



Derleme

Ağrı Cerrahisinde Güncel Gelişmeler ve Gelecek

Current Developments and the Future in Pain Surgery

Mehmet Yiğit AKGÜN, Cihan İŞLER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Cihan İŞLER ✉ cihanisler@gmail.com

ÖZ

Beyin cerrahisinin, en başından beri, ağrının aferent nosiseptif yollarını doğrudan kesebilme potansiyelinden dolayı “inatçı ağrı” için en mantıklı tedavi yöntemi olduğu düşünülmüştür. Neredeyse her tür ağrı, ağrının iletim yolları engellenerek, ablasyon veya nöromodülasyon yoluyla, sinyallerin bilinç düzeyine iletilmesini önleyeceği basit fikrine dayanarak, herhangi bir beyin cerrahisi prosedürü ile tedavi edilmiştir. “inatçı ağrı”, tüm tedavilerin (nöroşirürji dışındaki) “uzun” bir süre boyunca kullanılmasına rağmen devam eden ağrı olarak tanımlanmaktadır. Meydana geliş biçimi ve tutulan dokuya yönelik olarak başlıca nosiseptif ve nöropatik olmak üzere iki farklı ağrı tipi vardır. Nosiseptif ağrı, dokulardaki hasar sonucu ortaya çıkan ağrıdır; somatik veya visseral doku kaynaklı olabilir. Nöropatik ağrı ise somatosensöriyel sistemde lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkar. Cerrahi yaklaşım başlıca iki ana alt kategoriye ayrılmaktadır: “ablasyon” veya “nöromodülasyon”. Nöromodülasyon, elektriksel veya kimyasal olabilmektedir. Periferik Sinir Stimülasyonu, Spinal Kord Stimülasyonu, Derin Beyin Stimülasyonu, Motor Korteks Stimülasyonu başlıcalarıdır. Temel ablatif prosedürler arasında; perkütan rizotomi, orta hat miyelotomi, kordotomi ve intrakraniyal ablasyonlar arasında singulotomi, trigeminal nevralji veya küme baş ağrısı için gasser ganglionunu hedef alan prosedürler yer almaktadır. Son klinik araştırmalar, nöromodülasyon terapilerinde enerjinin nöral yapılara verilme şeklinin önemini vurgulamıştır. Bu, son birkaç yıl içinde yeni dalga formları ve stimülasyon paradigmalarının geliştirilmesine odaklanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nöroşirürji, Nöromodülasyon, Ablasyon, Ağrı cerrahisi, Güncel tedavi

ABSTRACT

From its very beginning, neurosurgery appeared to offer the most logical therapy for “intractable pain” because of its potential ability to directly interrupt pain’s afferent nociceptive pathways. At one time or another, almost every type of pain has been treated by some form of neurosurgical procedure based on the simple notion that blocking pain’s pathways, by either ablation or neuromodulation, would prevent transmission of its signals into consciousness. The essential criterion of pain justifying a neurosurgical treatment is its intractable character. Although the severity of the pain experienced by the patient is often obvious to the clinician, evaluation of pain’s intensity requires a battery of “objective” tests that make use of visual and psychological scales. Neurosurgeons distinguish 2 categories of surgery: “ablation” or “neuromodulation.” Neuromodulation may be either electrical or chemical. Peripheral Nerve, Spinal Cord, Deep Brain and Motor Cortex Stimulation are the leading applications. The principal ablative procedures include percutaneous rhizotomy; midline myelotomy; cordotomy; and, among the intracranial ablations, cingulotomy and procedures aimed at the Gasser ganglion for trigeminal neuralgia or cluster headache. Recent clinical studies have emphasized the importance of applying energy to neural structures in neuromodulation therapies.

KEYWORDS: Neurosurgery, Neuromodulation, Ablation, Pain surgery, Recent treatment

■ GİRİŞ

S piller ve Martin (34), Foerster (kordotomi) (10), Leriche (sempatektomi) (20), Noordenbos (26), Sjöqvist (33), ve ark.nın oluşturduğu gelenekleri takip ederek; şiddetli ağrının yönetimi, 1960'ların sonlarına kadar beyin cerrahisi müdahalelerine oldukça bağımlı olmuştur. Farmakoterapiye dirençli ağrı için, geçtiğimiz otuz yıl boyunca; çoğunlukla ablatif olarak adlandırılan destrüktif cerrahi, büyük ölçüde, nöromodülasyon yaklaşımlarına (ağırlıklı olarak elektriksel stimülasyon) yerini bırakmıştır.

Beyin cerrahisinin, en başından beri, ağrının aferent nosiseptif yollarını doğrudan kesebilme potansiyelinden dolayı "inatçı ağrı" için en uygun tedavi yöntemi olduğu düşünülmüştür. Neredeyse her tür ağrının iletim yollarına ablyasyon veya nöromodülasyon yöntemleriyle girişim yapılması suretiyle, uyarılının bilinç düzeyine iletilmesinin önleneceği fikrine dayanarak, nöroşirürjikal ağrı tedavisi prosedürleri geliştirilmiştir. Daha sık gerçekleştirilen girişimsel prosedürler arasından, sadece birkaçı ablatif tedavi yöntemi olarak kabul edilebilmektedir. Periferik sinirlerin ve hatta omurilik köklerinin kısmi tahribatını amaçlayan ve perkütan teknik ile yapılan çeşitli ameliyat biçimleri, bazı merkezlerde, rutin bir parçası olmuşlardır.

