



Derleme

Geliş Tarihi: 27.08.2021
Kabul Tarihi: 30.08.2021

Tremorda Cerrahi Endikasyonlar ve Sonuçlar

Surgical Indications and Results in Tremor

Yakup Ozan TÜRKMEÑOĞLU¹, Feridun ACAR²¹Denizli Servergazi Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Denizli, Türkiye²Denizli Odak Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Denizli, Türkiye

Yazışma adresi: Yakup Ozan TÜRKMEÑOĞLU ✉ yozanturkmenoglu@hotmail.com

ÖZ

Tremor bir vücut bölümünün ritmik, istemsiz, sabit bir nokta etrafında düzenli olarak titreme hareketi olup tedavi yaklaşımlarında ilk basamak öncelikli olarak medikal tedavidir. Medikal tedavilerin yetersiz kaldığı ya da yan etkilerinden dolayı kontrendike olduğu durumlarda nöroşirürjikal cerrahi girişimler gündeme gelebilmektedir. Esansiyel tremor, Parkinson hastalığına bağlı tremor, Holmes tremoru ve multiple skleroz tremorundan etkilenen hastalarda cerrahi tedaviler düşünülebilmektedir. Gama Knife ya da radyofrekans talamotomi, odaklanmış ultrason talamotomi gibi lezyon cerrahilerinin yanı sıra derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Talamus, subtalamik nukleus ve internal globus pallidusa yapılan cerrahi müdahaleler ile hareket bozukluğu hastalarının tedavileri mümkün olabilmektedir. Hastaların özelliklerine göre doğru endikasyonlarda bu tür cerrahiler ile yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Derin beyin stimülasyonu, Gamma knife, Odaklanmış ultrason, Talamotomi, Tremor

ABSTRACT

Tremor is the rhythmic, involuntary, regular trembling movement of a body part around a fixed point, and the first-line treatment is primarily medical treatment. In cases where medical treatments are insufficient or contraindicated due to their side effects, neurosurgical interventions may come to the fore. Surgical treatments can be considered in patients affected by essential tremor, Parkinson's disease tremor, Holmes tremor, and multiple sclerosis tremor. In addition to lesion surgeries such as Gamma Knife or radiofrequency thalamotomy, and focused ultrasound thalamotomy, there are surgical treatment options such as deep brain stimulation. It is possible to treat movement disorders with surgical interventions on the thalamus, subthalamic nucleus and internal globus pallidus. According to the characteristics of the patients, satisfactory results are obtained with such surgeries in the right indications.

KEYWORDS: Deep brain stimulation, Gamma knife, Focused ultrasound, Thalamotomy, Tremor

■ GİRİŞ

Tremor bir vücut bölümünün ritmik, istemsiz, sabit bir nokta etrafında düzenli olarak titreme hareketidir. Agonist ve antagonist kasların eş zamanlı alternan veya simutan kasılması sonucu meydana gelmektedir (61).

Tremor hareket bozukluğu hastalıkları arasında en sık görülenidir (45). Etkilenen bireylerde değişken klinik prezantasyon-

larla karşımıza çıkmakta olup, ortaya çıktığı konuma, amplitüd ve frekansına göre tanımlanan heterojen bir hastalıktır. Klinikte fizyolojik tremor, esansiyel tremor (ET) (4-12 Hz), primer ortostatik tremor, distonik tremor (DT), Parkinson hastalığı tremoru, serebellar tremor (3-5 Hz), Holmes tremoru (orta beyin tremoru, rubral tremor), palatal tremor (1-3 Hz), çene tremoru, toksik tremor ve psikojenik tremor gibi farklı tremor çeşitleri ile karşılaşılabilceği bilinmelidir (2).

Tedavi yaklaşımlarında ilk basamak öncelikli olarak medikal tedavidir. Medikal tedavilerin yetersiz kaldığı ya da yan etkilerinden dolayı kontrendike olduğu durumlarda nöroşirürjikal cerrahi girişimler gündeme gelebilmektedir. Esansiyel tremor, Parkinson hastalığına bağlı tremor, Holmes tremoru ve multiple skleroz (MS) tremorundan etkilenen hastalarda cerrahi tedaviler düşünülebilir. Gama Knife ya da radyofrekans talamotomi, odaklanmış ultrason talamotomi gibi lezyon cerrahileri (irreversible) ve derin beyin stimülasyonu (DBS) (reversible) gibi cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır (23).

Eski Mısır, Hindistan, İsrail ve Yunanistan'da tremorla ilgili yazılı kayıtlar bulunmuştur. Bergama'lı Galen'in (130-200) yazılarından ve daha sonra Sylvius de la Boe (1680), Van Swieten (1745) ve Sauvages'in (1768) yazılarından anlaşıldığına göre tremorla ilgilenen hekimler istirahat ve kinetik tremoru tanımlamışlardır. Ondokuzuncu yüzyılda, "esansiyel" terimi, tıbbi nedeni belirlenememiş ve ailesel yatkınlık gözlenen birçok hastalık için kullanılmıştır (44). İlk defa 1874 yılında Pietro Buresi tarafından "tremore semplice essenziale" şeklinde kullanılmıştır. Hareket bozuklukları hastalıklarında beynin motor korteks, kortikospinal yollar ve serebral pedinküllerine yapılan lezyonları içeren cerrahi tedaviler 1900'lü yılların başlarına kadar uzanmaktadır (27). İlk zamanlarda öncelikli olarak tremor gibi hiperkinetik hareket bozukluklarının tedavisi üzerinde durulmuştur. Bu erken dönemde yapılan lezyon cerrahilerinde defisitli motor kayıpların görüldüğü komplikasyon oranları çok fazlaydı. 1947'de Philadelphia'da Temple Üniversitesi'nden nörolog Spiegel ve nöroşirürjiyen Wycis psikişirürjide yaygın olarak yapılan frontal lobotominin olası komplikasyonlarından kaçınmak istemeleri sonucunda stereotaktik baş çerçeve sistemi aparatı geliştirilerek fonksiyonel stereotaksinin öncüsü oldular ve bu sayede çok küçük subkortikal yapıların hedeflenerek ablatif yöntemlerle lezyon oluşturulabilmesini mümkün hâle getirdiler (63). Bu süreçte Spiegel ve Wycis hedeflerini değiştirerek hareket bozuklukları konusuna odaklandılar ve Huntington koresi, koreatetoz, Parkinson hastalığı tremorunda; önceleri

