



# Trigeminal Nevraljide Radyocerrahi Tedavi

## *Radiosurgical Treatment of Trigeminal Neuralgia*

Selhan KARADERELER<sup>1</sup>, Burcu GÖKER<sup>2</sup>, Gül ALÇO<sup>3</sup>, Osman ARICA<sup>4</sup>, Mustafa Kemal HAMAMCIOĞLU<sup>5</sup>, Talat KIRIŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Nöroşirürji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

<sup>2</sup>*Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Nöroşirürji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

<sup>3</sup>*Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye*

<sup>4</sup>*Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi, Nöroşirürji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

<sup>5</sup>*İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Yazışma Adresi: Selhan KARADERELER / E-posta: selhanka@yahoo.com

### ÖZ

Trigeminal nevralsi yüzde şiddetli ağrıya yol açan, tedavi edilemediğinde hastanın yaşam kalitesini ve sosyal aktivitesini bozan ağır bir hastalıktır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda mikrovasküler dekompresyon, perkütan retrogasseryan işlemler ve radyocerrahi güncel cerrahi yöntemlerdir. Uygulama teknikleri ve komplikasyonları çok farklı olmakla beraber, başarı ve nüks oranları birbirine yakın olan bu yöntemler birbirleriyle yarışmakta ve tedavi seçimini nöroşirürjinin en tartışmalı konularından biri haline getirmektedir. Stereotaktik radyocerrahi tedavi daha minimal invazif bir yöntem olması ve düşük komplikasyon görülmesi ile tüm tedavi yöntemleri içinde tercih edilme oranı en hızlı artan tedavi modalitesidir. Bu çalışmada, trigeminal nevralside radyocerrahi tedavi yöntemi tartışıldı ve radyocerrahi tedavinin sonuçları, hedefler ve tartışmalı durumlar gözden geçirildi.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Radyocerrahi, Trigeminal nevralsi

### ABSTRACT

Trigeminal neuralgia is an invalidating disease that disrupts patient's quality of life and social activity when it becomes resistant to treatment. Microvascular decompression, percutaneous retrogasserian procedures and radiosurgery are current surgical treatment modalities in patients who are not responding to medical treatment. As these competing surgical strategies are successful in pain control with a similar rate of side effects, the choice of treatment method has become one of the most controversial topics of neurosurgery. Stereotactic radiosurgical treatment is a one of the most rapidly evolving, minimally invasive treatment of trigeminal neuralgia with a low complication rate. In this review we discuss the radiosurgical treatment method for trigeminal neuralgia and review the outcomes, targeting, and controversies.

**KEYWORDS:** Radiosurgery, Trigeminal neuralgia

### GİRİŞ

Trigeminal nevralsi yüzde şiddetli ağrı ile seyreden, günlük yaşam aktivitesini bozan, sürekli ağrıya bağlı ruh hali değişimlerine neden olan, ileri durumlarda beslenme ve genel durum bozukluğuna dahi yol açabilen ağır bir hastalıktır (19,22,56,57,75,84). İlk kez Anadolu'da Kapodokya'lı Aretaeus tarafından tarif edilmiş, daha sonra 1756'da tic douloureux olarak tekrar tanımlanmıştır (19). İlk cerrahi girişim Dandy tarafından 1900'lerin başlarında yapılan nevrektomidir (17). Daha sonra çeşitli nevrektomi prosedürleri uygulanmakla beraber günümüzde perkütan retrogasseryan işlemler, mikrovasküler dekompresyon ve radyocerrahi, temel cerrahi tedavi yöntemleri olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin farklı komplikasyonları olmakla beraber başarı ve nüks oranlarının oldukça yakın olması, bazı yöntemlerde diğer tıp disiplinlerinin işe katılması tedavi seçimini zorlaştırmaktadır. Birbiriyle yarışan bu yöntemler trigeminal nevralsi tedavisini nöroşirürjinin en tartışmalı konularından birisi haline getirmiştir.

### TANIMLAMA

Trigeminal nevralsi hastanın öyküsüyle tanımlanabilen bir ağrı sendromudur. Ortalama 60'lı yaşlarda ortaya çıkan bu hastalıkta, genellikle yüzün tek tarafını tutan ve aralıklı gelen ağrı, hastaların % 5'inde iki yanlıdır (19,56,57,84). Ağrı şiddetli, çakar nitelikte ve tetiklenebilen tarzdadır. Ağrılı dönemlerin arasında remisyon dönemleri olabilir. Bulguların şiddetli olduğu durumlarda hastalar beslenme bozukluğuna bağlı kilo kaybı yaşayabilirler. Kadın:erkek oranı 3:2'dir (84). Ağrı trigeminal sinirin yüzdeki duysal dağılım alanındadır ve çoğunlukla maksiller ve mandibuler sinir alanında, daha az olarak oftalmik alanda hissedilir (16,43,52,80,83). Ağrı spontan başlayabileceği gibi çiğneme, içme, diş fırçalama, traş, yüz yıkama, rüzgar gibi nedenlerle tetiklenebilir. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society) trigeminal nevralsiyi tanımlamıştır; a) bir saniyeden 2 dakikaya kadar uzayan, trigeminal sinirin bir veya iki dalını tutan paroksizmal ağrılar olur, b) ağrı, yoğun, keskin, yüzeysel ve bıçaklayıcı olabilir, tetiklenme alanları ve faktörleri vardır c) ataklar kişiye özeldir, d) nörolojik defisit yoktur e) ağrının başka bir hastalıkla ilgisi yoktur (32).

## FİZYOPATOLOJİ

Ağrının oluşum mekanizması halen tam açıklanamamıştır. Tipik trigeminal nevralljide trigeminal sinir ya da beyin sapı kök giriş bölgesinde (DREZ) vasküler bası en kabul gören nedendir (45). Burada arteriyel pulzasyonla trigeminal sinir proksimal kısmında, oligodendrositlerin oluşturduğu santral ve Schwann hücrelerinin oluşturduğu periferik myelinizasyon sınırı ya da root entry zone'da demyelinizasyon geliştiği ve ardından sinir üzerinde uyarı sıçramaları olduğu kabul edilir (44). Dandy'nin posterior fossa eksplorasyonlarında çoğunlukla superior serebellar arterin trigeminal sinire bası yaptığı gözlemine dayanan bu düşünce daha sonra Gardner ve Janetta tarafından uygulanan ve günümüzde de uygulanmaya devam eden retromastoid kranyektomi ile mikrovasküler dekompresyon (MVD) cerrahi yönteminin gelişimini sağlamıştır (16,17,43). Ancak MVD ameliyatlarında bazı hastalarda vasküler kompresyon bulunamaması ve trigeminal nevralljisi olmayan bazı hastalarda ciddi vasküler kompresyon gözlenmesi bu teorinin eksik kalan kısmıdır. Diğer yandan multipl skleroz ve beyin sapı infarktı olan hastalarda trigeminal nevrallji gelişmesi santral bir mekanizmanın da işin içinde olduğunu düşündürmektedir (16,43). Trigeminal nevralljinin radyocerrahi tedavisinde beyin sapını içine alan daha proksimal hedeflerin ışınlanması durumunda daha iyi sonuçlar alınması da beyin sapı bölgesinin hastalığın oluşumunda katkısı olduğu düşüncesini desteklemektedir (8,24,25,73). Zamanla beyin sapının önemini vurgulayan hipotezlerin artması ile fizyopatolojik nedenler santral ve periferik olarak iki başlık altında toplanmıştır.

