357'sine DBS girişimi uygulanmıştır. Lezyon cerrahisi uygulanan olgulardan 89'una muhtelif tremorlar nedeni ile talamotomi; 426'sına pallidal lezyon cerrahisi uygulanmıştır. Pallidotomi yapılan olgulardan 14'ü distoni; 412'si medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen Parkinson Hastalığı olguları idi. DBS uygulanan 357 olgunun 343'ü medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen Parkinson hastalığı (PH) nedeni ile opere edilirken 14'ü de medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen distoni olgusu idi. 343 PH olgusundan 327 sine Bilateral STN stimülasyonu; birine bilateral GPi stimülasyonu; 10 una tek taraflı GPi stimülasyonu (daha önceden karşı tarafa lezyon cerrahisi uygulanmış hastalar); 5 ine medikal tedaviye dirençli tremor nedeni ile Ventral Intermediate Nucleus (VimN) stimülasyonu uygulandı. Distoni nedeni ile opere edilen 14 olgunun 12'sine bilateral GPi stimülasyonu; ikisinde tek taraflı GPi stimülasyonu (bir olgu spazmodik tortikolis; bir olgu daha önceden opere edilmiş lezyon cerrahisi uygulanmış hasta) uygulandı. Bu olguların toplamında bilateral cerrahide uygulanan her iki tarafı ayrı birer fizyolojik bölge olarak değerlendirmek kaydı ile 94'ü Talamik; 464'ü Pallidal ve 654'ü Subtalamik bölge olmak üzere toplam 1,212 anatomik lokalizasyona MEK yöntemi ile fizyolojik haritalama gerçekleştirilmiş oldu.

Bu girişimlerde toplam 7,834 mikroelektrot trasesi ile MEK-S gerçekleştirmiş olup uygulanan ortalama trase sayısı Talamik girişimler için $5 \pm 0,6$, Pallidal girişimler için $6 \pm 0,5$; ve subtalamik girişimler için $6 \pm 0,4$ olarak tespit edilmiştir.

Talamotomi uygulanan 89 olgunun tümünde karşı vücut yarısındaki tremor tamamen ortadan kalkmış, ancak 6 olguda (%6,7) postoperatif 3-5 ay içerisinde hastaların tremorunda rekürrens gözlenmiştir. Tremor nedeni ile VIM DBS takılan 5 olguda ortalama izlem süresi 112,5 ay olup olguların hepsinde tremor tamamen durdurulmuş ve aradan geçen zaman içerisinde herhangi bir rekürrens gözlenmemiştir.

Parkinson hastalığı tanısı ile MEK-S yöntemi kullanılarak pallidotomi yapılan 412 olgunun 216'sını içeren bir çalışmada (n=216) olguların bir yıllık izlemleri sonucunda total UPDRS skorlarının $95,3 \pm 18,7$ 'den $66,2 \pm 21,3$ 'e düştüğü gözlenmiştir. Hastaların ADL skorları $29,1 \pm 7,7$ 'den $20,8 \pm 9,2$ 'e ve Motor skorları da $53,2 \pm 11,7$ 'den $41,2 \pm 11,7$ 'ye düşmüştür. Diskinezi skorları ise $54,7 \pm 17,8$ 'den $2,4 \pm 0,9$ 'a düşmüştür. Beş yıllık izlem süresini dolduran ve takip edilebilen hastaların 152'si ile yapılan bir çalışmada ise (n=152), cerrahi girişim öncesi ve sonrası ADL skorları arasında istatistiksel anlamlı bir fark kalmamasına rağmen; UPDRS II ve III skorları ile Motor skorlarının halen istatistiksel anlamlı olarak ameliyat öncesine göre farklı oldukları tespit edilmiştir.

Daha önce bir tarafı lezyon cerrahisi ile opere edilmiş olan ve karşı tarafta mevcut şiddetli diskinezileri nedeni ile karşı tarafa da tek taraflı Gpi DBS takılan 10 olguda ortalama izlem süresi 117,8 ay olup olguların tümünde diskineziler tamamen ortadan kaldırılmış ve takip süresince de gözlenmemiştir.