Ağrıda resepsiyon ve persepsiyon mekanizmaları hakkında bilginin olgunlaşması giderek daha karmaşık prosedürel yaklaşımların uygulanmasına neden olmuştur. Ağrıyı azaltma konusundaki etkinlikleri, beyin cerrahisi tarafından uygulanan bu yöntemlerin endikasyonlarının da çoğalmasını beraberinde getirmiştir.

Girişimsel, genellikle geri dönüşü olmayan prosedürlerin doğası gereği, bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğu olgu raporları olarak literatürde değerlendirilmiştir. Son yıllarda farmakoterapideki ilerleme ile beraber ablatif cerrahi tedavilerin endike olduğu durumlar giderek azalmaktadır. Özellikle, opioidlerin profesyonel ve liberal bir şekilde kullanımının yaygınlaştırılması ve hatta doğrudan santral sinir sistemine (SSS) uygulanması, ağrı tedavisi için cerrahi yaklaşımlara olan ihtiyacı azaltmıştır. Bununla birlikte, özellikle onkolojik ağrılar başta olmak üzere hâlâ tedaviye dirençli ağrıları olan fazla sayıda hasta bulunmaktadır. Bu hastaların çoğu için ağrı cerrahisi, tek veya en iyi tedavi seçeneğidir (11,14,21,37).

Ne yazık ki, ağrı cerrahisinin nihai sonucunun güvenilir bir şekilde tahmin edilebildiği farmakolojik veya geri dönüşümlü bir test yöntemi pek bulunmamaktadır. Periferik sinirlerin, spinal sinir köklerinin ve hatta sempatik zincirin lokal anestezi blokları ile belirli sonuçlar elde edilebilir. Ancak bunları nörotomi, rizotomi ve sempatektomi sonuçları ile kıyaslamak güvenilir olmamakla birlikte herhangi bir belirleyiciliğinin olmadığı da bilinmektedir. Bu nedenle, bu lezyon prosedürleri için aday olan hastaların seçiminin diğer kriterlere dayanması gerekmektedir. Şiddetli ağrı yakınması olan ve mevcut analjeziklere cevap vermeyen (veya yetersiz cevap veren) hastalarla ilgilenirken, hastaların mevcut ağrı tipi hakkında detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirmenin sonucuna göre, bir beyin cerrahine yönlendirmenin gerekip gerekmediğine ve eğer gerekliyse, söz konusu durum için en uygun yaklaşıma multidisipliner olarak karar verilmelidir (11,14,21,37).

"inatçı ağrı", tüm tedavilerin (nöroşirürji dışındaki) "uzun" bir süre boyunca kullanılmasına rağmen devam eden ağrı olarak tanımlanmaktadır. Hastanın yaşadığı ağrının şiddetinin değerlendirilmesi için görsel ve psikolojik ölçeklerden faydalanan "objektif" testler yapılması gereklidir. Böyle bir değerlendirme, kişilik bozukluğu olan hastaları ve özellikle ikincil ağrı veya kötü sonuç riski yüksek olan hastaları belirlemede yardımcı olacaktır. Örneğin, derin beyin stimülasyonu (DBS) ameliyatının, depresif veya hipokondriakal hastalarda uygulanmasını önlemek gerekmektedir. "inatçı ağrı" terimi için gerekli olan bir diğer kriter ise süresidir. Bu süre tedaviyi üstlenen ekibinin kriterlerine ve etiyolojiye bağlı olarak 6 aydan 1 ila 2 yıla kadar değişkenlik gösterebilir (11,14,21,37).

■ AĞRI TİPLERİ

Ağrı, homojen bir duyuşsal antite değildir. Genel olarak, hoş olmayan ve acıtan tüm duyular için ağrı denilmekteyse de; meydana geliş biçimi ve tutulan dokuya yönelik olarak başlıca nosiseptif ve nöropatik olmak üzere iki farklı ağrı tipi vardır. Nosiseptif ağrı, dokulardaki hasar sonucu ortaya çıkan ağrıdır; somatik veya visseral doku kaynaklı olabilir. Nöropatik ağrı ise somatosensöriyel sistemde lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkar. Periferik sinir sistemi tutulmuşsa periferik nöropatik ağrıdan; spinal kord veya beyin gibi merkezi yapılar tutulmuşsa santral nöropatik ağrıdan söz ederiz. Birçok ağrının ise karışık nosiseptif ve nöropatik etiyojisi vardır. Nosiseptif ağrı, vücudun herhangi bir yerinde inflamasyon veya doku hasarı sonucunda gelişebilir. Hasarlı alanda immün hücrelerden salınan, CGRP, nörokinin A, histamin, bradikinin, substans P ve prostaglandin gibi pek çok aljojenik madde, periferik nosiseptörleri uyarak spinal korda ağrı impulslarının iletilmesine neden olur. Ayrıca, ortama salınan bu kimyasal mediyatörler, kapiller permeabiliteyi etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Dokuda ödem ve hassasiyete yol açar. Bu nedenle nosiseptif ağrı ödem ve hassasiyet ile hatırlanır. Sık karşılaştığımız nosiseptif ağrılı durumlar başlıca kas-iskelet sistemi bozuklukları, malignite durumları ve post-travmatik patolojilere sekonderdir. Nöropatik ağrı ise nosiseptif ağrıdan farklıdır. Nöropatik ağrı da anahtar nokta, somatosensöriyel sistemde lezyon ya da hastalık varlığıdır. Başlıca nöropatik ağrılı durumlar; diyabetik nöropati, postherpetik nevralsi, HIV, alkol, kanser, posttravmatik veya cerrahi sonrası sinir hasarı sonucu gelişen kronik ağrıdır (1,23,29).