## TANI

Trigeminal nevralljili hastaların bir kısmında yüzde dokunma ve ağrı duyusunda azalma olmakla beraber nörolojik muayene genellikle normaldir. Belirgin duyu kaybı patolojik bir sürece bağlı sekonder ağrı sendromu düşündürür. Hastalığın tanısı başlıca ayrıntılı öykü, ağrı tanımlaması, medikal tedaviye alınan yanıt ile konur. Radyolojik inceleme yöntemleri trigeminal nevrallji tanısını desteklemekten çok ağrıya yol açan tümör, multipl skleroz, araknoid kist, meningeal inflamasyon, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon gibi sekonder ağrı durumlarının olmadığını göstermek için kullanılır.

## TEDAVİ YÖNTEMLERİ

### Medikal Tedavi

Medikal tedavide amaç ağrıyı azaltmaktır. Karbamezapin en etkin medikal tedavi ajanı olarak kabul edilir (12,16,21,84). Okskarbazepin benzer etkinliğe sahip olmakla beraber yan etkileri biraz daha fazladır. Baklofen, gabapentin, klonozepin diğer ajanlardır (22). Karbamezapin, baklofen kombinasyonu epizodik ağrıda fayda sağlayabilir. Fenitoin, topiramamat gibi diğer ajanlarda zaman zaman kullanılan anti epileptiklerdir. Hastaların % 25-50'sinde medikal tedavi başarısız kalır veya yan etkiler nedeniyle kesilir (12,21).

### Cerrahi Tedavi

Trigeminal nevralljide cerrahi seçenekler periferik sinir

blokları, perkütan gasserian ve retrogasseryan ablatif prosedürler, MVD ve radyocerrahidir. Perkütan transovale ponksiyonu ile kontrollü radyofrekans termokoagulasyon, gliserol rizotomi ve balon mikrokompresyonu güncel olarak kullanılan yöntemlerdir (16,19,52,56). Tüm tedavi yöntemlerinin amacı olabilecek en az komplikasyonla en yüksek ağrı kontrolünün sağlanması ve en düşük nüks olmasıdır. Mevcut tedavi seçenekleri içinde MVD bu hedefe en yakın yöntem gibi gözükmeyle beraber radyocerrahi en minimal invazif yöntem olarak görülmektedir. Trigeminal nevralljide uygulanan tedavi modalitelerinin başarı oranları ve komplikasyonları nöroşirürjinin en tartışmalı alanlarından biridir. Bu tedavi yöntemlerinden birini tek başına ele almak konu bütünlüğüne hakimiyette bir zorluk oluşturacaktır. Bu çalışmada, diğerlerine göre daha minimal invazif bir yöntem olarak öne çıkan radyocerrahi tedavinin uygulama ve sonuçları öncelikle irdelenmekle beraber diğer tedavileri de kısaca vurgulamak uygun olacaktır.

### Rizotomi

Horsley'in 1891'de yayınladığı subtemporal trigeminal kök avulsiyonu sonrasında intradural, ekstradural temporal ve posterior fossa yaklaşımları ile yapılan bir çok teknik uygulanmıştır. Temel olarak motor dalların korunup duysal dalların kesilmesi prensibine dayanan bu cerrahi girişimlerde preganglion, ganglion ve postganglion düzeylerinde rizotomiler yapılmıştır (34,46,78,87). Bu cerrahi yöntemlerde yüksek komplikasyon ve duysal sorunlar olması, zamanla daha az invazif yöntemleri ön plana getirmiştir.

### Gasser Ganglionu ve Trigeminal Sinir Dallarına Alkol ve Fenol İnjesiyonu

Bu yöntemlerde işlem basitçe uygulanmakla beraber prosedürün çok ağrılı olması nüks oranının yüksek olması kullanımını oldukça sınırlamıştır (51).

### Perkütan Retrogasseryan Radyofrekans Termokoagulasyon

Perkütan transovale ponksiyonu ile retrogasseryan kontrollü termokoagulasyon yapılan bu yöntem 1974'de tanımlanmıştır ve halen en çok kullanılan yöntemlerden biridir (10,33,51,61,69,77,78,87). Zamanla teknolojiindeki gelişmelerle beraber ağrı olan dala göre retrogasseryan alanda değişik seviyeler hedef alınarak etkinliğini artırmak ve komplikasyonları azaltmak mümkün olmuştur. Yüzeysel duyunun korunup, ağrı duyusunun kaybını hedefleyen bu yöntemde yüzde disestezi, kornea duyarlığında kayıp, keratit, masseter kası güçsüzlüğü ve buna bağlı çiğneme zorluğu, anesteziya dolozza gibi komplikasyonlar görülebilir. Ancak %80-90'larda erken ağrı kontrolü sağlanması ve nüks oranlarının % 25-35'lerde kalması, bu yöntemi trigeminal nevrallji tedavisinde en çok uygulanan ve en geniş serilerin bildirildiği yöntemlerden biri yapmıştır (15,51,69,77,78,87).

### Perkütan Retrogasseryan Gliserol İnjesiyonu

Bir gamma knife uygulaması sırasında gasser ganglionu görüntülemesi için gliserolde bekletilmiş tantalum injeksiyonu

sonrası tesadüfen bulunan bu yöntem daha önce uygulanan alkol injeksiyonuna göre hem komplikasyon hem de ağrı kontrolü açısından üstündür (15,27,68,81).

### **Perkütan Retrogasseryan Balon Kompresyon**

Gliserol ve alkol gibi toksik maddelerden kaçınmak amacıyla 1983'de uygulanmaya başlanan bu yöntem daha az trigeminal sinir komplikasyonu ile ağrı kontrolünü hedeflemektedir. Radyofrekans termokoagülasyonda görülen anesteziya dolorosa ve kornea refleksi kaybının bu yöntemde görülmemesi ya da çok düşük olması en önemli üstünlüğüdür (1,10,15,72). Daha az komplikasyon, benzer başarı ve nüks oranı olması, daha basit teknik donanım gerektirmesi gibi üstünlükleri olmasına karşın kullanımı yaygınlaşmamıştır.

### **MVD**

Medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda en sık uygulanan açık cerrahi yöntemdir. Günümüzde rizotomiler ilk cerrahi yöntem olarak çok nadir yapılmaktadır. Ancak MVD ameliyatında vasküler bir bası bulunmadığında rizotomiler cerrahi seçenek olmaktadır. MVD'nin erken ağrı kontrolünde biraz daha etkin bir yöntem olduğu, diğer tedavi modalitelerini uygulayanlar arasında dahi genel kabul gören bir durumdur. Ağrı kontrolü %75-90 arasındadır (5,11,25,34,35,60,71,87). Genel yaklaşım olarak cerrahi açıdan daha az risk taşıdığı kabul edilen genç hasta grubunda ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Radyofrekans termokoagülasyon sonrası genelde 2-3 yıl sonra görülen nüks karşı MVD'de nüksler ilk yıl içinde olur (11,34,46). Posterior fossa cerrahisinin genel komplikasyonları yanında işitme kaybı, troklear sinir felci, yüzde disestezi gibi komplikasyonlar ve çok az sayıda olmakla beraber mortalite görülmektedir (5,11,25,34,35,60,71,87).

### **RADYOCERRAHİ TEDAVİ**

Radyocerrahi tedavi, trigeminal sinirin değişik seviyelerine, odaklanmış yüksek enerjili radyasyon gönderilerek uygulanan minimal invazif ablatif bir cerrahi tedavi yöntemidir. Trigeminal nevralinin fizyopatolojisi, MVD ve perkütan işlemlerin etki mekanizmaları tam açıklanamadığı gibi radyocerrahi tedavinin etki mekanizması da henüz tüm detayları ile açıklanamamıştır (7,9,16,25,36,38-40,57). Anestezi, cilt kesisi veya perkütan bir ponksiyon gerektirmemesi, benzer başarı oranlarına karşın komplikasyon oranlarının çok düşük olması radyocerrahi tüm tedavi yöntemleri içinde en minimal invazif yöntem olarak öne çıkarmıştır.