Bilateral STN DBS takılan toplam 327 olgunun 178'inin dahil edildiği ve bu olguların postoperatif 6. aylarında yapılan bir çalışmada (n=178), olgularda levodopa eşdeğeri ilaç kullanımında % 56 azalma gözlenmiştir. 6. Ay sonunda 12 olgu (%6,7) hiç ilaç kullanmamakta; 26 olgu (%14,6) sadece dopamin agonisti kullanmakta idi. Hastaların günlük "off" zaman sürelerinde %61,7 azalma; diskinezilerde %67,4 azalma tesbit edilmiştir. Hastaların total UPDRS skorlarında %54 iyileşme, ADL skorlarında %42,7; UPDRS III skorlarında ise %51,1 iyileşme tesbit edilmiştir.

Mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniğinin gerekliliğini ve yararını araştırmak amacı ile PH tanısı ile MEK-S tekniği kullanılarak pallidotomi yapılan 202 olgunun dahil edildiği bir çalışmada, teorik hedef olarak tespit edilen ve operasyona başlanılan İKT'nin gerçek fizyolojik hedef olan GPI'nin sensorimotor alanına, internal kapsüle ve optik sinire olan uzaklıkları araştırılmıştır. İKT 91 olguda (% 45,1) GPI'nin sensorimotor alanı dışında, 36 olguda (% 17,8) tamamen GPi dışında tesbit edilmiştir. 33 olguda (% 16,3) İKT internal kapsülün içerisinde, 69 olguda ise (% 34,2) teorik hedef optik sinirin içerisinde tespit edilmiştir. Gerçek fizyolojik hedefle karşılaştırıldığında İKT 159 olguda (% 78,7) daha posteriora, 32 olguda (% 15,8) daha anteriorda, 61 olguda (% 30,2) daha medialde ve 84 olguda (% 41,6) da daha lateralde tespit edilmiştir. Olguların hiç birinde teorik hedef ile fizyolojik hedef üç koordinatta da tam uyum sağlayamamıştır. Ortalama sapma ön-arka ekseninde $2,19 \pm 1,52$ mm, medio-lateral ekseninde $0,99 \pm 0,83$ mm, ventro-kaudal ekseninde ise $2,64 \pm 1,14$ mm olarak bulunmuştur. Bunlara ilave olarak gerçek fizyolojik hedefle karşılaştırıldığında İKT 57 olguda (% 28,2)

antero-posterior planda (ortalama $4,12 \pm 1,02$ mm), 6 olguda (% 2,9) medio-lateral planda (ortalama $3,95 \pm 0,51$ mm), 48 olguda (% 23,7) ventro-kaudal planda (ortalama $3,72 \pm 0,72$ mm) 3mm'den daha uzakta tesbit edilmiştir.

Parkinson hastalarının globus palliduslarındaki kinestetik hücrelerin karakteristik özelliklerini ve somatotopik representasyonlarını araştırmak amacı ile PH tanısı ile mikroelektrot yardımıyla pallidotomi yapılan 90 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, operasyon sırasında GPI'larından mikroelektrot kayıt yöntemiyle elde edilen 2142 tek hücre kaydı ve bunların arasında bulunan 402 kinestetik hücreye ait karakteristik özellikler istatistiksel olarak incelenmiştir. Bu çalışma ile pallidal kinestetik hücrelerin, motor korteksin etkilerini duymasal korteksten daha çok taşıdığı ve üst ekstremitelere ait ekstremitelere ait eklem oranla GPI'da daha geniş olarak yer aldığı belirlenmiştir. Çalışmada üst ekstremitelere ait eklem ile ilgili kinestetik hücrelerin en yoğun olarak GPI'nin postero-lateralinde yer aldıkları gözlenmiştir. Alt ekstremitelere ait eklem ile ilgili kinestetik hücrelerin en yoğun olarak GPI'nin postero-lateral alanlarında lokalize oldukları tespit edilmiştir.