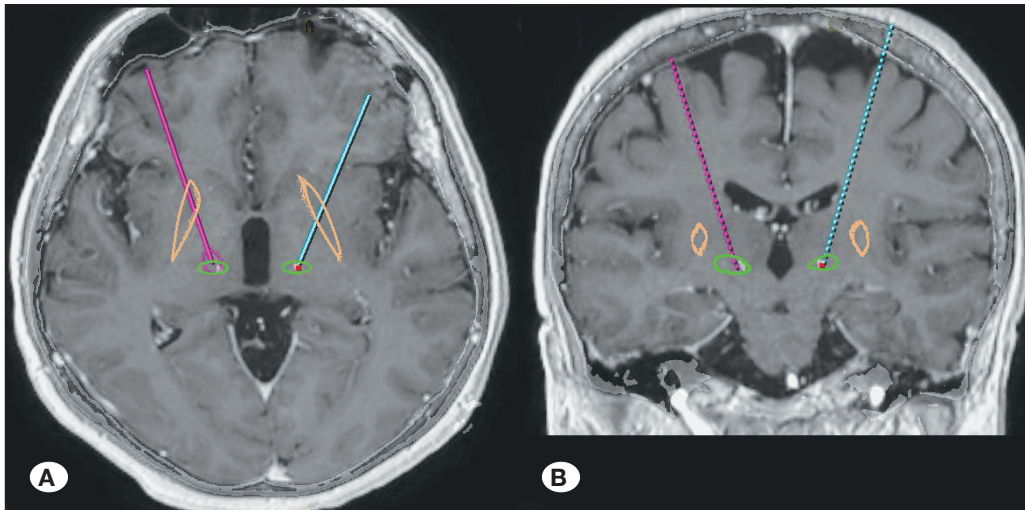
Meyers, Fenelon ve Guiot'un açık cerrahi yaklaşımla lezyon oluşturdukları bölgelerde stereotaktik yaklaşımla lezyon oluşturdular (62). Bu lezyon günümüzdeki pallidotomiden farklı olarak globus pallidus internusun (GPi) daha posteroventral kısmına yapılmaktaydı. 1953 yılında Cooper, tremoru olan bir hastada pedinkülotomi sırasında anterior koroidal arteri bağlaması sonucunda karşı ekstremitelerde tremor ve rijiditede dramatik olarak düzelme gördü (13). Daha sonraki olgularda, globus pallidusu da içeren bazal gangliyonlarda birçok yapının ana kan akımı kesildi (13). Ciddi komplikasyonlar oluşturması ve iyi sonuçlar elde edilememesinden dolayı bu işlem terk edildi. Hassler 1955 yılında, tremor için talamotominin pallidotomiden daha etkin olduğunu bildirdi (25). 1960 yılında Svännilson ve ark. pallidotomide lezyon lokalizasyonun önemini, posterior lezyonların anteriorda yapılan lezyonlardan daha üstün olduğunu bildirdi (66). 1967 yılında Parkinson hastalığında levodopanin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla, cerrahi yaklaşımlardan uzaklaşıldı (14). 1980'lerde medikal tedaviye dirençli olan tremor hastalarında talamotomi tekrar gündeme gelerek cerrahiye olan dönüşü artırdı (67).

■ CERRAHİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Medikal tedavilerin yetersiz kaldığı ya da direnç geliştiği hareket bozukluklarında veya bu tedavilerin yan etkilerine bağlı istenmeyen durumlarda cerrahi yaklaşımlar gerekli olabilmektedir. Talamus, subtalamik nukleus (STN) ve internal globus pallidusa (GPi) yapılan cerrahi müdahale ile hareket bozukluğu hastalıklarının tedavileri mümkün olmaktadır (Şekil 1A, B). Geri dönüşümsüz olması ve yan etkileri nedeniyle son yıllarda yerini DBS'e bırakmış olsa da lezyon cerrahisi özellikle tremor ve distoni gibi hareket bozuklukları tedavisinde uygulanmaya devam etmektedir (2,3).

Radyofrekans Talamotomi

Parkinson hastalığı tremorunda medikal tedaviye direnç söz konusuysa talamotomi iyi bir seçenektir. Ayrıca esansiyel tremor, Holmes tremoru, multiple skleroz tremoru, iskemik ve posttravmatik tremor gibi durumlarda ve bazen distonide ta-



Şekil 1: Preoperatif planlama. **A)** Kontrastlı T1 MRG'nin aksiyel görünümü. GPi ve GPe (turuncu), VİM (yeşil) **B)** Çekirdek segmentlerinin T1 kontrastlı MRG'da koronal görünümü. GPi ve GPe (turuncu), VİM (yeşil)

lamotomi yapılabilir (2). Subtalamik çekirdek stimulasyonu tremorda oldukça yüksek etkinlik gösterir. Bunun yanı sıra talamik derin beyin stimulasyonu da bir diğer alternatiftir. Talamusta tremor için hedef VİM (Talamus nükleus ventralis intermedius) çekirdeğidir (3).

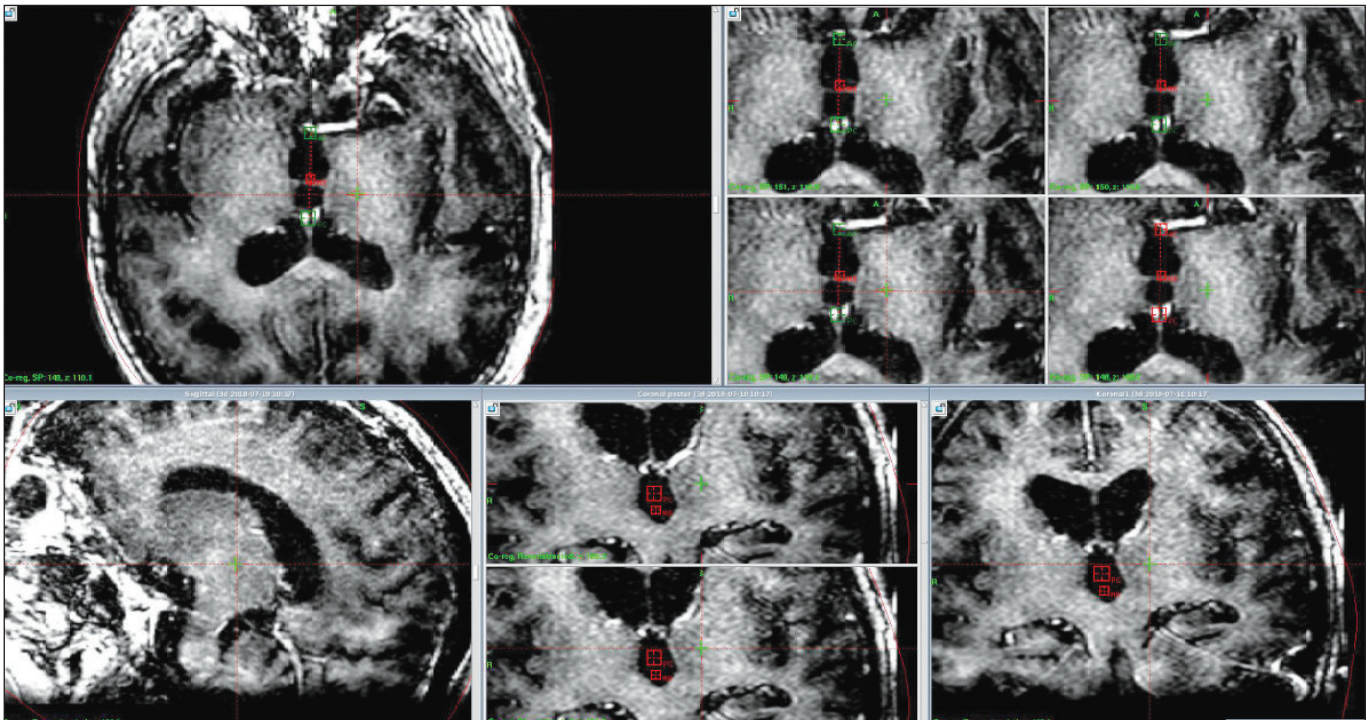
Talamotomi uygulamasında baş kısmına stereotaksik çerçeve yerleştirildikten sonra MRG görüntüleme ile hedef koordinatlar hesaplanır ve hasta ameliyathaneye alınır. Parkinson hastaları, operasyon sırasında "off" durumunda olmalı, 1 gün önceden antiparkinson ilaç tedavisi kesilmelidir. Lokal anestezi altında bilinç açık durumda kafatasına burr hole açılmasını takiben elektrotlar hesaplanan hedef koordinatlara yerleştirilir. Elektrot ucu Radyofrekans cihazına bağlanarak oluşması istenilen ısı derecesi ve süresi ayarlanır. Oluşacak lezyonun büyüklüğü; ısı, elektrot ucunun çapı ve süreye bağlı olarak değişmektedir (3). Bu lezyon ile merkezde koagülasyon nekrozu ve etraf dokuda ödem oluşmaktadır (64). Isı 42-44°C ile 60 saniye boyunca uygulanarak dokuda geçici fonksiyon kaybı meydana getirilmektedir. Bu esnada tremor varsa, tremorun kaybolup kaybolmadığı, hemiparezi, hemihipoestezi, göz hareket bozukluğu gibi yan etkiler olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu yan etkiler olmaksızın tremor kayboluyorsa bu alana kalıcı lezyon oluşturulmalıdır. 80°C'de 60 saniye boyunca işlem yapılarak genellikle 2 mm aralıklarla superiora doğru iki lezyon daha oluşturularak işleme son verilir. Bu yöntemle talamus nükleus ventralis intermedius'unda lezyon oluşturularak serebellotalamik döngü kırılır. Toplam işlem 2-3 saat sürmektedir. Deneyimli bir cerrahi ekip uygulamanın mortalite ve morbiditesini azalmaktadır. İşlem sonrası Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ile hemorajik bir komplikasyon olup olmadığı ve lezyon alanı kontrol edilmelidir. Operasyon sonrası kanama ihtimali