Nöropatik ağrının farmakoterapisi zordur ve etkisi özellikle uzun vadede çoğu zaman tatmin edici değildir. Klasik opioidlerden ziyade, en etkili ilaçlar gabapentin veya okskarbazepin gibi antiepileptikler ve nortriptilin gibi trisiklik antidepresanlardır. Vücut ağrısı için ventro-postero-lateral çekirdek (VPL) ya da yüz ağrısı için ventro-postero-medial çekirdek (VPM) seviyesinde derin beyin stimülasyonu, inatçı nöropatik ağrısı olan hastalarda yararlı sonuçlar göstermektedir. Güncel verilere göre, motor korteks stimülasyonlarının (MKS) ve periferik sinir stimülasyonlarının (PSS) da oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Nosiseptif ağrı genellikle non-steroid antienflamatuar ilaçlar, kortizol benzeri preparasyonlar ve opioidler dahil çeşitli analjeziklere karşı duyarlıdır. Nosiseptif ağrının periventriküler gri madde (PVG) ve / veya periaquaduktal gri maddeye (PAG)

yönelik DBS'lere iyi yanıt vermesi bu iki hedefteki stimülasyonun bir opioid mekanizması ile etki ettiğini düşündürmektedir ve kısmen nalokson (bir opioid reseptör antagonisti) tarafından ters çevrilebilmektedir. Ayrıca opioid analjeziklerle karşı çapraz tolerans gösterirler (1,23,29).

■ AĞRIYA NÖROŞİRÜRJİKAL YAKLAŞIMLAR

Cerrahi yaklaşım başlıca iki ana alt kategoriye ayrılmaktadır: “ablasyon” veya “nöromodülasyon”. Nöromodülasyon elektiriksel veya kimyasal olabilmektedir.

i-Ablatif Nöroşirürjikal Yaklaşımlar

Ablatif müdahalelerin bazıları kanıtlanmış etkinlikleri dolayısıyla ve nispeten basit cerrahi yaklaşımlar olmaları nedeniyle hâlâ kullanılmaktadır. Başlangıçta teknikler, kalıcı olmayan bir elektrodun ucu aracılığıyla üretilen sürekli akım veya radyofrekans uygulaması sağlanarak termokoagülasyon oluşturmayı amaçlamıştır. Temel ablatif prosedürler arasında; perkütan rizotomi, orta hat miyelotomi, kordotomi ve intrakraniyal ablasyonlar (singulotomi, trigeminal nevralsi veya küme baş ağrısı için gasser ganglionunu hedef alan prosedürler) yer almaktadır. Son yıllarda, gama knife radyocerrahisi, yıkıcı radyoaktif etkileri ile ve belirli bir hedef üzerinde yoğunlaşabilmesi nedeniyle (örneğin, trigeminal sinirin ponstan ayrılmasını takiben sadece 2 ila 3 mm uzakta hedef alınabilmesi gibi) kullanılmıştır. Genel olarak ablatif nöroşirürji prosedürlerinin temel dezavantajı, bir süre sonra (birkaç ay veya birkaç yıl olabilir) analjezik etkilerini kaybetme eğiliminde olmalarıdır. Bununla birlikte bu prosedürlerin kullanımı bazı terminal onkoloji hastalarında ağrının tedavisi için uygun olabilmektedir.

Kordotomi belki de en etkili ağrı tedavisi şeklidir, çünkü ağrının tam ve ani bir şekilde ortadan kalkmasına neden olabilmektedir. Bununla birlikte, iyi seçilmiş hastalarda bile ağrı giderici etkisi nadiren 8-12 aydan fazla sürmekte ve bu nedenle yalnızca onkolojik ağrıları olan hastalarda uygulanır. Cerrahi teknik, 1963'te perkütan servikal yaklaşımın uygulanması ile temel olarak değişmiştir. Bu teknik, cerrahi travmayı oldukça azaltmakla birlikte, ileri malign hastalığı olan hastalarda da bu tekniğin kullanılabilmesini sağlamıştır. Çok sayıda klinik rapor, iyi seçilmiş hastalarda yaklaşık % 80-85 başarı oranı ile tam veya ciddi ağrı hafiflemesi sağlandığını belgelemiştir. Özellikle perkütan teknik gelişimi ile birlikte, hemiparezi ve ağırlı dizestezi gibi komplikasyonlar nadiren görülmekte ve mortalite ise hemen hemen hiç görülmemektedir. Kordotominin nispeten opioid dirençli olması beklenen ağırlı hastalarda, tedavi stratejisinin erken planlamasına dahil edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (17,31).

Bazı nöropatik ağrı tiplerinin tedavisi olarak, dorsal kök giriş bölgesinin lateral porsiyonunda mikroinsizyonlar ile lezyon oluşturmayı amaçlayan, Sindou ve ark. tarafından 1974'te uygulanmaya başlanan “seçici posterior rizotomi” tekniği ilerleyen yıllarda Nashold ve Ostdahl tarafından geliştirilerek DREZ-operasyonu olarak tanımlanmıştır. Bu işlemin ana endikasyonu, bazen brakial pleksus hasarı ağrısı olarak yanlış tanı konulan “servikal kök avulsiyonuna” bağlı ağrıdır. Bu tür bir ağrı; farmakoterapiye kötü yanıt verir ve spontan remisyona oldukça nadirdir. Bu endikasyona sekonder uygulanan DREZ

operasyonlarının sonuçları birçok çalışmada bildirilmiştir ve toplam başarı oranı, 10 yıllık takiplerde yaklaşık % 60-65'tir. DREZ operasyonları, fantom ekstremiteler ve güdük ağrısının yanı sıra post-herpetik nevralsi için de denenmiştir, ancak bu endikasyonlar üzerindeki sonuç tatmin edici olmamıştır. Yapılan klinik çalışmalarda komşu dorsal kolonun kısmi hasarlanması nedeniyle sensoryel defisit ve ipsilateral ekstremitelerde motor defisit gibi komplikasyonların yaklaşık % 10-20 oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Daha iyi tekniklerin geliştirilmesiyle, posterior horn'da radyofrekans (RF) ile oluşturulan lezyonun büyüklüğünün kontrol edilebilmesi ile birlikte, bu komplikasyonların riskinde belirgin şekilde azalma gözlenmiştir (24,32).