Hareket bozukluğu tanısı ile MEK-S tekniği ile opere edilen olguların hiç birinde mikroelektrot traseleri boyunca peroperatif veya erken postoperatif kanama; internal kapsül ve/veya optik sinir komplikasyonu gözlenmemiştir. Pallidotomi uygulanan bir olguda burr hole-lezyon trasesinden 2,5 cm uzaklıkta frontal lokalizasyonlu 1,5 cm çapında semptomatik olmayan intraserebral hematoma gözlenmiş ve kendinden rezorbe olmuştur. Subtalamik nucleusa DBS uygulanan bir olguda da temporal bölgede (muhtemelen asıcı bir vena kanamasına bağlı gelişen) asemptomatik akut subdural hematoma gelişmiş, subdural hematoma bağlı klinik bulgusu olmayan hasta erken dönemde implante edilmiş olan sistemin korunabilmesi maksadı ile hematoma boşaltılmadan takip edilmiş; ardından postoperatif 14. günde hematoma iki adet burr-hole ile drene edilerek hastanın DBS sistemine hasar verilmemesi sağlanabilmiştir. Subtalamik bölgeye DBS takılan bir diğer hastada DBS elektrotları yerleştirildikten sonra hiçbir klinik bulgusu olmayan hasta stereotaktik çerçevesi çıkartılarak GAA ile uyutulmuş, GAA sırasında hipotansiyonu gelişen hasta uyandırıldığında sol hemiplejik olarak uyanmış, mezensefalik bölgede enfarkt gelişmiş hasta uzun dönemde kademeli olarak iyileşmiş ve hafif sol hemiparetik kalmıştır. Olguların hiç birinde cerrahi girişimin neden olduğu erken dönemde enfeksiyon gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

MEK-S yönteminin farklı beyin alt bölgelerinde anatomik oluşumların fizyolojik özelliklerinin belirlenmesi yolu ile beyinin fizyolojik haritasının çıkartılması ve bu yöntem sayesinde lezyon yapılması ya da DBS elektrotlarının yerleştirilmesinin cerrahinin başarı ve sonuçlarına katkısı tartışma konusu olmakla birlikte, bu konuda yayımlanan makalelerin çoğunda MEK-S yönteminin cerrahi girişimlerin başarısını arttırdığı ifade edilmektedir (4,9,10,14,23,24,28,

30,35,36,39). Bu girişimler sırasında kullanılan ve uç kalınlığı 200 µm olan semimikroelektrotların kullanılması ile bir bölgenin veya hücre topluluğunun dinlenmesi mümkün olup tek hücrenin dinlenebilmesi mümkün değildir. Uç kalınlıkları 2-4 µm olan gerçek mikroelektrotların kullanılması ise tek hücre düzeyinde kayıt yapılabilmesi olanağını sağlamaktadır. Gerçek mikroelektrotlar ile yapılan fizyolojik haritalamada buna ilave olarak karşı vücut yarısındaki aktif veya pasif eklem hareketlerine yanıt veren kinestetik hücrelerin tespit edilmesi mümkün olmaktadır. Her bir fizyolojik hedef içerisinde bu kinestetik hücrelerin somatotopik representasyonları mevcut olduğundan bu teknik haritalama yapılan anatomik oluşumun neresinde bulunduğu ve bir sonraki mikroelektrot trasesinin nereden başlaması gerektiğini ortaya koymaktadır (1,32-34,37).

Mikroelektrot kayıt yapılarak 1 veya 2 kayıt trasesi ile hücresel aktivite dinlemenin cerrahinin başarısına katabilecekleri sınırlı olup yeterli değildir. Ancak her bir beyin yarısındaki anatomik bölge için 4-6 trase ile MEK-S yapılarak o bölgenin fizyolojik haritasının çıkartılması söz konusu olduğunda, bu fizyolojik haritalama sonucunda hem hedef olarak alınan anatomik bölgedeki hücrelerin fizyolojik özellikleri ve dağılımları; hem de bu anatomik bölgenin etrafında yer alan ve etkilenmemesi gereken hayati oluşumların yerleri 100µm'den daha az bir hata payı ile ayrıntılı olarak ortaya konulabildiğinden bu haritalamanın cerrahi sonuçlara katkısı önemlidir.