%1'in altındadır ve yine nadir olarak enfeksiyon görülebilmektedir (2). Tek taraflı yapılan bir talamotomi sonucu dizartri, kontralateral motor zayıflık, yürüyüş anormalliği, parestezi ve kognitif zayıflık %2'den daha azdır (10). Talamotomi sıklıkla dominant eli kurtaracak şekilde tek taraflı yapılabilir. Bilateral talamotomi operasyonları sonrasında çoğunlukla dirençli dizartri ve mutizm gibi konuşma bozuklukları görülmekle birlikte, ataksi, motor defisit, kognitif bozukluk, disfaji, homonim hemianopsi ve fasiyal parezi gibi komplikasyonlarda ortaya çıkabilir (75). Uzun süreli takiplerde talamotomi tremoru %80 oranında durdurabilmektedir fakat bradikineziye karşı etkisizdir (3,75).

Gamma Knife Talamotomi

Günümüzde intrakraniyal metastaz, AVM, hipofiz adenomu, meningiom, vestibuler schwannom başta olmak üzere birçok patolojide kullanılmakta olan Gamma Knife radyocerrahisi, bitişik dokulara kasıtsız yan hasar vermeden, arzu edilen bir hedefte normal veya patolojik hücrelerin kesin olarak yok edilmesinden oluşur (15,37). Gamma Knife 1951'de, inatçı kanser ağrısı olan iki hastayı tedavi etmek için uygulayan Leksell tarafından tanımlanmıştır (38,39). Görüntüleme tetkiklerinin ilerlemesi ile fonksiyonel nöroşirürjide de giderek artan sayıda hastada kullanılmaktadır. Gamma Knife talamotomi, burr hole gerektirmediği için invaziv olmayan veya minimal invaziv bir prosedür olarak kabul edilir. Gamma Knife talamotomide nörolojik görüntüleme ve bir stereotaktik yapı kılavuzluğunda VİM nükleusuna eksternal radyasyon verilir (Şekil 2).

Dirençli tremor tedavisi için Gamma Knife radyasyon dozu yaklaşık 120-180 Gy'dir (50,51); bununla birlikte, tremor bastırma etkileri genellikle haftalar, aylar ve hatta 1 yıl gibi geç



Şekil 2: Esansiyel tremoru olan hastada 140 Gy doz ile yapılan sol VİM Gamma Knife Talamotomi uygulaması.

bir tarihe kadar uzayabilmektedir (34,41,73). Titremelerdeki iyileşmelerin, VİM çekirdeğinde net nekroz olmadan önce bile meydana geldiği gösterilmiştir (16,20,34,52). İnternal kapsülün VİM'e yakınlığı göz önüne alındığında, bu yapıya radyasyon hasarının önlenmesi çok önemlidir. Genellikle tedavi 50-75 dk kadar sürmektedir. Bu işlem için seçilen hastaların çoğu tıbbi ya da nörolojik eşzamanlı hastalıklar nedeniyle (örn. kronik antikoagülasyon kullanımı, immün süpresyon, şiddetli kardiyovasküler hastalık, >80 yaş, diabetes mellitus ve epilepsi) DBS cerrahisi için zayıf adaylardır (34,41,52).

Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)

DBS, Spiegel ve Wycis'in stereotaktik baş çerçeve sistemini geliştirip ablatif yöntemlerle lezyon oluşturulabileceğinin tanımlanmasıyla kökenleri atılmış ve daha sonraları gelişimi Benabit ve Pollac tarafından 1987 yılında modern hâliyle revize edilerek tremor tedavisinde kullanılmıştır. 1991 yılında ilk kez lezyon cerrahisine alternatif tedavi olarak literatüre girmiştir (4). Talamik DBS, 1997 yılında esansiyel tremor ve parkinson hastalığı tremoru tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını almıştır (60).

DBS, beyinde stereotaktik olarak hedeflenen bazı çekirdeklerin elektriksel akım ile uyarılarak bu çekirdeklerdeki elektriksel aktivitenin değiştirilmesi sonucunda çeşitli klinik yararlar sağlamaktadır. Günümüzde, endikasyona göre değişmekle birlikte, hedef çekirdekler VİM, STN, GPi çekirdekleri ve yakın zamanda gündeme gelen pedinkülopontin çekirdekten (PPN) oluşmaktadır (65). DBS ile talamusun VİM çekirdeğinin uyarılması tremor tedavisinde iyi bir cerrahi alternatiftir (Şekil 3). Bugün için tremor, distoni ve Parkinson hastalığı tedavisinde DBS kullanımının etkinliği kanıtlanmıştır (30). Bununla birlikte son yıllarda majör depresyon, obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda, bazı epilepsi hastalarında, Tourette sendromunda ve Huntington vakalarının tedavisinde de kullanılmaktadır (30,60).

Stereotaktik baş çerçeve sistemi kullanılarak ince bir makro-elektrot beyinde hedef alınan çekirdeğe yerleştirilmektedir. Bu kablonun ucunda 4 kontakt noktası bulunmaktadır. Kablonun diğer ucu cilt altından konnektörler yardımı ile geçirilerek göğüs ön duvarında bulunan bir jeneratöre bağlanır. Bu jeneratörden verilen sinyallerle hedef çekirdek uyarılarak hastada oluşan etkiler gözlemlenebilmektedir. Jeneratörden hangi özellikte elektrik akımı verileceği uzaktan kumanda sistemi sayesinde ayarlanabilmektedir (2).

DBS hızlı bir şekilde hareket bozuklukları tedavisinde yaygınlaşmıştır. Lezyon cerrahisine göre geri dönüştürülebilir olması en önemli avantajı hâline gelmiştir. Bu nedenle komplikasyon oranı daha düşük olmakla birlikte bilateral olarak güvenle yerleştirilebilir olması da çok önemlidir (53). Fakat DBS için tecrübesi yüksek bir ekibe ve periyodik takiplere ihtiyaç duyulmaktadır. İlk zamanlarda pil jeneratörlerin kullanıma bağlı olarak ömrü 3-5 yıl arasında değişmekteydi ancak son yıllarda yeni üretilen jeneratörlerin ortalama ömrü 9-10 yıla kadar dayanmaktadır. Pil tükendiğinde lokal anestezi altında değiştirilmektedir (60,30).