Son yıllarda, yapılan çalışmalar visseral ağrının, dorsal kolonların derin ve orta kısmında yer alan özel bir yükselen yol aracılığıyla iletildiğini göstermiştir. Bu yolun aksonları, ipsilateral dorsal kolonda yükselir ve nosiseptif girdinin kontralateral ventral posterolateral talamusa iletildiği nükleus gracilis'te sonlanır. Bu yeni anatomik verilere dayanarak, visseral ağrının tedavisi olarak orta hat punktat miyelotomi adı verilen yeni bir spinal cerrahi türü geliştirilmiştir. Bu tür bir ağrıyı, farmakolojik olarak yönetmek genellikle zordur ve genellikle bilateral dağıldığı için kordotomi için uygun değildir. Minimal invaziv teknikte uygulanabilmektedir ve onkolojik visseral ağrıdan muzdarip hastalar için bu miyelotomi formunun uygulanması oldukça ümit verici sonuçlara sahip görünmektedir ve önemli bir komplikasyonu da bildirilmemiştir (16,25).

ii-Nöromodülasyon

Ağrının fizyolojisi hakkında yeni bilgiler ışığında geliştirilmiş ve geri dönüşümlü olmaları sebebi ile, ablatif olmayan yöntemler (örneğin, implante elektrotlar yoluyla nöromodülasyon), özellikle de nöropatik ağrı tiplerinin tedavisi için giderek daha fazla kullanılmaktadır.

a-Periferik Sinir Stimülasyonu

Periferik sinir stimülasyonu, kalıcı olarak implante edilen subkutan elektrotlara subkutan jeneratörden, kontinü veya pulse şeklinde radyo frekans dalgaları sağlanarak oluşturulmaktadır. Son makaleler, PSS'nin pelvis veya mediastenden kaynaklanan visseral ağrı için, postherpetik nevralsi için ve inatçı testiküler ağrı (sakral sinir yoluyla) için kullanıldığını bildirmiştir. PSS için diğer endikasyonlar arasında migren veya inatçı baş ağrısı da yer almaktadır (4).

b-Spinal Kord Stimülasyonu

Önceleri Dorsal Kolon Stimülasyonu olarak da adlandırılan spinal kord stimülasyonu günümüzde ağrı için kullanılan stimülasyon yöntemlerinin en popüler olanlarından birisidir. Spinal kord stimülasyonu, hastanın omuriliğine düşük voltajlı elektrik akımı verilerek hedeflenen bölgede beyne giden ağrı sinyallerinin iletiminin engellenmesi ve ağrının kesilmesi işlemidir. Bu yeni uyarı tedavisinin uygulanmaya başlandığı yıllarda elektriksel stimülasyonun sadece medulla spinalisin dorsal boynuzunu etkileyeceği düşünüldüğünden “Dorsal Kolon Stimülasyonu” adı verildi. Ancak ileriki yıllarda elektriksel uyarının medulla spinalisin her yerinde inhibisyon sağladığı ortaya konulduğundan bu işlemin adı Spinal Kord Stimülasyonu (SKS)

olarak değiştirildi. Nöropatik ağrı durumlarında dorsal boynuzların lokal nörokimyasını değiştirdiği ve böylece nöronların hipereksitabilitesinin azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. GABA ve serotonin seviyelerinin arttığı ve eksitator amino asid seviyelerinin baskılandığına dair deneysel kanıtlar vardır. Spinal kord'taki elektrostimülasyonun nihai konumları için, 1 veya 2 kateter benzeri mono veya çoklu kontakt elektrotlar kullanılmaktadır. Bir spinal iğne veya laminektomi yoluyla epidural boşluğa yerleştirilirler. En uygun elektrik kontakt noktalarını ve elektrik stimuluslarının en uygun frekansını ve yoğunluğunu belirlemek için post-implantasyon testlerini dikkatlice yapmak gerekmektedir. Değişik stimülasyon modları ile uyaran verilerek, iğnelenme hissinin, hastanın ağrılı alanını en uygun kapsadığı yer belirlenir ve elektrot cilt altına sabitlenir. Elektrotun ara bağlantıları cilt altından geçirilerek uzak bir noktadan çıkarılır. Deneme süresi sonunda başarılı bir sonuç alınmışsa kalıcı sistemin yerleştirilmesi için intervertebral aralığa yerleştirilen parça kalıcı elektrota bağlanarak sistem tamamlanır. SKS'nin en sık görülen endikasyonları "failed back" sendromunun ağrısı, periferik vasküler hastalığın iskemik ağrısı, anjina pectoris, diyabetik nöropati, brakial pleksus avülsiyonu, servikal rizo-pati, kompleks bölgesel ağrı sendromları I ve II, postherpetik nevralsi ve fantom ekstremitedir. Ayrıca, onkolojik ağrılar için de endikedir (18).