Radyocerrahi tedavinin temel özelliği çok yüksek bir duyarlılıkla radyasyonun hedefe gönderilmesidir (16,36,38-40). Bu amaçla başlıca çerçeveli ve çerçevesiz yöntemler kullanılır. Gamma knife'in ana yöntem olduğu çerçeveli teknikte, hedefe 0,15 mm'ye ulaşan duyarlılıkta ve tek seansta 90 Gy'e varan radyasyon verilir (7,9,25,39,40). Zamanla teknik ve görüntüleme yöntemlerinde gelişmelerle beraber çerçevesiz radyocerrahi yöntemleri gündeme gelmeye başlamıştır. Bu amaçla robotik bir kol eklenmiş bir linear akselerator (LINAC) olan cyberknife ve farklı LINAC sistemleri ile trigeminal nevralli için radyocerrahi yapılmaya

başlanmıştır (20,42,61,65). Çerçeve yerine yüze oturan maske kullanılarak radyolojik inceleme yapılan cyberknife'da gamma knife'in aksine homojen verilen dozu tek seans yerine bir kaç fraksiyona bölmek olanağı da vardır (14,61,65,73,74). Uzun yıllardır kullanımda olan gamma knife radyocerrahi tedaviden biriken bilgi ve deneyimi kullanan bu yöntemlerin hastanın başına sabitlenen bir çerçeveye ihtiyaç duymaması, homojen ve non-izosentrik doz verilmesi bir üstünlük gibi gözükmeyle beraber hedefe radyasyonun gönderilmesindeki duyarlılıkları tartışma konusudur. Trigeminal sinirin hedeflenen bölgesinin sisternal alanda yer almasının bu duyarlılık sorunundan kaynaklanabilecek olası nöral doku hasarlarını minimalize ettiği düşünülmeye karşın gamma knife radyocerrahi dışındaki bu radyocerrahi yöntemler henüz sınırlı sayıda olguda ve belirli merkezlerde uygulanmaktadır.

### **GAMMA KNİFE RADYOCERRAHİ TEDAVİ**

#### **Tarihsel Gelişim**

Radyocerrahi tedavi trigeminal nevrallide ilk kez 1951'de Lars Leksell tarafından dental X-ray tüpünün stereotaktik arka bağlanarak hedefe radyoaktif ışın yönlendirilmesi ile kullanılmıştır (39). Daha sonra çeşitli radyoaktif maddeler denenmiş ve son olarak cobalt-60 kaynağı kullanılmaya başlanmıştır (40). Leksell gamma knife stereotaktik radyocerrahi yöntemi ile günümüze kadar dünya çapında 20.000 üzerinde trigeminal nevralli hastası tedavi edilmiştir. En yaygın kullanımı olan ve geniş bir hasta grubunda kullanılan gamma knife radyocerrahi, sonuçları iyi dökümente edilmiş ve diğer tedavi modaliteleri ile yarışan temel radyocerrahi yöntemi olmuştur (64,83).

#### **Gamma Knife Etki Mekanizması**

İonize radyasyonun periferik sinirler üzerine etkisi deneysel ve in vivo çalışmalar ile uzun süredir araştırılmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen bilgilerle en kabul edilen teori, radyasyon etkisi ile sodyum kanallarında oluşan harabiyet ve sinir iletilerinde bozulma olmasıdır. Trigeminal sinirin lif yapısı ve histolojik özellikleri periferik sinirlerden farklı olmakla beraber radyasyon dozlarına yanıtları benzer bulunmuştur (2,4,7,49). Bu çalışmalarda, 100 Gy total doz genellikle kritik sınır olarak bulunmuş ve bunun üzerindeki dozlarda tam ileti bloğu olduğuna dair bilgiler elde edilmiştir (4,7,76,86). Primatların trigeminal siniri üzerinde yapılan çalışmalarda 80 Gy verildiğinde aksonal dejenerasyon ve ödem, 100 Gy verildiğinde myelinli ve myelinsiz liflerde nekroz saptanmıştır (37,89). İnsan üzerinde bu konuda bir çalışma yoktur. Ancak iki hastada elde edilen bilgiler yol gösterici olmuştur. Trigeminal sinir anterioruna 85 Gy ve ağrı nüksü nedeniyle 16 ay sonra daha distale 70 Gy verilen bir hastada tedavinin başarısız olması üzerine yapılan MVD sırasında alınan trigeminal sinir örneklerinin sitolojik incelemesinde belirgin bir hasar saptanmamıştır (26). Bir diğer hastada önce distale 90 Gy ve 10 ay sonra ağrı nüksü nedeniyle sinirin proksimaline 70 Gy verilmiş ve bir süre sonra ağır bir stroke ile kaybedilen bu hastada postmortem alınan örneklerde trigeminal sinirin hedeflenen bölgelerinde akut ve subakut radyasyon hasarı saptanmıştır (76). Bu bilgiler yeterli radyasyon hasarının 90 Gy total dozla olabileceğine dair kuvvetli bir izlenim vermiştir.

### **Gamma Knife Radyocerrahi Uygulama Tekniği**

**Frame takılması:** Lokal anestezi ve tercihen sedasyon altında Leksell frame hasta başına sabitlenir. Önce sagittal planda bir manyetik rezonans (MR) inceleme yapıp bundan elde edilen bilgi ile çerçevenin sinire paralel takılması aynı MR kesitinde daha uzun bir sinir segmenti görülmesini sağlar. Bu durumda genellikle çerçeve anterior kısmı daha yukardadır (Şekil 1).

**Görüntüleme:** Günümüzde MR ile yapılır. MR çekilmesinde bir engel olan durumlarda yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi ile hedef görüntülenebilir. MR'da çoğunlukla 3D kontrastlı ve kontrastsız T1 ağırlıklı sekanslar ve CISS (Constructive Interference of Steady State) sekans kullanılması tercih edilmektedir (6,9,13,16,36,38-40,57,80). Kliniğimizde 3D MPR (Multiplanar reconstruction) sekans kullanılarak trigeminal sinir görüntülenmesi ile başarılı sonuç elde edilmiştir. Bu sekansla hem sinirin daha iyi görüntülediği hem de çerçeve tanımlamadaki hata oranının daha düşük olduğu görülmüştür.