DBS donanım komplikasyonları arasında bulunan elektrot kırılması, elektrot yer değiştirmesi, pil jeneratörde elektriksel

ve mekanik problemler, bağlantı-kablo işlev bozuklukları, dış ortamdaki elektromanyetik etkilenmeler ve özellikle enfeksiyon hastalarının yaklaşık %25'inde ortaya çıkabilmektedir (78). Cerrahiye bağlı bildirilen yan etkiler arasında en sık nöbet gözlenirken, parestezi (%6-36), distoni (%2-9), dizartri (%3-18), yürüme bozuklukları (%3-8) gibi yan etkiler genellikle geçici olup, elektriksel stimülasyonun düzenlenmesiyle hafifleyebilirler (33,60). Fakat nadirde olsa hastalar tolere edemedikleri yan etkilerden dolayı stimülatör kullanmayı bırakabilmektedirler (58). Yapılan çalışmalarda postoperatif kafa içi hematoma oranları %1,5'dan az, enfeksiyon oranları %1,7-4,5 arasında değişmektedir (19,58). Tüm hastalar göz önüne alındığında DBS cerrahisinin 1 aylık mortalite oranı %0,4 olarak hesaplanmıştır (70).

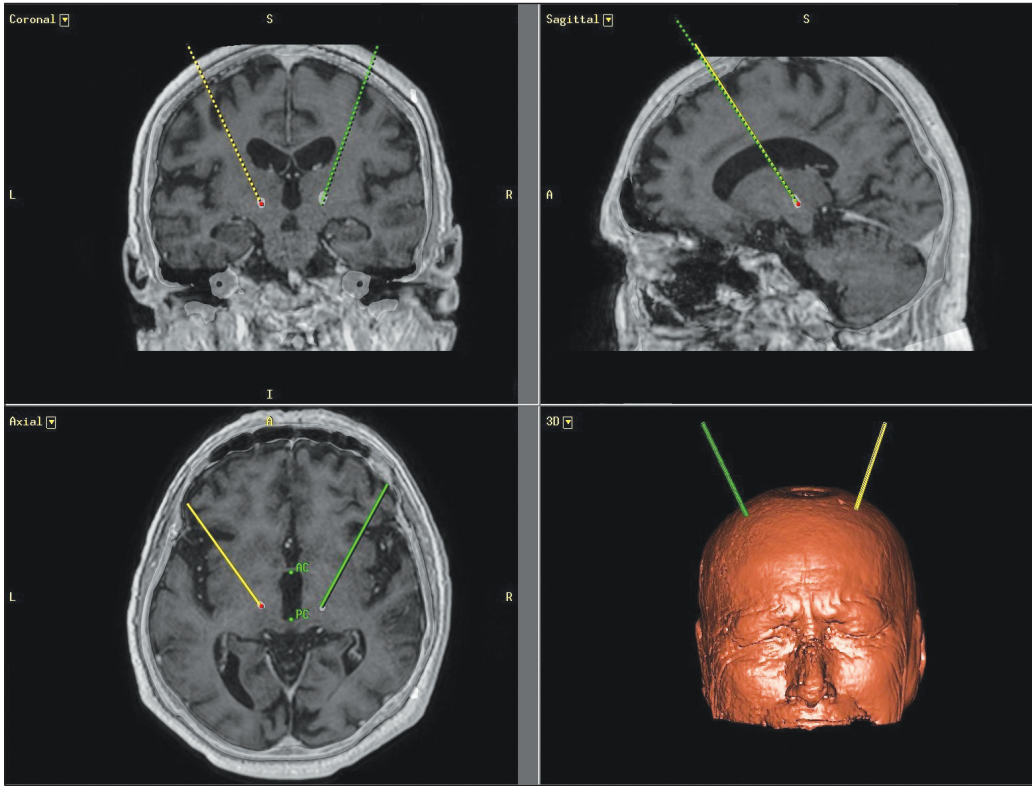
Odaklanmış Ultrason Talamotomi (Focused Ultrasound Thalamotomy, FUS)

Son yıllarda, transkraniyal MRG kılavuzluğunda FUS tedavisi klinik olarak kullanılabilir hâle gelmiştir. Bu uygulama kafatasına burr hole açma işlemi gerektirmez. Bu nedenle, invaziv olmayan veya minimal invaziv bir prosedür olarak görülmektedir. FUS ayrıca implante edilmiş ekstra bir donanım gerektirmemektedir. FUS, VİM talamotomi lezyonu oluşturma yoluyla ilaca dirençli ET için alternatif bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır (48,72). 1927'de Wood ve Loomis'in çalışması, sonik dalgaların canlı dokulardaki etkilerini göstermişlerdir (68). Lynn ve ark. 1942'de hayvan beyinlerinde dokuların ablasyonu için ilk FUS kaydını bildirdiler (21,22,46). Deneyleri umut verici olsa da, FUS'un önemli bir sınırlaması, sağlam bir kafatasının ultrason dalgalarının iletimine izin vermemesinden dolayı yeterli bir akustik pencere elde etmek için bir kraniyotomi ihtiyacıydı. MRG'nin ortaya çıkması ve BT ile birlikte rekonstrükte edilerek kafatası homojensizliklerini düzeltilmiş ve akustik enerji odaklanabildi. 2012 yılında, termal lezyonun yoğunluğunun ve konumunun gerçek zamanlı izlenmesi ile birlikte Elias ve ark. ET hastaları için FUS tedavisinin ilk klinik deneme sonuçlarını yayınladılar (18). 2016'da FUS için ET tedavisinde FDA onay verdi. FUS'ta, akustik enerjisi belirli bir hedefe dağıtmak için yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), MRI ile birleştirilerek, termal enerji ve mekanik etki ile ilgili dokuda çoklu biyolojik etkiler oluşturmaktadır (55). Doku etkileri akustik yoğunluğa, hıza ve maruz kalma süresine bağlıdır ve akustik dalganın absorpsiyonu kısa sürede gerçekleştiğinden, moleküler titreşimin sürütünmesi ile termal enerji üretilir (36,55). MRG'de hedeflenen dokularda 56°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda geri dönüşü olmayan koagülasyon nekrozu meydana gelir ve lezyon oluşturulur (12,55).

■ TREMORDA CERRAHİ GİRİŞİM ENDİKASYONLARI ve SONUÇLARI

Esansiyel Tremor

Esansiyel tremor (ET), en sık görülen hareket bozukluğudur. Temel klinik bulgusu; 4-12 Hz frekansında postür ve kinetik tremordur (45). Klasik olarak, ön kol ve ellerin yavaşça artan postür ve kinetik tremoru ile karakterize bir hastalık olup yaşla birlikte frekansı azalırken amplitüd artışı görülür ki, bu durum ET'nin progresyonunun en önemli klinik göstergesidir.



Şekil 3: Esansiyel tremoru bulunan bir hastada VİM DBS uygulamasının elektrot yerleştirilme esnasındaki MR görüntüleri.

Tremordan etkilenen diğer anatomik bölgeler sırasıyla baş, vokal kordlar, gövde, bacaklar ve yüz bölgeleridir (49). Toplumda görülme oranı %0,4–3,9 civarındadır (45). Medikal tedavide propranolol ve primidon en çok kullanılan ajanlardır. ET olan olgularda yarıdan azında medikal tedaviden yarar sağlanmaktadır. Eğer tremor hastanın günlük yaşam aktivitesini engelleyerek yeti yitimine yol açıyor ve medikal tedaviyle baskılanamıyorsa cerrahi girişim uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda talamusun VİM çekirdeğine DBS ve VİM talamotomisinin üst ekstremitte tremorunda son derece etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (77).

Akbostancı ve ark. stereotaktik VİM talamotomi uygulamış oldukları 37 hastalık serilerinin sonuçlarında olguların %90 kadarında postoperatif erken dönemde kontralateral tremorun baskılandığını bildirmişlerdir. Takiplerinde 5 hastada tremorda nüks gözlemişler ve tekrar VİM talamotomisi uygulamışlardır. Bu işlemin yan etkisi olarak, 15 olguda konuşma ve motor fonksiyonlarda geçici bozukluklar, 6 hastada kalıcı hemiparezi ve konuşma güçlüğü görülmüş, VİM talamotomisinin dirençli ET tedavisinde oldukça etkili bir prosedür olduğunu belirtmişlerdir (1).