Bu seride sunulmuş olan gerçekleştirilmiş cerrahi girişimler paralelinde aynı anda birden fazla elektrot ile kayıt yapılması yerine tek bir mikroelektrot ile birbirini takip eden tek tek kayıt traseleri yapılmasının fizyolojik haritalamaya daha fazla katkı sağlayacağı kanaati hakim olmuştur. Tek tek traseler ile fizyolojik haritalama uygulamasında bir trase yapıldığında elde edilen bulgular bir sonraki uygulanacak trasenin yerinin belirlenmesine katkıda bulunmaktadır. Örneğin pallidal veya STN girişimi sırasında MES ile kapsül cevabının alınması bizlere lateralde olduğumuz ve mediale gitmemiz gerektiğini; talamik VcN haritalaması sırasında el veya ayak sensory hücrelerini bulmamız VcN'da mediale gitmemiz gerektiğini; gene alt ekstremitede hakim semptomları olan bir hastada pallidal ve STN girişimleri sırasında üst ekstremitelerine cevap veren hücrelerin yoğun bulunduğu bir bölgede olmamız bir sonraki haritalama trasesi için mediale veya antero-mediale gitmemiz gerektiğini bizlere anlatmaktadır. Böylelikle her bir trase aynı anda gönderilen beş trasedekinden daha da çok olası fizyolojik haritalama bilgisi ve olası klinik iyileşme sağlayacaktır. Bütün bu bulgulara ilave olarak tek bir trase sırasında; uyanık opere edilen hasta o trase sonunda mikroelektrot ilgili anatomik bölge içerisinde iken karşı vücut yarısında ne kadar ve hangi vücut bölgesinde iyileşme hissedebildiğini söyleyebilmekte; daha sonraki diğer traseler arasında hissetmiş olduğu iyileşme düzeylerini birbirleri ile kıyaslayabilmekte ve böylelikle intraoperatif kayıt ve muayene bulgularına ilave olarak operasyon sırasında kendi farketmediği bulgular ile de cerrahi fizyolojik haritalama bulgularına ışık tutabilmektedir. Ayrıca "on" durumda şiddetli diskinesizi olan çoğu hastada "off" durumda gerçekleştirilen cerrahi girişim sırasında ME trasesi boyunca

ilerletildiğinde diskineziler ortaya çıkarabilmekte; bu diskinezilerin olduğu vücut bölgesi ve değişik traseler arasındaki şiddet kıyaslaması da ideal DBS yerleşim noktası konusuna ışık tutmaktadır. Tek bir mikroelektrot ile birbirini takip eden tek tek kayıt traseleri ile gerçekleştirilen girişimler ayrıca nadir de olsa yeterli hücre kaydı değişik nedenlere yapılamayan olgularda hastanın traseler boyunca hissettiklerinin kıyaslanması veya operasyon sırasında her bir trase sonunda elektrot içerisinde iken saptanan klinik iyileşme +/- diskinezilerin ortaya çıkartılması bulguları göz önüne alınarak ideal DBS yerleşim yeri konusunda yardımcı olabilmektedir. Halbuki beyine aynı anda birden fazla elektrot ilerletilerek yapılan cerrahi girişimlerde hasta klinik iyileşme hissetse veya muayene sırasında iyileşme tespit edilse de veya diskineziler ortaya çıksa da bu iyiliğin içerisinde ilerletilmiş bulunan hangi elektrota ait olduğunu anlamak fizyolojik hücre kaydı dışında mümkün olmayacaktır.