### **Gamma Knife Radyocerrahi Tedavi**

#### **Hedef seçimi ve doz planlama**

Trigeminal nevralinin radyocerrahi tedavisinde geniş bir deneyim oluşmakla beraber üzerinde fikir birliği oluşmamış 3 tartışmalı konu vardır; hedef seçimi, optimal doz ve beyin sapının alacağı doz (13,38,47,58,60,63,66,70). Radyocerrahinin erken dönemlerinde sisternografi ile Meckel kovuğu gösterilebildiği için hedef olarak gasser ganglionu seçilmiş ancak bu hedeften çok başarılı sonuçlar elde edilememiştir (43). MR'ın devreye girmesi sonrası radyocerrahi tedavide trigeminal sinirin beyin sapından çıkıp prepontin sisternada seyreden segmenti hedeflenmiştir. Santral ve periferik myelinli liflerin ve bunların geçiş bölgesinin olduğu bu segmentte proksimal ve distal olmak üzere iki ana bölge hedef olarak belirlenmiştir. Proksimal hedef, dorsal kök giriş bölgesinin (DREZ) hemen sonrası, distal hedef ise preganglionik bölgedir (13,39,40,47,57). Erken dönemlerde sonucu etkileyen en önemli faktör verilen doz olarak görülmüş ve preganglionik distal hedefe 85-90 Gy'e varan yüksek doz, proksimal hedefe beyin sapını korumak amacıyla daha düşük olarak 75-80 Gy total doz verilmiştir (16,36,38-41,53,54,57). Zamanla hasta sayısı ve sonuçların artması ile proksimal bölgeye yapılan gamma kniferadyocerrahi sonuçlarının daha düşük doza karşın biraz daha iyi çıkması, proksimal bölgeyi ön plana çıkarmıştır (2,41,53). Tedavi sonuçlarını bildiren serilerde genel olarak proksimal hedeflerde disestezi, uyuşma gibi trigeminal sinir disfonksiyonları daha fazla olmakla beraber ağrı kontrolünün biraz daha iyi olduğu görülmüştür (8,13,24,25,38,41,53). Trigeminal nevrallili hastalarda MVD sırasında trigeminal sinir proksimal bölgesinden alınan örneklerde myelinsiz liflerin normal hastalara göre daha fazla olması ve böylece proksimal kısmın radyasyona daha duyarlı olduğunun anlaşılması da bu eğilimi desteklemiştir (16). Güncel olarak halen en büyük serilerden birine sahip olan Regis ve ark.nın başını çektiği bazı merkezler trigeminal sinir beyin sapı çıkışının ortalama 8 mm. sonrasını hedefleyen distal bölgeyi tercih etmekte ve 80-90 Gy

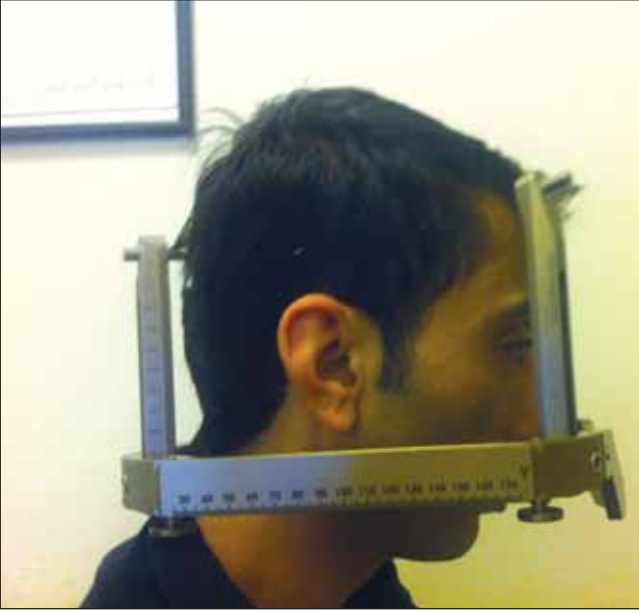
total doz vermektedir (41,53,62,63,79) (Şekil 2). Kondziolka ve ark.nın başını çektiği diğer merkezler beyin sapı çıkışından 2-4 mm. sonrasını hedefleyen proksimal bölgeye 75-85 Gy total doz vermektedir (16,38) (Şekil 3). Az sayıda merkezde sinirin orta bölgesi hedeflenmekle beraber buna ait veri daha azdır. Trigeminal sinirin prepontin sisternada seyreden kısmının 8-14 mm, çapının 1-3 mm olduğu ve 4 mm çaplı izocenter kullanıldığı düşünüldüğünde radyocerrahi tedavi için seçilen hedeflerin sınırlarını ayırmak güçtür.

Proksimal hedef seçildiğinde olası komplikasyonları önlemek için beyin sapının alacağı dozu sınırlamak önemlidir (7,24,85,86). Beyin sapının alacağı maksimum dozu sınırlamak için değişik yaklaşımlar vardır. Yaygın kullanılan yöntemlerden biri %20 izodoz hattı beyin sapına tanjansiyel gelecek şekilde hedef belirlenmesidir (24,38) (Şekil 2,3). Bu yaklaşımı %50 izodoz hattına kadar artıran gruplar vardır. Diğer bir yaklaşım beyin sapının belirlenen maksimum doza maruz kalan volümünü belirlemektir. Burada 15 Gy'e maruz kalan volümün 20 mm<sup>3</sup> den az olması ya da 12 Gy alan volümün en fazla 10 mm<sup>3</sup> olması gibi yaklaşımlar kullanılır (7,85,86). Beyin sapının aldığı dozu azaltmak amacıyla kullanılan bir başka yöntem izocenter formunu değiştirmektir. Genellikle kullanılan 4 mm çaplı uniform izocenter lateral kısımları bloklanarak şekillendirilir ve böylece hem daha uzun bir trigeminal sinir segmenti etkilenmesi hem de beyin sapının alacağı dozu azaltılması mümkün olabilir (49). Beyin sapının alacağı dozu belirleyen faktörler, hedefe verilen maksimum doz ve hedefin ne kadar proksimalde olduğudur (7,24,86). Bunun yanında trigeminal sinirin beyin sapından çıkış açısı da beyin sapının alacağı dozu belirler. Anatomik olarak trigeminal sinirin beyin sapından çıkış açısı laterale doğru ne kadar fazlaysa beyin sapının radyasyona maruz kalan volümü o kadar az olacaktır.

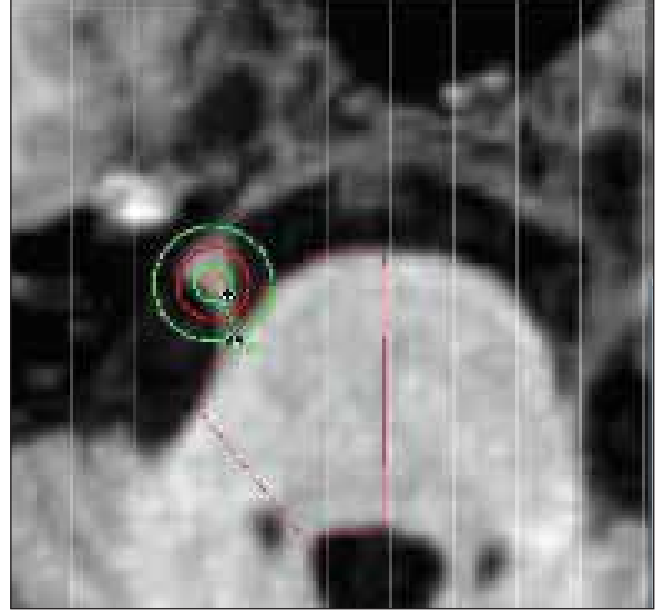
#### **Tedavi sonuçları**

Trigeminal nevrallji tedavi modalitelerinin hepsinde olduğu gibi gamma knife radyocerrahi tedavi sonuçları da 3 başlık altında değerlendirilir; erken dönem ağrı kontrolü, nöks ve komplikasyon. Diğer tedavi yöntemlerinde işlemden hemen sonra sonuç alınmakla beraber gamma knife radyocerrahide ortalama 2-4 hafta sonra ağrı kontrolü sağlanır. Bu latent dönem bir kaç saate kadar kısalabileceği gibi 6 aya kadar uzayabilir. Gamma knife radyocerrahi sonuçları bildirilen serilerde erken dönem 2-8 hafta arasında, nadiren 24 haftaya uzayan sürelerde kabul edilerek sonuçlar bildirilmiştir (6,9,13,38,47,58,60,66,70,79). Bu serilerde erken dönem değerlendirmesinde belirlenen süre kısaltıkça ağrı kontrolünde başarı oranı artmakta, aynı şekilde takip süreleri uzadıkça nöks oranı artmaktadır. Bu nedenle değişik serilerdeki sonuçları uniform değerlendirmek güçtür. Trigeminal nevrallili hasta takibi ve değerlendirmesinde sübjektif bir yakınma olan ağrıyı değerlendirmek için en sık olarak BNI (Barrow Neurological Institute) Ağrı Yoğunluk Skalası kullanılır (67) (Tablo I).