Schuurman ve ark. tremorun baskılanmasında uygulanan tek taraflı talamotomi ile tek taraflı DBS uygulamasını karşılaştırdıkları 68 hastalık randomize serilerinde, DBS ve talamotominin tremoru durdurmasında eşit derecede yarar sağladığını gözlemişler fakat DBS uygulamasının yan etki bakımından daha az komplikasyon oranının olduğunu göstermişlerdir. Bilateral talamotomi sonrası dizartri görülme oranı yaklaşık %30-50 arasında iken, DBS sonrasında bu oran %20'nin altındadır. Ancak DBS'in yan etkilerinin geri

döndürülebilir olması talamotomiye üstün avantaj sağladığını belirtmişlerdir (60).

Blomstedt ve ark. ortalama 7 yıl (66-102 ay) takip süresi ile VİM DBS uygulanan 19 ET hastası bildirmiştir. Bunlardan 2'sinde tek taraflı talamotomi öyküsü, 1'inde kontralateral talamotomi ve 3'ünde önceki veya sonraki kontralateral VİM DBS vardı. Ameliyattan bir yıl sonra, başlangıca kıyasla Fahn-Tolosa-Marin tremor derecelendirme ölçeği (TRS) kullanılarak ölçülen kontralateral üst ekstremitte tremoru %82 azalmıştı ve uzun süreli takiplerinde kontralateral el tremorunun %60 azaldığını gözlemlediler, bu da zamanla etkisi azalmış olsa da devam eden faydayı göstermektedir. Aynı zamanda el fonksiyonunu da günlük yaşam aktivitesi skorları ile değerlendirerek; ameliyattan 1 yıl sonra %68 oranında iyileşmiş, uzun vadede ise %35 oranında iyileşme saptamışlardır (7).

Young ve ark. 119 tanesi tek taraflı, 42 tanesi de iki taraflı olmak üzere toplamda 203 gammatalamotomi uyguladıkları 161 hastalık serilerini sunmuşlardır (76). Bu serinin sonuçlarına göre tremor puanında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüş, şekil çizme testinde %81, yazma da ise %77 olguda iyileşme saptanmıştır. Kalıcı komplikasyon oranının ise %3.9 olduğu gösterilmiştir. Kalıcı komplikasyon olarak hemiparezi, disartri ve hemihipoestezi görülmüştür (76). Aynı şekilde Niranjani ve ark. ilaca dirençli esansiyel tremoru bulunan 73 hastadan oluşan 19 yıllık gammatalamotomi serilerinde işlem sonrası tremorda %93,2 oranında iyileşme gözlemişlerdir. Ortalama tremor skoru, ortalama el yazısı puanı ve ortalama çizim puanında gammatalamotomi sonrası anlamlı derecede düzelme olduğunu bildirmişlerdir (50).

Kim ve ark. ilaca dirençli esansiyel tremor tedavisinde retrospektif inceledikleri 59 hastaya uyguladıkları RF talamotomi (17 hasta), DBS (19 hasta) ve MRG FUS (23 hasta) sonuçlarının karşılaştırılması olarak değerlendirdiler. Postoperatif 1. yıl sonunda tedavi başarı yüzdeleri her prosedür için sırasıyla %70,6, %84,2 ve %78,3 olarak saptandı. Oluşan yan etkiler gözlemlenirken 1 yıllık süre sonunda yine sırasıyla %11,8, 21,1 ve %4,4 komplikasyon gelişmişti. Sonuçları göz önüne alındığında ilaca dirençli ET'li hastalarda RF talamotomi, DBS ve MRG FUS yaklaşık olarak eşdeğer sonuçlar aldı ve MRG FUS tedavisinin daha az komplikasyonla sonuçlandığını bildirdiler (31).

Boutet ve ark. esansiyel tremor tedavisinde 66 hastada uygulamış oldukları MRG FUS tedavisinde işlemin konumuna göre faydalarını ve yan etkilerini incelediler (8). Klinik faydaların büyük ölçüde lezyon konumuna bağlı olduğunu bildirdiler. Tedaviden 3 ay sonra optimal tremor yanıtı ile ilişkili talamik alan, VIM ve ventro-caudalis çekirdek (VC) sınırında yer aldı. Akut olumsuz duyuşsal etkiler karşılaştırırken, talamik VC çekirdeklerinde oluşturulan lezyonlar 38 kata kadar daha yüksek akut olumsuz duyuşsal etki olasılığı ile ilişkilendirildi. Lateral talamus içeren ve iç kapsüle uzanan lezyonlar, 22 kata kadar daha yüksek olasılıkla akut ters motor etkilerle ilişkilendirildi. Akut konuşma bozuklukları (124 kata kadar daha yüksek olabirlik), dismetri (16 kata kadar daha yüksek olabirlik) ve yürüme bozuklukları (11 kata kadar daha yüksek olabirlik) etkileri talamusun inferolateralindeki lezyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Parkinson Hastalığı Tremoru

Parkinson hastalığı, medikal tedaviden yeterince yarar sağlanamadığı durumlarda cerrahi tedaviden belirgin ölçüde yarar görebilen nörodegeneratif bir hastalıktır (59). Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozuklukları uzun yıllar boyunca tedavisi çok mümkün olmayan hastalıklardı. Bu hastalıkların tedavisindeki ilk etkin ve düşük riskli cerrahi yaklaşımlar stereotaktik nöroşürjünün geliştiği 1950'li yıllarda ortaya çıkmıştır (62). Parkinson hastalığında talamotomi uygulaması ilk kez Hassler tarafından yayımlanmıştır (25). Talamotomi uygulamasıyla vücudun karşı tarafındaki tremor, rijidite, hareket yavaşlığı ve denge problemleri düzeltilmektedir. Ancak bu uygulama hastalığın diğer semptomlarını düzeltmede etkili değildir. Hastaların 2-10 yıllık takiplerinde yaklaşık olarak %70-80'inde tremor bir daha tekrarlamamaktadır (64). Hasta seçimi uygun yapıldığı takdirde önemli bir yan etki oluşmamaktadır. Tek taraflı talamotomi yapılan bazı hastalarda genellikle birkaç ay içinde düzelebilen dudak ve parmaklarda uyuşma, dizatri ve ileri yaştaki hastalarda geçici şuur bulanıklığı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bilateral talamotomide ise oluşabilecek en önemli komplikasyonlar ileri derecede dizatri ve yutma güçlüğüdür (17).

Parkinson tremorunda talamik VİM DBS ise medikal tedaviye dirençli tremorlarda 1987 yılında Benabid ve ark. tarafından cerrahi tedaviye alternatif olarak sunulmuş hem düşük morbidite ile bilateral işlemlere olanak sağlaması hem de tremor üzerine olan etkinliği nedeniyle üstün görülmektedir (4). Parkinson hastalığında tremor, medikal tedaviye dirençli olduğunda hastalık evresinden ayrı tutularak cerrahi endikasyon

oluşturabilmektedir (42,56). Tremor değerlendirmesinde 0-4 puan arasında değerlendirilen tremor ölçeği (0= tremor yok ve 4= çok ağır tremor) kullanılarak ve 3-4 puan alan olgular cerrahiye uygun aday olarak belirlenir. Tek bulgusu tremor olan hasta grubunda hedef yapı olarak genellikle talamik VİM çekirdeği seçilir (24). Bununla birlikte bilateral STN uyarımının da Parkinson hastalarının tremor kontrolünde VİM kadar etkin olduğu görülmüştür. STN uyarımıyla bradikinezi ve rijidite ile birlikte tremor puanlarında da düşme sağlanmaktadır (35).