Hareket bozukluğu tanısı ile DBS takılan olguların hiç birinde mikroelektrot trasesi ile ilgili alanda intrakranial kanama, enfeksiyon, internal kapsül ve/veya optik sinir komplikasyonu gözlenmemiştir. MEK-S tekniği ile kanama ve enfeksiyon risklerinin arttığı hususu değerlendirildiğinde serideki elde edilen veriler mevcut yöntemin kanama ve enfeksiyon riskini arttırmadığını; peroperatif kanama veya erken postoperatif enfeksiyon oranının diğer serilere göre çok düşük olduğunu ortaya koymaktadır (2,5,8,13). Bu farkın olası nedeni ilgili yayımları yapan kliniklerinin tamamen yakınının eğitim kurumları oldukları ve deneyimi daha az olan nöroşirürji uzmanlarınca yapılan girişimler sırasında bu oranların artmış olabileceğidir. Bu serideki kanama ve enfeksiyon oranlarının çok düşük olması seride bütün olguların uzun yıllardır bu girişimi uygulayan ve çok sayıda olgu deneyimi olan aynı ve tek girişimci tarafından uygulanmış olması ile izah edilebilir.

Tartışmalı olan bir başka husus da, MEK yönteminin cerrahi girişim süresini uzattığıdır. 1990'lı yılların sonunda uygulamaya başladığımız MEK-S yöntemi ile bilateral DBS girişimleri (ilk skalp insizyonundan nörostimülatör dahil bütün sistemin takılmasının tamamlanması işlemi) 10-11 saatlik girişimler iken, günümüzde son 80 hastanın ortalama cerrahi süresi 4 saate inmiş durumdadır. Bu da deneyimli ellerde MEK-S yönteminin cerrahi girişim süresine olumsuz katkısı olmadığını ortaya koymaktadır. Son 3 yıl öncesine kadar STN DBS uygulanan hastalarda nadir de olsa görülmekte olan (%1,8) postoperatif geçici konfüzyon tablosunun son 3 yıldır görülmemesinin de cerrahi girişim süresinin kısalmasına bağlı olması kuvvetle muhtemeldir.

Mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniğinin gerekliliğini ve yararını araştırmak amacı ile Parkinson hastalığı tanısı ile mikroelektrot kayıt ve stimülasyon sistemi kullanılarak pallidotomi yapılan 202 olgu üzerinde yapılan çalışma sonuçları ayrıntılı nöroradyolojik görüntüleme ve bilgisayar yardımıyla hastalara özgü stereotaktik harita basımı sonrasında yapılan hesaplamalara rağmen teorik hedefleme sırasında fizyolojik haritalama sonuçlarına göre önemli sapmalar ortaya çıkabileceğini, mikroelektrot tekniği kullanılarak fizyolojik haritalama uygulaması ile bu sapmaların ortadan kaldırılarak minimal

riskli ve güvenilir girişimlerin gerçekleştirilebileceğini ortaya koymuştur.

Parkinson hastalarının globus palliduslarındaki kinestetik hücrelerin karakteristik özelliklerini ve somatotopik representasyonlarını araştırmak amacı ile Parkinson hastalığı tanısı ile mikroelektrot yardımıyla pallidotomi yapılan 90 hasta üzerinde yapılan çalışma da Parkinson hastalarındaki kinestetik hücrelerin GPI içerisinde bedensel bir dizilişinin mevcut olduğunu; MEK-S tekniği yardımıyla cerrahi girişim sırasında hastalıktan daha fazla etkilenmiş vücut bölgesinin temsil edildiği yerin bulunabileceğini ve elde edilen başarı şansının artırılabilceğini ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Mart 1997 - Mart 2014 tarihleri arasında medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen hareket bozukluğu tanısı olan ve gerçek mikroelektrotlar ile MEK-S tekniği kullanılarak opere edilmiş toplam 872 fonksiyonel nöroşirürji olgusunun kazandırmış olduğu deneyim paralelinde sonuç olarak;