c-Derin Beyin Stimülasyonu

1970'lerde birbirinden bağımsız iki ekip tarafından ağrı tedavisinde DBS kullanımı başlatılmıştır. DBS için ana hedefler, spinothalamik yolun bittiği talamik çekirdek, hatta bedensel veya fasiyal nöropatik ağrı için VPL veya VPM çekirdeklerdir. Nosiseptif ağrı ile ilgili DBS için ana endikasyon PVG ve PAG'ye yerleştirilmesidir. Bu stimülasyonların analjezik etkisi, endojen opioid sekresyonunda eşzamanlı bir yükselişin bulunması ile açıklanmıştır. Bu fenomen, PAG-PVG stimülasyonu ve opioid uygulaması arasındaki çapraz toleransı ve PAG-PVG stimülasyonunun nalokson premedikasyonu ile etkisinin baskılanmasını da açıklamaktadır. Karışık nöropatik ve nosiseptif ağrının tedavisi, hem PAG-PVG hem de VPM-VPL'de çift implantasyon gerektirmektedir. Talamik enfarktüse sekonder ağrı için, internal kapsülün arka bacağına uygulanacak DBS ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır, ancak motor korteks stimülasyonu (MKS) kullanımı günümüzde daha çok tercih edilen bir yaklaşım gibi görünmektedir. DBS'in endike olduğu durumlar arasında kronik bel ağrısı ve failed back sendromu, periferik nöropati ve brakial pleksus avülsiyonuna bağlı ağrılar bulunmaktadır. Talamik ağrı, postherpetik ağrı ve spinal kord yaralanmasından kaynaklanan ağrılarda ise DBS sonrası şiddet azalması pek öngörülmemektedir. Çoğunlukla, DBS'nin etkinliği 7 ila 9 yıl kadar sürmektedir. Perioperatif ana komplikasyon lokal kanamadır (%4.1) ve ameliyat sonrası enfeksiyon veya cildin erozyonu da diğer komplikasyonlar arasında sayılabilmektedir (5,6).

d-Motor Korteks Stimülasyonu

Yirmi yıl önce, MKS, Tsubokawa ve ark. tarafından, özellikle inatçı yüz ağrısı ve santral ağrı sendromu olan hastalarda etkili olduğu bulunmuştur (36). Aynı zamanda, presantral stimülasyon olarak da bilinen MKS, diğer birkaç nöropatik ağrı tipinde talamik (VPM ve VPL) stimülasyon kadar etkili olduğu bildi-

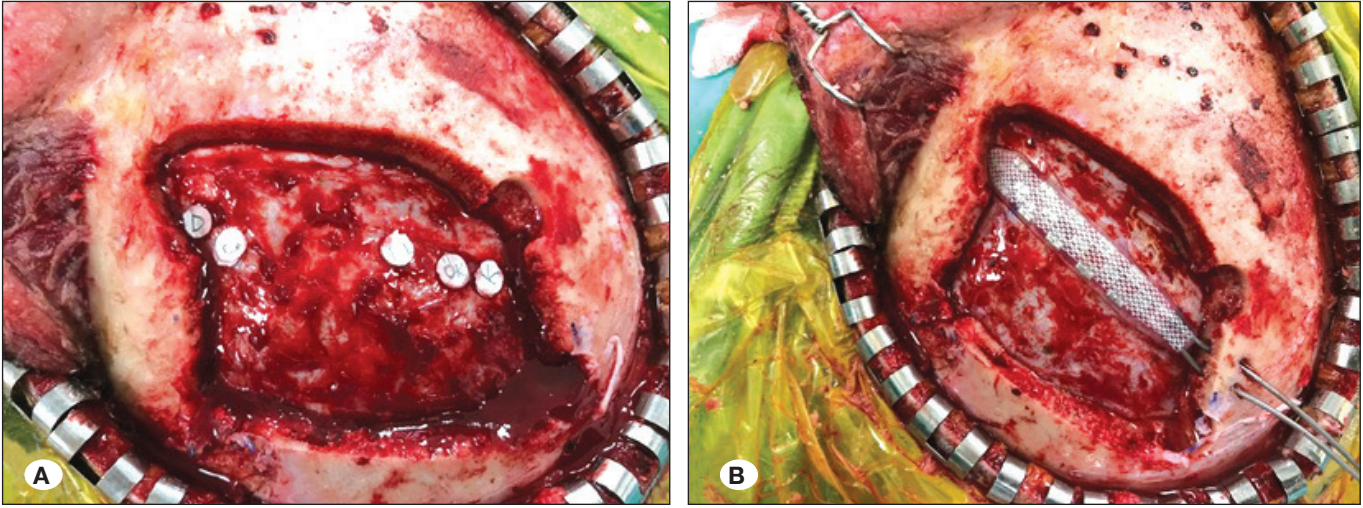
rilmiştir. Post-stroke ve talamik ağrısı olan hastalarda motor korteks stimülasyonu tercih edilmektedir. Ayrıca, MKS için diğer endikasyonlar; trigeminal ağrı, kronik bel ağrısı ve deafferentasyon ağrısı olarak sayılabilmektedir. Dirençli nörojenik ağrısı olan olgularda epidural elektrod implantasyonu vasıtasıyla yapılan motor korteks stimülasyonun, birçok olguda etkin ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir. MKS'nun ağrı kontrolündeki etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle beraber nonnosiseptif ve nosiseptif duysal işlemler arasındaki ilişkiyi restore ettiği savunulmaktadır. Ayrıca, epidural motor korteks stimülasyonunun (MKS) ağrı kontrolünde daha az invazif ve derin beyin stimülasyonundan daha güvenli bir alternatif tedavi yöntemi olduğu ve talamik burst aktiviteye neden olmadığı da bildirilmiştir. Motor korteks stimülasyonu için, işlem lokal anestezi altında basit burhole ile veya genel anestezi altında kraniotomiyle yapılabilir. Kraniotomiyle yapılması, santral sulkusun yerinin belirlenmesi için, elektrofizyolojik testlerin uygulanmasını kolaylaştırır. İşlemin nöronavigasyon ve intraoperatif nöromonitörizasyon eşliğinde yapılması gerekmektedir. Strip elektrod ile faz karşılaşmasına bakılarak ve monopolar elektrod ile kortikal haritalama işlemi uygulanarak presantral gyrusun ve santral sulkusun doğru ve tam olarak belirlenmesi gerekmektedir (Şekil 1). Ciddi komplikasyonlar nadirdir; epileptik nöbetler (intra-operatif veya deneme süresi boyunca), enfeksiyonlar ve gerilmeye bağlı kırılma gibi elektrod hasarlanmaları ve donanım sorunlarıdır (19,35).