Bilateral talamotomi sonrasında dizatri görölme oranı yaklaşık %30-50 arasında iken, DBS sonrasında bu oran %20'nin altındadır. Ancak DBS yan etkilerinin geri dönüşümlü olması nedeniyle daha avantajlı konuma gelmektedir (2).

Wharen Jr. ve ark. VİM DBS implante edilen 127 hastalık serilerinde kontralateral ekstremitte tremor derecelendirme ölçeği (TRS) skorunda ortalama 1,25 ± 1,26 puanlık bir iyileşme ortaya koydular. İkincil sonuç olumlu değişkenleri olarak da postoperatif birinci yıl sonrasında yaşam kalitesi, depresyon belirtileri ve günlük yaşam aktivitesi puanlarında önemli iyileşmeler olduğunu gözlemlendiler (71).

Randomize kontrollü yapılan 5 çalışmanın 489 hastayı içeren meta-analizine göre, Parkinson tremoru olan hastalarda uygulanan STN ve GPi DBS hedefleri arasında genel bir etkinlik farkı görülmedi ve çeşitli zaman aralıklarında ölçülen tremorda %23-100'lük bir azalma gözlemlendi (74). Birçok yazar, GPi stimülasyonundan kaynaklanan tremor baskılanmasının günler ya da haftalar gecikebileceğini bildirmiş olsa da, bu hedefin, implantasyondan sonraki 6 aydan 12 aya kadar daha etkili olan STN'ye kıyasla daha stabil bir postoperatif etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (74).

Distonik Tremor

Distonik tremor (DT), nörolojik belirtiler olarak tremor ve distoniyi birleştiren bir tremor sendromudur (5). ET ve ET plus sendromları ile önemli ölçüde örtüşme vardır ve birçok hasta, bir sürekliliği temsil edebilecek şekilde bu kategorilerde sıklıkla yanlış sınıflandırılır (43). Distonik tremorun patofizyolojisi ET'den bile daha az anlaşılmıştır, ancak spinal ve beyin sapı devrelerinde distoniye özgü inhibisyon kaybına ek olarak benzer serebellar patolojiyi içerebilir (57).

Tsuboi ve ark. VİM DBS cerrahisi uyguladıkları 97 ET ve 26 DT hastasını TRS kullanarak retrospektif olarak incelemişler ve uzun dönem takiplerinde VİM DBS'nin DT için etkili olduğunu ve uzun vadeli fayda potansiyelinin bulunduğunu, 5 yıl boyunca devam eden tremor skorunda %44-56'luk bir iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. DT'de, VİM DBS üst ekstremitte postüral ve aksiyon tremorunu 6 yıl veya daha uzun süre etkin bir şekilde kontrol ederken, TRS motor, üst ekstremitte dinlenme tremoru ve baş tremorundaki gelişmeler uzun vadede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu da eşlik eden distoni semptomlarının en uygun kontrolünün uzun vadede günlük yaşam aktivitelerini sınırlayabileceğini düşündürmektedir (69).

Distonik semptomların kontrolüne karşı etkili olduğu bilinen GPi DBS ile distonik semptomlar hafifletilebilir, ancak tremor kontrolüyle birlikte karşılaştırılan tek serilik 10 DT hastasında

GPI ve VİM DBS'den, GPI uyarımı uygulananlarda VİM uyarımı uygulananlara göre daha düşük etkili bulunmuştur (26). Ayrıca DT için STN DBS uyarımı uygulanarak başarılı olan dört vaka bildirilmiştir (32,11).

Multipl skleroz ve Holmes Tremoru (Orta Beyin Tremoru, Rubral Tremor)

Beyin sapı veya serebellar hasar bulguları ile birlikte olan istiharat, postural ve intansiyonel tremorunun karışımı Holmes tremoru olarak adlandırılmaktadır. Bu tip tremorun frekansı 3-4 Hz ve etkilediği kas grupları değişkenlik göstermekle birlikte, tek taraflı, istirahat, postüral ve kinetik bileşenli yavaş ve kompleks bir tremordur. İstirahat hâline hareket hâline geçerken pozisyon değişiminde amaca yönelik harekette çok şiddetlenir. Etiyoloji çoğunlukla stroke, travma, vasküler malformasyonlar, demyelinizan hastalık ve tümörlerdir. Patoloji genellikle orta beyindedir ama n. ruber de olması şart değildir. Dentato-rubro-talamik devrenin bozulmasından kaynaklanır. Bazı hastalar levodopaya yanıt verse de Holmes tremorunun medikal tedavisi zordur. Talamotomi veya talamik DBS bazı olgularda yararlı olabilir. Holmes tremorunda, tek başına GPI stimülasyonu da faydalı bir alternatif olarak görülmüştür (40).

Ventroralis anterior (VOA) çekirdeği, MS tremoru, travma sonrası tremor ve Holmes tremoru dahil olmak üzere klasik olarak VİM stimülasyonuna yanıt vermeyen hastalarda tremoru azaltmak için birkaç araştırmacı tarafından hedeflenmiştir. Bu farklı tremor sendromlarının ET'de yer alan serebello-talamo-kortikal halkaya ek olarak pallidal devreleri içeren bir patofizyolojiye sahip olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle, stimülasyon alanının VOA çekirdeğini içerecek şekilde anteriora genişletilmesi önerilmiştir (28).

MS tremoru için 12 hasta üzerinde yapılan randomize, tek kör, pilot bir çalışmada, hem VO hem de VİM stimülasyonu benzer şekilde tremoru 3 ayda azaltmıştır. Her iki hedefin birlikte stimülasyonunun tremor kontrolünü biraz daha iyileştirdiği görüldü ve bu yanıtlarda postoperatif 6. ayda hiçbir etkinlik kaybı gözlemlenmemiştir (54). Bir diğer çalışmaya göre MS tremoru olan bir hastada eş zamanlı VİM ve VOA stimülasyonu tek başına VİM stimülasyonu veya tek başına VOA stimülasyonundan üstün bulunamadı (40). Yedi hasta üzerinde yapılan başka bir çalışma, VİM stimülasyonunun etkisinde azalma gösteren ET hastalarında bir VOA stimülasyonunun eklenmesinin, tek başına VİM stimülasyonuna göre tremorda ek olarak %16,7'lik bir azalma sağladığını göstermiştir (29).

Bittar ve ark. dirençli MS tremoru olan 20 hastalık serilerinde 10 hastaya talamotomi, 10 hastaya da talamik DBS uygulayarak tremor sonuçlarını gözlemlenmişlerdir (6). Postural tremorda talamotomi uygulanan hastalarda ameliyattan 16,2 ay ortalama takip süresi sonunda %78 oranında iyileşme gözlenirken DBS uygulananlarda 14,6 ay ortalama takip sonrasında %64 oranında iyileşme olduğunu gözlediler. İntansiyonel tremorda ise talamotomi sonrası %72, DBS sonrası %36 oranında iyileşme görüldü. Bu nedenle bu yazarlar dirençli MS tremorunda talamotomi uygulanmasını desteklemektedir.

2019 yılında MS tremoru üzerine bildirilen 13 yayının meta-analizine göre DBS'nin MS ile ilişkili tremoru iyileştirebileceğine dair seviye III kanıt sağlamaktadır. MS ile ilişkili şiddetli,

güçten düşürücü tremoru olan hastalarda, mevcut en iyi kanıtlara dayalı olarak DBS etkili bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (9). MS tremorunda radyocerrahi sonuçlarına ait çok güvenilir bilgiler bulunmamaktadır (47).

