



# Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu

## Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease

Ali SAVAŞ<sup>1</sup>, Cenk AKBOSTANCI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Ali SAVAŞ / E-posta: alisavas63@yahoo.com

### ÖZ

Parkinson hastalığı'nda medikal tedavinin yetersiz kaldığı veya yan etkilerin ortaya çıktığı dönemde cerrahi uygulamalar gündeme gelmektedir. Günümüzde, Parkinson hastalığında en sık olarak yapılan cerrahi tedavi bilateral subtalamik nukleus-derin beyin stimülasyonudur. Bu makalede Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonunun genel prensipleri ve cerrahi tekniğimize ait bilgiler aktarılmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Parkinson hastalığı, Derin beyin stimülasyonu

### ABSTRACT

Surgical procedures can be performed in Parkinson Disease when the medical treatment fail or cause side effects. Today, the most common surgical technique for Parkinson Disease is bilateral subthalamic nucleus-deep brain stimulation. In this review, general principles of deep brain stimulation and information about the surgical techniques will be provided.

**KEYWORDS:** Parkinson disease, Deep brain stimulation

### GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), santral sinir sisteminin, özellikle de ekstrapiramidal sistemin progressif ve dejeneratif bozukluğuyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu hastalığın önde gelen nedeni nigro-striatal sistemdeki dopaminerjik nöronların yetersizliğidir. Hastalığın tedavisinde kullanılan ve etkin olan birçok farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bununla birlikte ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda, oldukça etkin ve düşük riskli olan cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir (3).

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde uygulanan iki temel stereotaktik yöntem bulunmaktadır: (1) unilateral lezyon oluşturma; (2) derin beyin stimülasyonu (DBS). Bu yöntemlerin uygulandığı hedef yapılar, talamus (nucleus ventrointermedius), pallidum (internal-posterior segment) veya subtalamik nukleustur (STN). Parkinson hastalığında en sık yapılan uygulama STN-DBS'tir.

### HASTA SEÇİMİ

Hasta seçimi Parkinson Hastalığının Cerrahi tedavisinin sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Cerrahi endikasyonunun konulmasında bu konuda deneyimli bir Nöroloji uzmanının katılımı şarttır. Kliniğimizde tüm hastalar preoperatif dönemde Nöroloji ile birlikte değerlendirilmiştir; Skorlamaları yapılmıştır.

Parkinson Hastalığının ilk 3-4 yılı DBS için uygun değildir. Çünkü bu dönemde genellikle hastalık ilaçlara iyi yanıt verir; ve diğer bazı nörodejeneratif hastalıklar erken dönemde "Parkinson Hastalığı"nın bulgularıyla başlayabilir. Bununla birlikte, dopa cevabının azaldığı geç veya terminal dönem hastaların cerrahisi de iyi sonuç vermemektedir; ayrıca, ileri

yaşta (70 ve üstü), orta veya ileri demansı bulunan; primer psikoza olan veya ileri dahili problemleri bulunan hastalar DBS için uygun değildir. Bu nedenle, STN-DBS için en uygun dönem hastalarda Dopa doz sonu kötüleşmelerin ortaya çıktığı ve motor-fluktuasyonların başladığı "orta dönemdir".

### CERRAHİ UYGULAMA ve TEKNİK

Kliniğimizde Hastalar 1962-1967 yılları arası dönemde Cooper başlık ile kemo-talamotomi uygulanmıştır. 1967-1978 yılları arasında ise Türkiye'de yapılmış olan bir el yapımı stereotaktik başlık ile radyofrekans talamotomiler yapılmıştır. 1978 yılında Riechert-Mundinger (RM) (Fischer, Freiburg) tipi modern bir stereotaktik başlık alınmış; ventrikülografi ile radyofrekans (Radionics, Burlington) ile talamotomi ve kemptomi uygulamaları yapılmıştır. 1994 yılında bu başlık BT/MRI (bilgisayarlı tomografi/magnetik rezonans görüntüleme) uyumlu hale getirildi; bu dönemden sonra CT/MRI ve radyofrekans ile talamotomi, kemptomi, pallidotomi, STN-(subtalamik nükleus) nörostimülasyonu uygulamaları başlamıştır. 1997 yılında nörostimülasyon ve tek kanal mikroelektrod kayıt uygulamaları başlamıştır. Bu dönemden sonra STN, talamus ve pallidum nörostimülasyonları rutin uygulamalar arasına girmiştir. Kliniğimizde Nörostimülasyon uygulaması yapılan hasta oranı lezyon yapılanlara göre yıllar içinde artış göstermektedir.