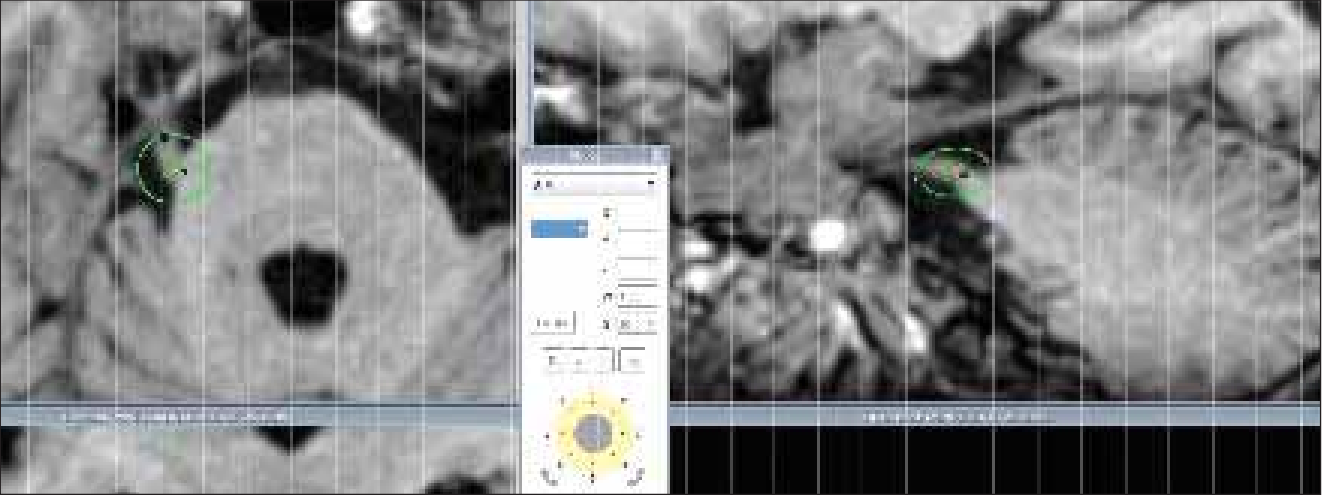
Trigeminal nevralljinin gamma knife radyocerrahisinde öncü olan kliniklerin geniş serilerinde ağrı kontrolü %76-91, büyük çoğunluğu fasyal uyuşma olan komplikasyonlar %5-



Şekil 1: Trigeminal sinir trasesine paralel takılmış çerçeve görülmektedir.



Şekil 2: MPR sekansla yapılmış MR'da trigeminal sinirin distalinin hedeflendiği görülmüyor. Total dozun % 20 izodoz hattı beyin sapına tanjansiyel getirilmiştir.



Şekil 3: MPR MR sekansında aksiyal ve sagittal planda trigeminal sinir proksimalinde DREZ'in hemen önünün hedeflendiği görülmüyor. Proximale konan hedefte % 20 izodoz hattının beyin sapında belli bir volümü içine aldığı görülmüyor.

38 oranında bildirilmiştir (6,9,13,47-52,57,58,66) (Tablo II). Bu çalışmanın yapıldığı kliniğimizde, Mayıs 2012- Ocak 2014 arasında 21 trigeminal nevralsi hastası için trigeminal sinir proksimalinde DREZ'in ortalama 4 mm distali hedeflenerek 85 ve 90 Gy total dozlar ile gamma knife radyocerrahi tedavi yapılmış ve bu hastalarda ağrı kontrolü %72, nüks %10, yüzde uyumsuzluk %52 oranında saptanmıştır.

Trigeminal nevralsi tedavi yöntemlerinin başarı oranları yakın olması nedeniyle tedavinin seçiminde yöntemin uygulanabilirliği ve komplikasyonlar daha fazla rol oynamaktadır. Perkütan foramen ovale blokasyonu ile işlem yapılan yaklaşık 8000

Tablo I: BNI (Barrow Neurological Institute) Ağrı Yoğunluk Skalası

I	Ağrı yok, medikal tedavi yok
II	Zaman zaman ağrı, medikal tedaviye ihtiyaç yok
III	Kısmi ağrı, medikal tedavi ile yeterli ağrı kontrolü
IV	Kısmi ağrı, medikal tedavi ile yeterli ağrı kontrolü yok
V	Şiddetli ağrı, ağrı kontrolü yok

hastayı kapsayan bir literatür taramasında 15 mortalite (%0,2), MVD yapılan 2500 hastada 7 mortalite (%0,27) saptanmıştır (1,5,10,11,26,32-34,68,71,72,77,81) (Tablo III). Diğer tedavi

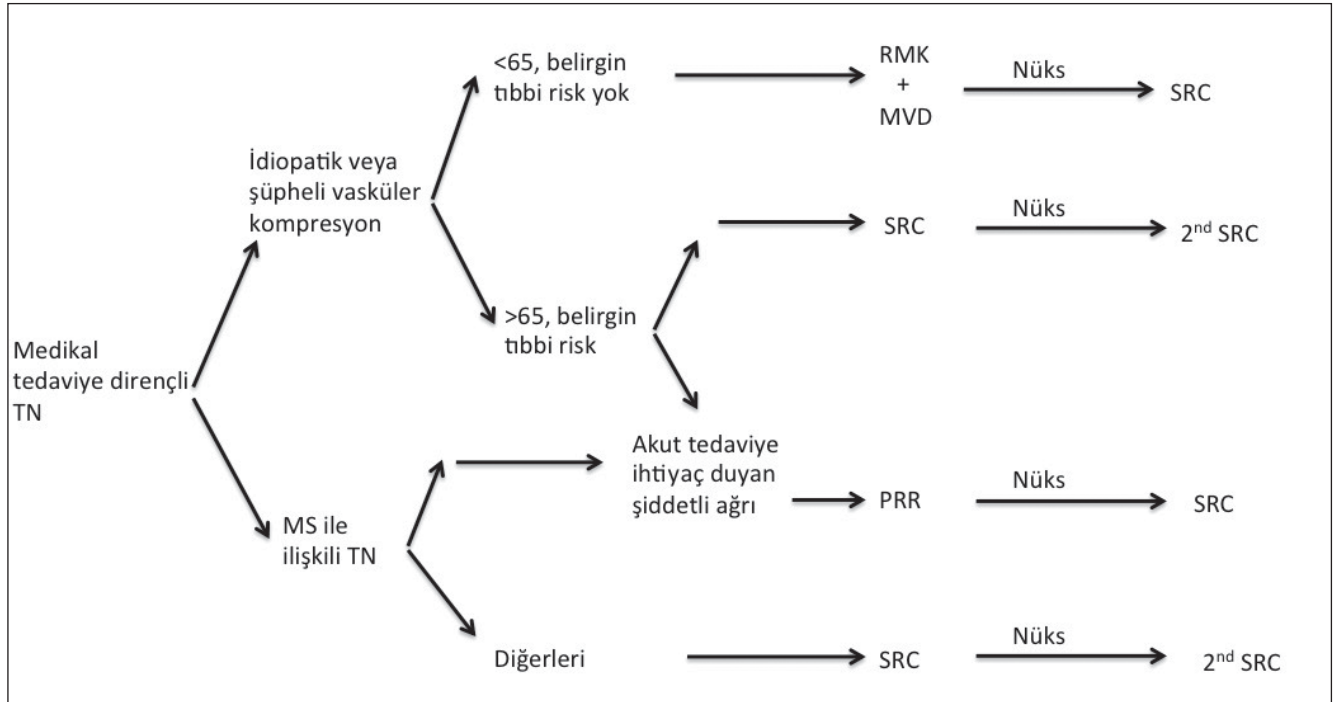
**Tablo II:** Trigeminal Nevralji İçin Gamma Knife Radyocerrahisi Yapılan ve Geniş Seriyeye Sahip Merkezlerin Sonuçları Görülmektedir