■ SONUÇ

Talamusun elektriksel stimülasyonu ile tremorun tedavi edilebilir olduğu çok uzun yıllardır bilinmektedir. Artık ilaca dirençli tremor için DBS kanıtlanmış bir tedavi durumuna ulaşmıştır. ET ve Parkinson hastalığındaki etkinliği gösterilmiş olsa da, tremor supresyonunun, stimülasyon alışkanlığının ve yan etki oluşumunun altında yatan mekanizmalar hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır ve araştırılmaya devam edilecektir. Ayrıca multipl skleroz, travma ya da iskemi gibi çeşitli etiyojik faktörlere bağlı gelişen aksiyon tremorunda etkinliği sınırlı kalmaktadır.

Cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle birlikte donanımdaki diğer yeniliklerin pil ömrünü uzatması, donanımla ilgili komplikasyonları en aza indirmesi ve stimülasyon uygunluğunu istenen hedefe optimize etmesi daha iyi sonuçlar ortaya koymaktadır.

Yakın gelecekte farklı hedef seçimi daha da ayrıntılı belirlenmeye devam ettikçe patolojik ağın gelişmiş görüntülenmesine dayalı hastaya özel anatomik hedeflenme muhtemel görünmektedir. Bununla birlikte, hastalığı modifiye edici stratejiler ortaya çıkana kadar, DBS, iyileştirilmiş yaşam kalitesi sunan, invaziv, geçici bir önlem olarak kalacaktır, ancak altta yatan ilerleyici nörodejeneratif süreçlere karşı hâlâ etkisiz kalacaktır.

Literatüre göre, çoklu talamik lead kurulumlarının fizibilite ve güvenliğini açıkça ortaya koyarken, birçok çekirdekte stimülasyonun tremor için faydasını doğrulamak için daha fazla çalışma gerekecektir. Optimal hedefi netleştirmek için daha büyük denemelere ihtiyaç duyulacaktır.

Radyocerrahi ve odaklanmış ultrason gibi daha az invaziv yaklaşımların kullanıldığı talamotomilerin artmasıyla, giderek daha fazla maliyet ortaya koyan DBS'nin uygulanması zorlanabilir.

Tremoru olan bir hastanın çok sayıda seçenek arasında gezinmesine yardımcı olmak, doktorlar için yeni karmaşıklıklar yaratacak, ancak daha da önemlisi, hastaları hangi cerrahi müdahalenin kendileri için en iyi olduğuna karar verme konusunda güç durumda bırakabilir. Bu noktada, bu yöntemlerden seçilecek olanın, hastanın özelliklerine göre doğru endikasyon ve durumda, fonksiyonel alanda uzmanlaşmış beyin cerrahları tarafından belirlenmesi maliyetinin düşük olması ve sonuçlarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Akbostancı MC, Slavin K, Burchiel KJ: Stereotactic ventral intermedial thalamotomy for the treatment of essential tremor: Results of a series of 37 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 72(2-4):174-177, 1999
2. Akgün Y, Peker S: Tremor tedavisinde cerrahi girişimler. *ACU Sağlık Bil Derg* 1:123-127, 2010

3. Barlas O: Hareket bozuklukları cerrahisi. İçinde: Korfalı E, Zileli M (ed), TND Temel Nöroşirürji, ikinci baskı. Ankara: TNDER, 2010:2073-2074
4. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J: Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337:403-406, 1991
5. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G, Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society: Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 33:75-87, 2018
6. Bittar RG, Hyam J, Nandi D, Wang SY, Liu X, Joint C, Bain PG, Gregory R, Stein J, Aziz TZ: Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurosci* 12:638-642, 2005
7. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO: Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: A long-term follow-up. *Br J Neurosurg* 21:504-509, 2007
8. Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, Lipsman N, Hynynen K, Devenyi GA, Chakravarty M, Hlasny E, Llinas M, Lozano CS, Elias GJB, Chan J, Coblenz A, Fasano A, Kucharczyk W, Hodaie M, Lozano AM: Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain* 141(12):3405-3414, 2018
9. Brandmeir NJ, Murray A, Cheyuo C, Ferrari C, Rezai AR: Deep brain stimulation for multiple sclerosis tremor: A meta-analysis. *Neuromodulation* 23(4):463-468, 2020
10. Chen JJ, Swope DM: Essential tremor: Diagnosis and Treatment. *Pharmacotherapy* 23(9):1105-1112, 2003
11. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH: Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 20:377-380, 2005
12. Clarke RL, Haar Ter GR: Temperature rise recorded during lesion formation by high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 23(2):299-306, 1997
13. Cooper I: Surgical alleviation of parkinsonism: Effects of occlusion of the anterior choroidal artery. *J Am Geriatr Soc* 11:691-718, 1954
14. Cotzias G, Woert MV, Schiffer L: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 276(7):374-379, 1967
15. DeVita VT Jr, Rosenberg SA: Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med* 366(23):2207-2214, 2012
16. Duma CM: Movement disorder radiosurgery—planning, physics and complication avoidance. *Prog Neurol Surg* 20: 249-266, 2007
17. Ebadi M, Pfeiffer R: Parkinson's Disease. New York: CRC Pres, 2005:1158-1193
18. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, Frysinger RC, Sperling SA, Wylie S, Monteith SJ, Druzgal J, Shah BB: A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 369(7):640-648, 2013
19. Fenoy AJ, Simpson RK: Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: Management and avoidance. *J Neurosurg* 120:132-139, 2014
20. Friedman DP, Goldman HW, Flanders AE, Gollomp SM, Curran Jr WJ: Stereotactic radiosurgical pallidotomy and thalamotomy with the gamma knife: MR imaging findings with clinical correlation—preliminary experience. *Radiology* 212(1): 143-150, 1999
21. Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ, Brennan JF: Ultrasonically produced localized selective lesions in the central nervous system. *Am J Phys Med* 34(3):413-423, 1955
22. Fry WJ, Barnard JW, Fry EJ, Krumins RF, Brennan JF: Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science* 122(3168):517-518, 1955
23. Göçmen S, Kocaoğlu M, Acar G, Acar F: Hareket bozukluklarında lezyon cerrahileri. *Türk Nöroşir Derg* 24(2):200-203, 2014
24. Gündüz A, Aydın S, Apaydın H, Kızıltan G, Ertan S, Abuzayed B, Oğuz S, Yağcı S: Hareket bozukluklarında derin beyin uyarımı. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 14(1):26-41, 2011
25. Hassler R: The influence of stimulations and coagulations in the human thalamus on the tremor at rest and its physiopathologic mechanism. In: Greenfield Godwin J, Russell D (ed), Proceedings of the Second International Congress of Neuropathology, London. Amsterdam: Excerpta Medica, 1955
26. Hedera P, Phibbs FT, Dolhun R, Charles PD, Konrad PE, Neimat JS, Davis TL: Surgical targets for dystonic tremor: Considerations between the globus pallidus and ventral intermediate thalamic nucleus. *Parkinsonism Relat D* 19:684-686, 2013
27. Horsley V: The functions of the so-called motor areas of the brain. *BMJ* 124:5-28, 1909
28. Iorio-Morin C, Fomenko A, Kalia SK: Deep-brain stimulation for essential tremor and other tremor syndromes: A narrative review of current targets and clinical outcomes. *Brain Sci* 10(12):925, 2020
29. Isaacs DA, Butler J, Sukul V, Rodriguez W, Pallavaram S, Tolleson C, Fang JY, Phibbs FT, Yu H, Konrad PE, Hedera P: Confined thalamic deep brain stimulation in refractory essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 96:296-304, 2018
30. Kılıç BB, Peker S: Deep brain stimulation (DBS). History, mechanisms of action and indications. *Türk Nöroşir Derg* 24: 250-256, 2014
31. Kim M, Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH, Chang JW: Comparative evaluation of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 95(4):279-286, 2017
32. Kleiner-Fisman G, Liang GSL, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: Impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 107:29-36, 2007
33. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T, Olanow CW: Highfrequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 42:292-299, 1997