e-İntraspinal (İntratekal) İlaç Tedavisi

Ablatif cerrahiler ve elektriksel nöromodülasyon dışında, intraspinal (intratekal) ilaç tedavisi de ağrı kontrolü için sıkça kullanılan uygulamalar arasındadır. Birçok intratekal ilaç tedavisi uygulamasında, infüzyon morfin veya diğer opioidleri ve lokal anestezikleri içermektedir (morfin, klonidin, baklofen ve zikonidin). İntratekal olarak verilen opioidler, spinal kordun arka boynuzunda substantia gelatinosa'daki reseptörler üzerinde etkilidirler. Opioidlerin etki mekanizması; kalsiyum kanallarının presinaptik inhibisyonu ile primer aferentlerden nörotransmitter salınımını önleme şeklindedir. Kateterin istenilen seviyede yerleştirilmesi için çeşitli teknikler vardır. Dış rezervuara olan bağlantı, 2 - 3 günlük bir deneme süresine olanak sağlar, ardından hasta fayda görmüşse pompanın kalıcı olarak implantasyonu yapılır. Pompa değişik frekanslarda akım iletimi için programlanabilir ve rezervuarı birkaç ayda bir perkütan olarak doldurulur, genellikle 3-4 yılda bir pompa değişimi yapılır. Geçmişte, bu prosedür esas olarak onkolojik ağrılar ile sınırlı iken; günümüzde, onkolojik olmayan nöropatik ağrının tedavisi için morfin, lokal anestezikler ve klonidin karışımları ile endikasyonları genişletilmiştir (12,36).

■ SON GELİŞMELER

Ağrı cerrahisinde son gelişmeler ve gelecek ile ilgili güncel literatür tarandığı zaman yeni gelişmelerin genellikle nöromodülasyon terapileri üzerine olduğu dikkati çekmektedir. Son klinik araştırmalar, nöromodülasyon terapilerinde enerjinin nöral yapılara verilme şeklinin önemini vurgulamıştır. Bu, son birkaç yıl içinde yeni dalga formları ve stimülasyon paradigmarının geliştirilmesine odaklanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Dalga genişliği 30 s'de ve genliği 1-5



Şekil 1: İntraoperatif nöromonitörizasyon ve nöronavigasyon eşliğinde, dudak, çene, el, ön kol ve kol bölgeleri saptanarak motor korteksin epidural alanda lokalize edilmesinin ardından (A), santral nöropatik ağrı yakınması olması nedeniyle motor korteks stimulatörü elektrodu implantasyonunun ameliyat görüntüsü (B).

mA arasında değişen yüksek frekanslı (10 khz) stimülasyon, en son gelişmeler arasındadır. Bu stimülasyon tedavisi randomize kontrollü bir çalışmada, kronik bel ağrısının tedavisinde, yaşam kalitesini iyileştirmede geleneksel / tonik stimülasyona göre üstünlük göstermiştir (13). Ayrıca “Burst SKS” olarak tanımlanan yeni SKS dalga formu (her biri 40 Hz’de tekrarlanan repolarizasyon dalgasının ardından 500 Hz’de iletilen beş 1000 sn’lik puls dizisi), lumbosakral ağrı bileşeninin tedavisinde geleneksel SKS’den üstün olduğu kanıtlanmış bir başka SKS paradigmasıdır (2). Konvansiyonel SKS (açık döngü) sistemleriyle ilgili ana sorunlardan biri postürel değişiklikler sırasında kapsamı korumak için stimülasyon akımının manuel olarak ayarlanması ihtiyacıdır. Postürel değişikliklerle karşılaşılan yan etkileri nötralize etmek için kapalı döngü SKS geliştirilmiştir. Bu stimülasyon terapisi, bireysel uyarılmış bileşik aksiyon potansiyelini (ECAP) ölçer ve bunları istenilen dorsal kolon lifi alım seviyelerini otomatik olarak korumak için geri besleme kontrol mekanizması olarak kullanır. Hastanın ağrısının azaldığı optimal ECAP genişliği referans olarak belirlenir ve geri besleme algoritması ile giriş akımını sabit tutmak için sürekli değişiklikler görülür. Bacak ve bel ağrısının tedavisinde kapalı devre SKS sisteminin etkinliğini ve güvenliğini gösteren prospektif, çok merkezli çalışma Russo ve ark. tarafından bildirilmiştir (30).