Gamma knife merkezi	Hasta sayısı	Median doz (Gy)	Ağrı kontrolü %	Komplikasyon %
Pittsburg	503	80	89	11
Marseille	497	85	91	14
Wake Forest	448	90	86	44
Columbia	293	75	76	5
University of Virginia	136	80	90	19
Mayo	117	90	85	37
Maryland	112	75	81	6
Brussels	109	90	82	38

**Tablo III:** Perkütan Retrogasseryan Prosedürler, MVD ve Stereotaktik Radyocerrahi Yöntemlerle Tedavi Edilen Geniş Serilerin Sonuçları Görülmektedir

	PRF %	PGR%	PBK %	MVD %	SRC %
Başlangıç ağrı kontrolü	96-99	80-96	93-99	96-98	69-94
Nüks	18-27	24-82	31-34	3-24	10-34
Fasyal uyuşukluk	95-100	28-60	<72	2-15	
Anestesia doloroza	<1.5	<2	<0.5	0	0
Kornea refleks kaybı	<8	<4	<2	0	0
Keratit	<1	<2	<1	0	0
Motor komplikasyon	<24	<2	<66	0	0
Mortalite	0.2	0.2	0.2	0.3	0

**PRF:** perkütan radyofrekans termokoagulasyon, **PGR:** perkütan gliserol rizoliz, **PBK:** perkütan balon kompresyon, **MVD:** mikrovasküler dekompresyon, **SRC:** stereotaktik radyocerrahi.



**Şekil 4:** IRCA (International RadioSurgery Association) tarafından yayınlanan trigeminal nevralsi tedavisi algoritması. **TN:** trigeminal nevralsi, **RMK+MVD:** retromastoid kranyektomi+mikrovasküler dekompresyon, **SRC:** stereotaktik radyocerrahi, **PRR:** perkütan retrogasseryan rizoliz.

**Tablo IV:** Trigeminal Nevralji İçin Gamma Knife Radyocerrahi Yapılan ve Ağrı Nüksü Nedeniyle İkinci Seri Gamma Knife Radyocerrahi Yapılan Hasta Serileri ve Sonuçları Görülmektedir

Gamma knife merkezi	Hasta sayısı	Median doz (Gy)	Ağrı kontrolü %	Komplikasyon%
Mayo	19	76	95	21
Columbia	45	40	62	13
Wake Forest	37	84	84	57
Tufts	27	45	86	29
University of Graz	22	74	100	74
Pittsburg	119	70	87	21
Maryland	18	70	78	11
TangduHospital (China)	34	71	97	12

yöntemlerine göre daha az komplikasyon olması ve mortalite görülmemesi gamma knife radyocerrahiye minimal invazif yöntem olma yolunda en öne çıkarmaktadır. Son karar cerrahın deneyimine bırakılmakla beraber trigeminal nevralsi tedavisi için oluşturulan algoritmelerde radyocerrahi tedavi önemli bir yer tutmaktadır (Şekil 4). Radyocerrahi sonucunu etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik çalışmalarda daha önce başka bir işlem yapılmamış hastalarda gamma knife radyocerrahi sonuçları daha iyi bulunmuştur (5,36,47,57,67,88). Bunun dışında belirlenen tedavi sonucunu olumlu etkileyen preoperatif prognostik faktör olarak ağrının yeni çıkması tipik ağrı karakteri taşıması, medikal tedaviye yanıt vermiş olması, BNI I-II ağrı skoru olması saptanmıştır (16,57,58,60,67,70).

#### İkinci seri gamma knife radyocerrahi

Gamma knife radyocerrahi sonrası ağrı nüksü durumunda diğer tedavi modaliteleri uygulanabileceği gibi ikinci bir gamma knife radyocerrahi yapılabilir. Bu durumda genellikle 70-75 Gy total doz, beyin sapı dozunu azaltmak için tercihen ilk hedefin daha distaline verilir. İlk tedavide BNI I-III yanıt alınan hastalarda çoğunlukla ikinci gamma knife ile de benzeri bir yanıt alınır (3,8,16,23). İkinci seri gamma knife uygulamalarında trigeminal sinir defisitleri daha fazla görülür (3,9,18,23,29,55,82). İlk tedavide ağrı kontrolü uzun süre devam eden hastalarda ikinci gamma knife etkinliği de daha fazla olmaktadır. Belirli merkezlerin ikinci seri gamma knife radyocerrahi sonuçlarında ağrı kontrolü biraz daha iyi olmakla beraber trigeminal sinir disfonksiyonu daha fazla bulunmuştur (17,28-31,55,59,82) (Tablo IV).

#### Sekonder trigeminal nevralsi

Sekonder trigeminal nevralsi hastaları genellikle tipik nevralsi bulguları ile gelirler. Altta yatan neden sıklıkla nörinom ya da meningiom olmakla beraber, diğer tümörlerde görülebilir. Bu lezyonlar kavernoöz sinüs, Meckel kovuğu, petrokliyal bölge ve tentoryal notch yerleşimlidir. Ayrıca anevrizma, araknoid yapışıklık, arteriyovenöz malformasyon, viral enfeksiyon gibi nedenlere bağlı olabilir. Tümöre bağlı sekonder trigeminal nevralside tümöre yönelik ve standart dozda yapılan tedavi ile % 80'e varan ağrı kontrolü sağlanmıştır (16,62). Burada trigeminal sinir için çok düşük sayılabilecek bir dozla yapılan

tümör tedavisi sonrası radyolojik olarak tümör küçülmesi olmadan ağrı kontrolünün sağlanması beyin sapına verilen dozla açıklanmaya çalışılmaktadır. Ancak bu durum henüz açıklığa kavuşmuş bir konu değildir.

#### SONUÇ

Gamma knife radyocerrahi trigeminal nevralsi tedavisinde diğer tedavi modalitelerine alternatif olan minimal invazif, efektif ve standart bir tedavi olarak kabul edilmelidir. Gamma knife radyocerrahi sonrası ağrı kontrolü ve nüks oranı diğer tedavilerle benzer oranlarda olmakla beraber cerrahi komplikasyon ve trigeminal sinir disfonksiyonu açısından daha emniyetlidir. Yaşlı ve cerrahi açıdan risk taşıyan hastalarda özellikle ilk tercih olmalıdır. Daha önce MVD dahil bir tedavi görmemiş hastalarda daha başarılı olması göz önüne alınarak her yaş grubunda ilk cerrahi seçenek olarak da tercih edilebilecek bu tedavinin ortalama 2-4 hafta latent periodu olması bir dezavantaj olarak görülebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Abdennebi B, Mahfouf L, Nadjahi T: Long-term results of percutaneous compression of the gasserian ganglion in trigeminal neuralgia (series of 200 patients). *Stereotact Funct Neurosurg* 68:190-195, 1997
2. Arai Y, Kano H, Lunsford LD, Novotny J Jr, Niranjana A, Flickinger JC, Kondziolka D: Does the Gamma Knife dose rate affect outcomes in radiosurgery for trigeminal neuralgia? *J Neurosurg* 113 Suppl:168-171, 2010
3. Aubuchon AC, Chan MD, Lovato JF, Balamucki CJ, Ellis TL, Tatter SB, McMullen KP, Munley MT, Deguzman AF, Ekstrand KE, Bourland JD, Shaw EG: Repeat gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(4):1059-1065, 2011
4. Bachofer CS: Radiation effects on isolated nerves. Response of the nervous system to ionizing radiation, cilt 1. New York: Academic, 1971
5. Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ: The long term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 334:1077-1083, 1996