34. Kondziolka D, Ong JG, Lee JYK, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford LD: Gamma knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg* 108(1):111-117, 2008
35. Krack P, Batir A, Van Blercom N, 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
36. Krishna V, Sammartino F, Rezaei A: A review of the current therapies, challenges, and future directions of transcranial focused ultrasound technology. *JAMA Neurol* 75(2):246-249, 2018
37. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B: The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature* 182(4644):1222-1223, 1958
38. Leksell L: Cerebral radiosurgery. I. Gammathalamotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir Scand* 134(8):585-595, 1968
39. Leksell L: The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102(4):316-319, 1951
40. Lim DA, Khandhar SM, Heath S, Ostrem JL, Ringel N, Starr P: Multiple target deep brain stimulation for multiple sclerosis related and poststroke Holmes' tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 85:144-149, 2007
41. Lim SY, Hodaie M, Fallis M, Poon YY, Mazzella F, Moro E: Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: A blinded evaluation. *Arch Neurol* 67(5):584-588, 2010
42. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M: Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:289-296, 1999
43. Louis ED: Essential tremor: "Plus" or "Minus". Perhaps now is the time to adopt the term "the essential tremors". *Parkinsonism Relat Disord* 56:111-112, 2018
44. Louis ED: Essential tremor. *Arch Neurol* 57:1522-1524, 2000
45. Louis ED, Ferreira JJ: How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 25:534-541, 2010
46. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE: A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol* 26(2):179-193, 1942
47. Mathieu D, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger J, Lunsford LD: Gamma knife thalamotomy for multiple sclerosis tremor. *Surg Neurol* 68:394-399, 2007
48. Meng Y, Solomon B, Boutet A, Llinas M, Scantlebury N, Huang Y, Hynynen K, Hamani C, Fasano A, Lozano AM, Lipsman N, Schwartz ML: Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. *Mov Disord* 33(10):1647-1650, 2018
49. Milanlioğlu A: Esansiyel tremora bir bakış. *Kafkas J Med Sci* 2(1):29-33, 2012
50. Niranjan A, Raju SS, Kooshkabi A, Monaco 3rd E, Flickinger JC, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience. *Mov Disord* 32(5):769-777, 2017
51. Niranjan A, Raju SS, Monaco EA, Flickinger JC, Lunsford LD: Is staged bilateral thalamic radiosurgery an option for otherwise surgically ineligible patients with medically refractory bilateral tremor? *J Neurosurg* 128(2):617-626, 2018
52. Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, Matsuda S, Serizawa T, Hori T, Hayashi M, Ochiai T, Samura H, Yamashiro K: Gamma knife thalamotomy for parkinson disease and essential tremor: A prospective multicenter study. *Neurosurgery* 70(3):526-536, 2011
53. Olanow CW, Brin MF, Obeso JA: The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for parkinson's disease. *Neurology Suppl* 6:60-66, 2000
54. Oliveria SF, Rodriguez RL, Bowers D, Kantor D, Hilliard JD, Monari EH, Scott BM, Okun MS, Foote KD: Safety and efficacy of dual-lead thalamic deep brain stimulation for patients with treatment-refractory multiple sclerosis tremor: A single-centre, randomised, single-blind, pilot trial. *Lancet Neurol* 16:691-700, 2017
55. Quadri SA, Waqas M, Khan I, Khan MA, Suriya SS, Farooqui M, Fiani B: High-intensity focused ultrasound: Past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurg Focus* 44(2):16, 2018
56. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66:983-995, 2006
57. Panyakaew P, Cho HJ, Lee SW, Wu T, Hallett M: The pathophysiology of dystonic tremors and comparison with essential tremor. *J Neurosci* 40(48):9317-9326, 2020
58. Piacentino M, Pilleri M, Bartolomei L: Hardware-related infections after deep brain stimulation surgery: review of incidence, severity and management in 212 single-center procedures in the first year after implantation. *Acta Neurochir* 153:2337-2341, 2011
59. Savaş A, Akbostancı C, Kanpolat Y: Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics* 1(2):5-12, 2008
60. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, vanSomeren EJ: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 342:461-468, 2000
61. Smaga S: Tremor. *American Academy of Family Physicians* 68:1545-1552, 2003
62. Spiegel EA, Wycis HT: Pallidothalamotomy in chorea. *Arch Neurol Psychiatry* 64:295-296, 1950
63. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106:349-350, 1946
64. Starr PA, Vitek JL, Bakay RAE: Ablative surgery and deep brain stimulation for parkinson's disease. *Neurosurgery* 43:989-1015, 1998

65. Stefani A, Pierantozzi M, Ceravolo R, Brusa L, Galati S, Stanzione P: Deep brain stimulation of pedunculopontine tegmental nucleus (PPTg) promotes cognitive and metabolic changes: A target-specific effect or response to a low frequency pattern of stimulation? *Clin EEG Neurosci* 41:82-86, 2010
66. Svännilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L: Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand* 35:358-377, 1960
67. Tasker R, Siqueira J, Hawrylyshyn P, Organ LW: What happened to VIM thalamotomy for Parkinson's disease? *Appl Neurophysiol* 46(1-4):68-83, 1983
68. Tempany CMC, McDannold NJ, Hynynen K, Jolesz FA: Focused ultrasound surgery in oncology: Overview and principles. *Radiology* 259(1):39-56, 2011
69. Tsuboi T, Jabarkheel Z, Zeilman PR, Barabas MJ, Foote KD, Okun MS, Shukla AW: Longitudinal follow-up with VIM thalamic deep brain stimulation for dystonic or essential tremor. *Neurology* 94:1073-1084, 2020
70. Voges J, Hilker R, Botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, Schnitzler A, Schneider GH, Steude U, Deuschl G, Pinski MO: Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 22:1486-1489, 2007
71. Wharen Jr R, Okun M, Guthrie BL, Uitti RJ, Larson P, Foote K, Walker H, Marshall FJ, Schwalb J, Ford B, Jankovic J, Simpson R, Dashtipour K, Phibbs F, Neimat JS, Stewart RM, Peichel D, Pahwa R, Ostrem JL, SJM DBS ET Study Group: Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: A controlled clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 40:18-26, 2017
72. Wintermark M, Druzgal J, Huss DS, Khaled MA, Monteith S, Raghavan P, Huerta T, Schweickert LC, Burkholder B, Loomba JJ, Zadicario E, Qiao Y, Shah B, Snell J, Eames M, Frysinger R, Kassell N, Elias WJ: Imaging findings in MR imaging-guided focused ultrasound treatment for patients with essential tremor. *Am J Neuroradiol* 35(5):891-896, 2014
73. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, Azulay JP, Régis J: A prospective single-blind study of gamma knife thalamotomy for tremor. *Neurology* 85(18):1562-1568, 2015
74. Wong J, Cauraugh JH, Ho KWD, Broderick M, Ramirez-Zamora A, Almeida L, Shukla AW, Wilson CA, Ma de Bie R, Weaver FM, Kang N, Okun MS: STN vs. GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. D* 58: 56-62, 2018
75. Yavuz C, Hanağası HA, Şahin HA, Emre M, Barlas O: Bilateral Parkinson tremorunun bilateral küçük talamotomi ile tedavisi. *Türk Nöroşir Derg* 12:242-246, 2002
76. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R: Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: Long-term results. *J Neurosurg* 112:1311-1317, 2010
77. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey Jr RB, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 64:2008-2020, 2005
78. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D: Longterm results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 112:1271-1276, 2010