Geleneksel SKS’nin kronik, fokal nöropatik ağrılı hastalarda, “tercih edilen tedavi” olduğu düşünüldüğü halde, sürekli bir rahatlama sağlayamaması en büyük dezavantajlarından biridir. Prospektif bir çalışmada; kompleks bölgesel ağrı sendromunda, SKS tedavisinin 2 yıllık takiplerde, tek başına fizik tedaviden daha iyi olmadığı gösterilmiştir (15). Bu çalışmalar sonucunda kompleks bölgesel ağrı sendromu için dorsal kök ganglion stimülasyonu (DKGS) adında yeni bir nöromodülasyon terapisi geliştirilmiştir. DKGS’nin uygulanmaya başlamasından bu yana, sadece nöromodülasyon için değil, aynı zamanda bir bütün olarak ağrı alanındaki tedaviler için de çığır

açan kanıtlanmış çeşitli benzersiz ve yeni deneyimler üzerine birçok makale yayınlanmıştır (8).

Bağımsız bir konu olmasına rağmen, refrakter epilepsi ve depresyon tedavisinde etkinliğin yanı sıra nosisepsiyonu modüle ettiği gösterilen implante edilebilir ve portatif vagus sinir stimülatörlerinde son zamanlarda önemli gelişmeler olmuştur. Endikasyonları arasında; trigeminal allodini, fibromiyalji, kronik pelvik ağrı ve baş ağrısı bulunmaktadır (3). Periferik sinir stimülasyon teknolojisindeki birkaç yeni gelişme, daha iyi uyumluluk ve kullanım kolaylığı ile sonuçlanmıştır. Nöropatik ağrı tedavisinde median siniri hedef alan, bağlantıyı yönlendirmek için kablosuz batarya ile yeni bir uyarıcı sistem kullanarak yeni bir metot uygulanan çalışmada, 5 günlük tedavi süresince ağrı azalmasının yanısıra komplikasyonlarda da azalma saptanmış ve oral opioid tüketiminin azaldığı bildirilmiştir (7).

Bunun dışında perkütan uygulamalar da son gelişmeler arasında dikkati çekmektedir. Perkütan nöroliz ve nöromodülasyon, refrakter ağrılı onkolojik hastalarda ağrının azalması için uygulanabilir ve tekrarlanabilir, verimli (%70-80 başarı oranı) ve güvenli olduğu iddia edilen palyatif tedavilerdir. Perkütan nörolizi, bir kimyasal maddenin enjeksiyonu (fenol veya alkol) veya sürekli radyofrekans veya kriyoablasyon uygulaması ile yapılabilir (9).

Fantom ekstremité ağrısı şiddetini azaltmak için periferik sinir yapılarını hedef alan yeni yaklaşımlar geliştirilmeye devam edilmektedir. Doğrudan çevredeki ektopik elektriksel aktiviteyi düzeltmeyi hedefleyen transkutanöz elektriksel sinir uyarımı ve DKG stimülasyonundan, CNS yoluyla yukarıdan aşağı nöromodülasyonu düzenleyen kapalı döngü nöroprotetikler ve “virtüel reality” müdahalelerine kadar uzanan ve tekrarlayıcı transkraniyal magnetik stimülasyonları da içeren bu yeni periferik yöntemler, ağrıyı iyileştirme konusunda oldukça umut vaat edici sonuçlara sahiptirler (27).

DBS alanındaki yeni gelişmeler arasında ise; kapalı döngü DBS sistemlerinin kullanılmaya başlanması, faz kontrollü ve model tabanlı sistemlerin kullanımı, koordine bir şekilde resetlenebilen sistemlerin kullanılması, yüksek rezolüsyonlu elektrodların kullanılması ve daha küçük boyutlarda ve etkin, şarj edilebilir bataryaların kullanılması, hem cerrahinin hem de hastaların konforunu artırmakta ve istenmeyen etkilerde azalma sağlamaktadır (22).

Son gelişmeler, focused ultrasonun (FUS) nöropatik ağrı için alternatif bir invazif olmayan terapötik seçenek olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. FUS'un ablatif etkileri, nörolojik hareket bozukluklarının tedavisi olarak iyi tanınmasına rağmen, FUS'un periferik kronik ağrının tedavisi için oldukça etkili olduğu literatürde güncel çalışmalarda bildirilmiştir. Düşük FUS dozlarının, duyuşsal aksiyon potansiyellerinin geçici olarak azalmasına sebep olduğu ve kısa bir süre sonra iyileştiği gösterilmiştir. Ek olarak, diyabetik polinöropati oluşturulmuş rat modellerinde siyatik sinirlerin duyuşsal iletiminin geçici olarak engellendiği ortaya konulmuştur. Aksiyon potansiyellerindeki bu geçici azalma, ultrason aracılı ağrı kontrolü ve azalmış alodinini için potansiyel bir etki mekanizması olarak görülmektedir (28).