6. Baschnagel AM, Cartier JL, Dreyer J, Chen PY, Pieper DR, Olson RE, Krauss DJ, Maitz AH, Grills IS: Trigeminal neuralgia pain relief after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg* 117:107-111, 2014
7. Brisman R, Mooij R: Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: Dose-volume histograms of the brainstem and trigeminal nerve. *J Neurosurg* 93 Suppl 3: 155-158, 2000
8. Brisman R: Repeat gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg* 81(1-4): 43-49, 2003
9. Brisman R: Gamma knife surgery with a dose of 75 to 76.8 Gray for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 100:848-854, 2004
10. Broggi G, Franzini A, Lasio G: Long-term results of percutaneous retrogasserian thermorhizotomy for "essential" trigeminal neuralgia: Consideration on 1000 consecutive patients. *Neurosurgery* 26:783-786, 1990
11. Broggi G, Ferroli P, Franzini A: Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: Comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 68:59-64, 2000
12. Canavero S, Bonicalzi V: Drug therapy of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother* 6(3):429-440, 2006
13. Chan MD, Shaw EG, Tatter SB: Radiosurgical management of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am* 24(4):613-621, 2013
14. Chen JC, Rahimian J, Rahimian R, Arellano A, Miller MJ, Girvigian MR: Frameless image-guided radiosurgery for initial treatment of typical trigeminal neuralgia. *World Neurosurg* 74(4-5):538-543, 2010
15. Cheng JS, Lim DA, Chang EF, Barbaro NM: A review of percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Operative Neurosurgery* 10:25-33, 2014
16. Chin LS, Patel S, Mattingly T, Kwok Y: Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery, Chin LS, Regine WF (ed), Springer, 2008:519-526
17. Dandy WE: Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 24:447-455, 1934
18. Dvorak T, Finn A, Price LL, Mignano JE, Fitzek MM, Wu JK, Yao KC: Retreatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery: Is there an appropriate cumulative dose? Clinical article. *J Neurosurg* 111(2): 359-364, 2009
19. Eller JL, Raslan AM, Burchiel KJ: Trigeminal neuralgia: Definition and classification. *Neurosurg Focus* 18(5): E3, 2005
20. Fariselli L, Marras C, De Santis M, Marchetti M, Milanese I, Broggi G: CyberKnife radiosurgery as a first treatment for idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 64 Suppl 2:96-101, 2009
21. Flickinger JC Jr, Kim H, Kano H, Greenberger JS, Arai Y, Niranjana A, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC Sr: Do carbamazepine, gabapentin, or other anticonvulsants exert sufficient radioprotective effects to alter responses from trigeminal neuralgia radiosurgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(4): e501-506, 2012
22. Fromm GH, Chattha AS, Terrence CF, Glass JD: Role of inhibitory mechanisms in trigeminal neuralgia. *Neurology* 31:683-687, 1981
23. Gellner V, Kurschel S, Kreil W, Holl EM, Ofner-Kopeinig P, Unger F: Recurrent trigeminal neuralgia: Long term outcome of repeat gamma knife radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(12):1405-1407, 2008
24. Gorgulho A, De Salles AA, McArthur D, Agazaryan N, Medin P, Solberg T, et al: Brainstem and trigeminal nerve changes after radiosurgery for trigeminal pain. *Surg Neurol* 66:127-135, 2006
25. Gorgulho A: Radiosurgery for trigeminal neuralgia: Indications, results and complications. *Shaped Beam Radiosurgery: State of the Art*, birinci baskı, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:195-208
26. Gorgulho A: Radiation mechanisms of pain control in classical trigeminal neuralgia. *Surg Neurol Int* 3 Suppl 1: S17-S25, 2012
27. Hakanson S: Transovale trigeminal cisternography. *Surg Neurol* 10:137-144, 1978
28. Hasegawa T, Kondziolka D, Spiro R, Flickinger JC, Lunsford LD: Repeat radiosurgery for refractory trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 50(3): 494-500, 2002
29. Herman JM, Petit JH, Amin P, Kwok Y, Dutta PR, Chin LS: Repeat gamma knife radiosurgery for refractory or recurrent trigeminal neuralgia: Treatment outcomes and quality-of-life assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(1):112-116, 2004
30. Huang CF, Chuang JC, Tu HT, Lin LY: Repeated gamma knife surgery for refractory trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 105 Suppl: 99-102, 2006
31. Huang CF, Tu HT, Liu WS, Chiou SY, Lin LY: Gamma knife surgery used as primary and repeated treatment for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 109 Suppl: 179-184, 2008
32. International Headache Society: International Classification of Headache Disorders, ikinci baskı, Oxford: Blackwell Publishing, 2003
33. Kanpolat Y, Savaş A, Bekar A, Berk C: Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy in the treatment of trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1600 patients. *Neurosurgery* 48: 524-532, 2001
34. Klun B: Microvascular decompression and partial sensory rhizotomy in the treatment of trigeminal neuralgia. Personal experience with 220 patients. *Neurosurgery* 30:49-52, 1992
35. Kondo A: Microvascular decompression surgery for trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg* 77:187-189, 2001
36. Kondziolka D, Perez B, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A multiinstitutional study using the gamma unit. *J Neurosurg* 84:940-950, 1996
37. Kondziolka D, Lacomis D, Niranjana A, et al: Histological effects of trigeminal nerve radiosurgery in a primate model: Implications for trigeminal neuralgia radiosurgery. *Neurosurgery* 46:971-976, 2000
38. Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, Kano H, Flannery TJ, Flickinger JC, Lunsford LD: Gamma Knife stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 112(4):758-765, 2010
39. Leksell L: The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102:316-319, 1951(abst)