1. Ayrıntılı nöroradyolojik görüntüleme ve bilgisayar yardımıyla yapılan hesaplamalara rağmen hesaplanan teorik hedef ile fizyolojik haritalama sonucunda tespit edilen hedef arasında önemli sapmalar ortaya çıkabileceği, mikroelektrot tekniği kullanılarak fizyolojik haritalama uygulaması ile bu sapmaların ortadan kaldırılarak minimal riskli ve güvenilir girişimlerin gerçekleştirilebileceği,
2. Tek bir mikroelektrot kullanılarak birbirini takip eden tek tek kayıt traseleri yapılmasının aynı anda çok sayıda elektrotun birlikte gönderilmesi ile gerçekleştirilen fizyolojik haritalamaya göre daha fazla katkı sağlayacağı,
3. MEK-S yöntemi sırasında uç kalınlığı 2 µm olan gerçek mikro elektrotların kullanılmasının fizyolojik haritalamada bilgi toplama ve başarı şansını arttırdığı,
4. Bu seride elde edilen bulgular paralelinde MEK-S yönteminin deneyimli ellerde uygulandığında cerrahi girişim süresi veya komplikasyon riskini arttırdığı görüşünü destekleyecek bulguların saptanmadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Abosch A, Hutchison WD, Saint Cyr JA, Dostrovsky JO, Lozano AM: Movement-related neurons of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 97(5): 1167-1172, 2002
2. Alterman RL, Sterio D, Beric A, Kelly PJ: Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: Impact on target selection and complications. *Neurosurgery* 44:315-321, 1999
3. Amea A3rd, Gurian BDS: Recording of Single unit activity in isolated central nervous tissue. *Science* 133(3466):1767-1768, 1961
4. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL: Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17 Suppl 3: S145-S149, 2002

5. Ben-Haim S, Asaad WF, Gale JT, Eskandar EN: Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulation and the introduction of an improved microelectrode design. *Neurosurgery* 64(4): 754-762, 2009
6. Bertrand G, Jasper H, Wong A, Mathews G: Microelectrode recording during stereotactic surgery. *Clin Neurosurg* 16: 328-55, 1969
7. Bertrand G, Jasper H: Microelectrode recording of unit activity in human thalamus. *Confin Neurol* 26(3): 205-208, 1965
8. Binder DK, Rau GM, Starr PA: Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. *Neurosurgery* 56: 722-732, 2005
9. Bour LJ, Contarino MF, Foncke EM, de Bie RM, van den Munckhof P, Speelman JD, Schuurman JD, Schuurman PR: Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPI. *Acta Neurochir (Wein)* 152(12): 2069-2077, 2010
10. Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Len FA: Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermedial. *Mov Disord* 17 (Suppl 3):S135-144, 2002
11. Gerin P, Lapras C, Courjon J, Revol M, Morin A: Recording by microelectrodes the activity of thalamic neurons in man, during stereotactic surgery for parkinsonian syndromes. *J Med Lyon* 45: 1757-1766, 1964
12. Gerin P, Lapras C, Fischer G, Dechaume JP, Revol M: Details of recording with microelectrodes during stereotactic surgery of the thalamus and the subthalamus by the coronal approach. *J Med Lyon* 46(82): 1369-1374, 1965
13. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E: Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg* 102(5): 888-896, 2005
14. Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Ramos E, Linazasoro G, Obeso JA: Discrepancy between imaging and neurophysiology in deep brain stimulation of medial pallidum and subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurologia* 17(4): 183-192, 2002
15. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Weinert D, Muller D, Deuschl G, Mehdorn HM: Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: Correlation of active electrode contacts with intraoperative microrecordings. *Stereotact Funct Neurosurg* 80: 37-42, 2003
16. Hashimoto T: Microrecording: a guide to stereotactic brain operations. *No Shinkei Geka* 32: 297-303, 2004
17. Hayase N, Miyashita N, Endo K, Narabayashi H: Neuronal activity in GP and Vim of parkinsonian patients and clinical changes of tremor through surgical interventions. *Stereotact Funct Neurosurg* 71: 20-28, 1998
18. Hubel DH: Tungsten microelectrode for Recording from single units. *Science* 125(3247): 549-550, 1957
19. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Lozano AM: Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44: 622-628, 1998