■ KAYNAKLAR

- Al Tamimi M, Davids HR, Barolat G, Krusch J, Ford T: Subcutaneous peripheral nerve stimulation treatment for chronic pelvic pain. *Neuromodulation* 11(4):277-281, 2008
- Amirdelfan K, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Morgan DM, Kapural L, Vallejo R, Sitzman BT, Yearwood TL, Bundschu R, et al. Long-term quality of life improvement for chronic intractable back and leg pain patients using spinal cord stimulation: 12-month results from the SENZA-RCT. *Qual Life Res* 27: 2035-2044, 2018
- Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S: Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: A review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol* 22: 1260-1268, 2015
- Bitar RG, Teddy PG: Peripheral neuromodulation of pain. *J Clin Neurosci* 16:1259-1261, 2009
- Boccard SGJ, Prangnell SJ, Pycroft L, Cheeran B, Moir L, Pereira EAC, Fitzgerald JJ, Green AL, Aziz TZ: Long-term results of deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex for neuropathic pain. *World Neurosurg* 106:625-637, 2017
- Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL: Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery* 72: 221-230; discussion 231, 2013
- Deer TR, Levy RM, Rosenfeld EL: Prospective clinical study of a new implantable peripheral nerve stimulation device to treat chronic pain. *Clin J Pain* 26:359-372, 2010
- Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Grider JS, Provenzano D, Lubenow TR, Fitzgerald JJ, Hunter C, Falowski S, Sayed D, et al: The neuromodulation appropriateness consensus committee on best practices for dorsal root ganglion stimulation. *Neuromodulation* 22(1):1-35, 2019
- Filippiadis DK, Tselikas L, Tsitskari M, Kelekis A, de Baere T, Ryan AG: Percutaneous neurolysis for pain management in oncological patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019 (Epub ahead of print)
- Foerster O: Vorderseitenstrangdurchschneidung im Rückenmark zur Beseitigung von Schmerzen. *Berl Klin Wschr* 50:1499,1913
- Giller Cole A: The neurosurgical treatment of pain. *Arch Neurol* 60:1537-1540, 2003
- Jamison RN, Washington TA, Fanciullo GJ, Ross EL, McHugo GJ, Baird JC: Do implantable devices improve mood? Comparisons of chronic pain patients with or without an implantable device. *Neuromodulation* 11(4):260-266, 2008
- Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Yearwood TL, Bundschu R, et al: Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery* 79:667-677, 2016
- Keller T, Krames ES: "On the shoulders of giants": A history of the understandings of pain, leading to the understandings of neuromodulation. *Neuromodulation* 12(2):77-84, 2009
- Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M: Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: Five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 108:292-298, 2008
- Kim YS, Kwon SJ: High thoracic midline dorsal column myelotomy for severe visceral pain due to advanced stomach cancer. *Neurosurgery* 46:85-92, 2000
- Lahuerta J, Bowsher D, Lipton S, Buxton PH: Percutaneous cervical cordotomy: A review of 181 operations on 146 patients with a study on the location of "pain fibers" in the C-2 spinal cord segment of 29 cases. *J Neurosurg* 80:975-985, 1994
- Lee A, Pititsis J: Spinal cord stimulation: Indications and outcomes. *Neurosurg Focus* 21:1-6, 2006
- Lefaucheur JP: The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin* 36:117-124, 2006
- Leriche R: The surgery of pain. London: Baillière, Tindall & Cox, 1939
- Levy RM, Deer TR, Henderson J: Intracranial neurostimulation for pain control: A review. *Pain Physician* 13:157-165, 2010
- Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, Matthews K, McIntyre CC, Schlaepfer TE, Schulder M, Temel Y, Volkmann J, Krauss JK: Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 15(3):148-160, 2019
- Machado AG, Mogilner AY, Rezaei AR: Motor cortex stimulation for persistent non-cancer pain. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009:2239-2249
- Nashold BS, Ost Dahl RH: Dorsal root entry zone lesions for pain relief. *J Neurosurg* 51:59-69, 1979

25. Nauta HJW, Soukup VM, Fabian RH, Lin JT, Grady JJ, Williams CG et al: Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. *J Neurosurg* 92:125–130, 2000
26. Noordenbos W: Pain. Amsterdam: Elsevier, 1959
27. Petersen BA, Nanivadekar AC, Chandrasekaran S, Fisher LE: Phantom limb pain: Peripheral neuromodulatory and neuroprosthetic approaches to treatment. *Muscle Nerve* 59(2):154–167, 2019
28. Prabhala T, Hellman A, Walling I, Maietta T, Qian J, Burdette C, Neubauer P, Shao M, Stapleton A, Thibodeau J, Pilitsis JG: External focused ultrasound treatment for neuropathic pain induced by common peroneal nerve injury. *Neurosci Lett* 684: 145–151, 2018
29. Richardson DE, Akil H: Pain reduction by electrical brain stimulation in man—acute administration in periaqueductal sites. *J Neurosurg* 97:178–183, 2003
30. Russo M, Cousins MJ, Brooker C, Taylor N, Boesel T, Sullivan R, Poree L, Shariati NH, Hanson E, Parker J: Effective relief of pain and associated symptoms with closed-loop spinal cord stimulation system: Preliminary results of the avalon study. *Neuromodulation* 21:38–47, 2018
31. Sanders M, Zuurmond W: Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 13:1509–1512, 1995
32. Sindou M, Fischer G, Goutell A, Mansuy L: La radiculotomie postérieure selective. Premiers résultats dans la chirurgie de la douleur. *Neurochirurgie* 20:397–408, 1974
33. Sjöqvist O: Studies on pain conduction in the trigeminal nerve. *Acta Psychiatr Neurol Suppl* 17:1–139, 1938
34. Spiller WG, Martin E: The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the anterolateral column of the spinal cord. *JAMA* 58:1489–1490, 1912
35. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 78:393–401, 1993
36. van Velthoven CTJ, Kavelaars A, Heijnen CJ: Mesenchymal stem cells as an effective therapy to treat neonatal hypoxo-ischemic brain damage. *Pediatric Research* 71(4):474–481, 2012
37. Wallace BA, Ashkan K, Benabid AL: Deep brain stimulation for the treatment of chronic, intractable pain. *Neurosurg Clin N Am* 15:343–357, 2004