40. Leksell L: Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand* 137:311-314, 1971 (abst)
41. Lee JK, Kim DR, Huh YH, Kim JK, Namgung WC, Hong SH: Long-term outcome of gamma knife surgery using a retrogasserian petrous bone target for classic trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir Suppl* 116:127-135, 2013
42. Lim M, Villavicencio AT, Burneikiene S, Chang SD, Romanelli P, McNeely L: CyberKnife radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus* 18:E9, 2005
43. Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E: Functional neurosurgery - a future for the Gamma-Knife. *Stereotact Funct Neurosurg* 57:72-81, 1991
44. Love S, Hilton DA, Coakham HB: Central demyelination of the Vth nerve root in trigeminal neuralgia associated with vascular compression. *Brain Pathol* 8:1-11, 1998
45. Love S, Coakham HB: Trigeminal neuralgia - pathology and pathogenesis. *Brain* 124:2347, 2001
46. Lunsford LD, Apfelbaum RI: Choice of surgical therapeutic modalities for treatment of trigeminal neuralgia: Microvascular decompression, percutaneous retrogasserian thermal, or glycerol rhizotomy. *Clin Neurosurg* 32:319-333, 1985
47. Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, et al: Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 94:14-20, 2001
48. Marshall K, Chan MD, McCoy TP, Aubuchon AC, Bourland JD, McMullen KP, deGuzman AF, Munley MT, Shaw EG, Tatter SB, Ellis TL: Predictive variables for the successful treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 70(3): 566-572, 2012
49. Massager N, Nissim O, Murata N, Devriendt D, Desmedt F, Vanderlinden B, Régis J, Levivier M: Effect of beam channel plugging on the outcome of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(4): 1200-1205, 2006
50. Matsuda S, Nagano O, Serizawa T, Higuchi Y, Ono J: Trigeminal nerve dysfunction after Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: A detailed analysis. *J Neurosurg* 113 Suppl:184-190, 2010
51. Oturai AB, Jensen K, Eriksen: Neurosurgery for trigeminal neuralgia: Comparison of alcohol block, neurectomy and radiofrequency coagulation. *Clin J Pain* 12:311-315, 1996
52. Pan HC, Sheehan J, Huang CF, Sheu ML, Yang DY, Chiu WT: Quality-of-life outcomes after Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 113 Suppl:191-198, 2010
53. Park SH, Hwang SK, Kang DH, Park J, Hwang JH, Sung JK: The retrogasserian zone versus dorsal root entry zone: Comparison of two targeting techniques of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)* 152(7):1165-1170, 2010
54. Park YS, Kim JP, Chang WS, Kim HY, Park YG, Chang JW: Gamma knife radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia as primary vs. secondary treatment option. *Clin Neurol Neurosurg* 113(6):447-452, 2011
55. Park KJ, Kondziolka D, Berkowitz O, Kano H, Novotny J Jr, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD: Repeat gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 70(2):295-305, 2012
56. Parmar M, Sharma N, Modgill V, Naidu P: Comparative evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia. *J Maxillofac Oral Surg* 12(4):400-409, 2013
57. Petit JH, Herman JM, Nagda S: Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: Evaluating quality of life and treatment outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 1147-1153, 2003
58. Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA, Foote RL, Stafford SL: Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 97(2): 347-353, 2002
59. Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Stafford SL, Brown PD, Schomberg PJ: Repeat radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(1): 192-195, 2005
60. Pollock BE: Comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery in patients with previously non-surgically treated idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus* 18:E6, 2005
61. Pusztazeri M, Villemure JG, Regli L, Do HP, Pica A: Radiosurgery for trigeminal neuralgia using a linear accelerator with BrainLab system: On initial experience in Lausanne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 137:682-686, 2007
62. Régis J, Metellus P, Dufour H, et al: Long-term outcome after gamma knife surgery for secondary trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 95:199-205, 2001
63. Régis J, Metellus P, Hayashi M, Roussel P, Donnet A, Bille-Turc F: Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 104(6):913-924, 2006
64. Régis J, Tuleasca C: Fifteen years of Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia in the Journal of Neurosurgery: History of a revolution in functional neurosurgery. *J Neurosurg* 115 Suppl:2-7, 2011
65. Richards GM, Bradley KA, Tomé WA, Bentzen S, Resnick DK, Mehta M: Linear accelerator radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 57(6):1193-1200, 2005
66. Riesenburger RI, Hwang SW, Schirmer CM, Zerris V, Wu JK, Mahn K, Klimo P Jr, Mignano J, Thompson CJ, Yao KC: Outcomes following single-treatment Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia with a minimum 3-year follow-up. *J Neurosurg* 112(4):766-771, 2010
67. Rogers CL, Shetter AG, Fiedler JA, Smith KA, Han PP, Speiser BL: Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: The initial experience of The Barrow Neurological Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1013-1019, 2000
68. Saini SS: Retrogasserian anhydrous glycerol injection therapy in trigeminal neuralgia. Observation on 552 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 50:1536-1538, 1987
69. Scrivani SJ, Keith DA, Mathews ES: Percutaneous stereotactic differential radiofrequency thermal rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Oral Maxillofac Surg* 57:104-111, 1999

70. Sheehan J, Pan HC, Stroila M, Steiner L: Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: Outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg* 102:434-441, 2005
71. Sindou M, Mertens P: Microsurgical vascular decompression in trigeminal and glosso-vago-pharyngeal neuralgia. A twenty years experience. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 58:168-117, 1993
72. Skirving DJ, Dan NG: A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg* 94: 913-917, 2001
73. Smith ZA, De Salles AA, Frighetto L, Goss B, Lee SP, Selch M, Wallace RE, Cabatan-Awang C, Solberg T: Dedicated linear accelerator radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 99:511-516, 2003
74. Smith ZA, Gorgulho AA, Bezrukiy N, McArthur D, Agazaryan N, Selch MT, et al: Dedicated linear accelerator radiosurgery for trigeminal neuralgia: A single-center experience in 179 patients with varied dose prescriptions and treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:225-231, 2011
75. Sweet WH: The treatment of trigeminal neuralgia (tic douloureux). *N Eng J Med* 315: 174-177, 1986
76. Szeifert GT, Salmon I, Lorenzoni J, Massager N, Levivier M: Pathological findings following Trigeminal Neuralgia Radiosurgery. *Radiosurgery and Pathological Fundamentals*, cilt 20, birinci baskı, Berlin: Karger, 2007:244-248
77. Taha JM, Tew JM Jr, Buncher CR: A prospective 15 years follow-up of 154 consecutive patients with trigeminal neuralgia treated by percutaneous stereotactic radiofrequency thermal rhizotomy. *Neurosurg Focus* 18(5): E14, 2005
78. Taha JM, Tew JM Jr: Comparison of surgical treatments for trigeminal neuralgia: Reevaluation of radiofrequency rhizotomy. *Neurosurgery* 38:865-871, 1996
79. Tuleasca C, Carron R, Resseguier N, Donnet A, Roussel P, Gaudart J, Levivier M, Régis J: Patterns of pain-free response in 497 cases of classic trigeminal neuralgia treated with Gamma Knife surgery and followed up for least 1 year. *J Neurosurg* 117 Suppl: 181-188, 2012
80. Urgosik D, Liscak R, Novotny J Jr, Vymazal J, Vladyka V: Treatment of essential trigeminal neuralgia with gamma knife surgery. *J Neurosurg* 102(Suppl): 29-33, 2005
81. Waltz TA, Dalessio DJ, Copeland B: Percutaneous injection of glycerol for the treatment of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 5:195-198, 1989
82. Wang L, Zhao ZW, Qin HZ, Li WT, Zhang H, Zong JH, Deng JP, Gao GD: Repeat gamma knife radiosurgery for recurrent or refractory trigeminal neuralgia. *Neurol India* 56(1):36-41, 2008
83. Wang DD, Ouyang D, Englot DJ, Rolston JD, Molinaro AM, Ward M, Chang EF: Trends in surgical treatment for trigeminal neuralgia in the United States of America from 1988 to 2008. *J Clin Neurosci* 20(11):1538-1545, 2013
84. Wilkins R: Trigeminal neuralgia: Introduction. Wilkins R, Rengachary SS, (ed), *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1996:3921-3929
85. Xue J, Goldman HW, Grimm J, LaCouture T, Chen Y, Hughes L, Yorke E: Dose-volume effects on brainstem dose tolerance in radiosurgery. *J Neurosurg* 117 Suppl:189-196, 2012
86. Xu Z, Schlesinger D, Moldovan K, Przybylowski C, Sun X, Lee CC, Yen CP, Sheehan J: Impact of target location on the response of trigeminal neuralgia to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 120(3):716-724, 2014
87. Van Loveren HR, Tew JM Jr, Keller JT: A 10-year experience in the treatment of trigeminal neuralgia: Comparison of percutaneous stereotactic rhizotomy and posterior fossa exploration. *J Neurosurg* 57:757-764, 1982
88. Young B, Shivazad A, Kryscio RJ, St Clair W, Bush HM: Long-term outcome of high-dose  $\gamma$  knife surgery in treatment of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 119(5):1166-1175, 2013
89. Zhao ZF, Yang LZ, Jiang CL, Zheng YR, Zhang JW: Gamma Knife irradiation-induced histopathological changes in the trigeminal nerves of rhesus monkeys. *J Neurosurg* 113(1): 39-44, 2010