20. Kim MS, Jung YT, Sim JH, Kim SJ, Kim JW, Burchiel KJ: Microelectrode recording: Lead point in STN-DBS surgery. *Acta Neurochir Suppl* 99: 37–42, 2006
21. Krack P, Batir A, Van BN, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349: 1925–1934, 2003
22. Lozano AM, Hutchison WD: Microelectrode recordings in the pallidum. *Mov Disord* 17 Suppl 3: S150–S154, 2002
23. Lozano AM, Snyder BJ, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO: Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. *Mov Disord* 25 Suppl 1: S71–75, 2010
24. Lyons MK, Ziembra K, Evidente V: Multichannel microelectrode recording influences final electrode placement in pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease: Report of twenty consecutive cases. *Turk Neurosurg* 21(4): 555–558, 2011
25. Marg E: A rugged, reliable and sterilizable microelectrode for recording single units from the brain. *Nature* 202: 601–603, 1964
26. Merello M, Tenca E, Cerquetti D: Neuronal activity of the zona incerta in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 21: 937–943, 2006
27. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Valls-Sole J: Usefulness of neurophysiologic techniques in stereotactic subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 114: 1793–1799, 2003
28. Montgomery EB jr: Microelectrode targeting of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* 27(11): 1387–1391, 2012
29. Priori A, Egidi M, Pesenti A, Rohr M, Rampini P, Locatelli M, Tamma F, Caputo E, Chiesa V, Barbieri S: Do intraoperative microrecordings improve subthalamic nucleus targeting in stereotactic neurosurgery for Parkinson's disease? *J Neurosurg Sci* 47: 56–60, 2003
30. Reck C, Maarouf M, Wojtecki L, Groiss SJ, Florin E, Sturm V, Fink GR, Schnitzler A, Timmermann L: Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson's disease is improved by intraoperative multiple trajectories microelectrode recording. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 73(6): 377–386, 2012
31. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA: The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 124: 1777–1790, 2001
32. Romanelli P, Bronte-Stewart H, Heit G, Schaal DW, Esposito V: The functional organization of the sensorimotor region of the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg* 82(5-6): 222–229, 2004
33. Romanelli P, Heit G, Hill BC, Kraus A, Hastie T, Bronte-Stewart HM: Microelectrode recording revealing a somatotopic body map in the subthalamic nucleus in humans with Parkinson disease. *J Neurosurg* 100: 611–618, 2004
34. Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, Heit G: Somatotopy in the basal ganglia: Experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res Rev* 48: 112–128, 2005
35. Schlaier JR, Habermeyer C, Janzen A, Fellner C, Hochreiter A, Proescholdt M, Brawanski A, Lange M: The influence of intraoperative microelectrode recordings and clinical testing on the location of final stimulation sites in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 155(2): 357–366, 2013
36. Starr PA, Turner RS, Rau G, Lindsey N, Heath S, Volz M, Ostrem JL, Marks WJ Jr: Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: Techniques, electrode locations, and outcomes. *Neurosurg* 104(4): 488–501, 2006
37. Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, Rezai AR, Kiproviski K, Kelly PJ, Beric A: Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 50(1):58–67, 2002
38. Tang JK, Moro E, Mahant N, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO: Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 98: 720–729, 2007
39. Temel Y, Wilbrink P, Duits A, Boon P, Tromp S, Ackermans L, van Kranen-Mastenbroek V, Weber W, Visser-Vandewalle V: Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery* 61(5 Suppl 2): 346–355, 2007
40. Theodosopoulos PV, Marks WJ Jr, Christine C, Starr PA: Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18: 791–798, 2003
41. Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, Kaneoke Y, Mewes K, Zhang JY, Rye D, Starr P, Baron M, Turner R, DeLong MR: Microelectrode-guided pallidotomy: Technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg* 88: 1027–1043, 1998
42. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, Kaneoke Y, Evatt M, DeLong MR, Triche S, Mewes K, Hashimoto T, Bakay RA: Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 46:22–35, 1999
43. Zeschke G: A method for producing glass-isolated needle and microelectrodes for recording bioelectric activity from living tissue. *Acta Biol Med Ger* 13: 794–800, 1964
44. Zhuang P, Li YJ: Characteristics of subthalamic neuronal activities in Parkinson's disease. *Sheng Li Xue Bao* 55: 435–441, 2003