2000 yılında ikinci bir stereotaktik RM başlığı (Leibinger, Freiburg) ve yeni stereotaktik programlar alındı (BrainLab, Münih). Bu programlarla, BT/MRI görüntü füzyonu ve multiplan bilgisayarlı görüntü özellikleri kullanılmaya başlandı. 2003 yılında yeni bir 5+3 kanal mikro-elektrod kayıt sistemi

(LeadPoint 5,04, Medtronic, Minneapolis) alındı ve cerrahi uygulamalarda kullanılmaya başlandı (6-9).

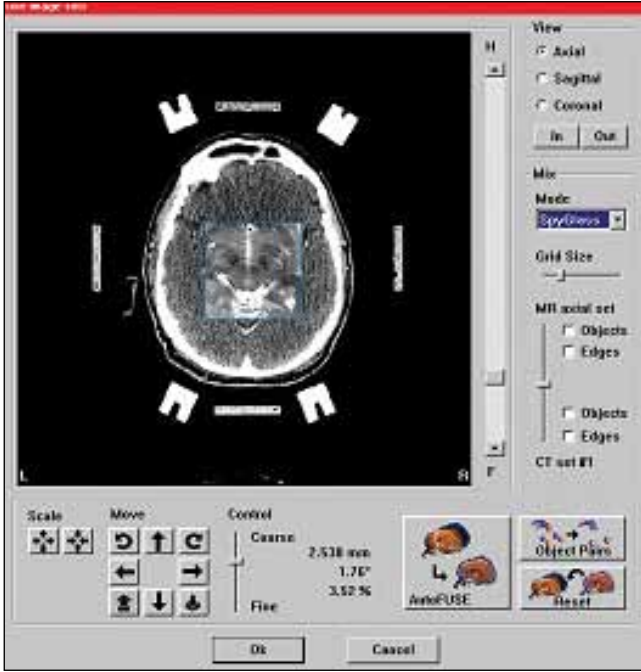
Hastalar uyanık olarak lokal anesteziyle ameliyat edilmektedir. Cerrahi hedefler talamus, zona incerta ve pallidum olduğunda stereotaktik BT/MRI çekimlerinde AC/PC (Anterior ve Posterior Komissur) koordinatları saptanır; hedeflerin koordinatları indirekt kartezyen ölçümle Schaltenbrand stereotaktik beyin atlası kullanılarak hesaplanır. Ek olarak, STN'de ise kliniğimizde

2000 yılından beri stereotaktik BT/MRI görüntü füzyonu tekniği kullanılmaktadır (Şekil 1) ve MRI-T2 görüntülerinde direkt olarak hedeflenme yapılmaktadır (Şekil 2). Hedeflerin nörofizyolojik kontrolünde, makro-stimulasyon, mikro-stimulasyon ve tek nöron mikro-elektrod kayıt teknikleri uygulandı (Şekil 3). Uygun olgularda, 5 kanal mikro-elektrod kayıt tekniği kullanıldı ve derin beyin alanlarının fonksiyonel haritalaması yapıldı (Şekil 4). Ek olarak her hastada AC/PC koordinatlarına göre indirekt hesaplama ve bilgisayarlı beyin atlasına göre sanal anatomik görüntüleme üzerinde hedefler hesaplandı ve karşılaştırma yapıldı (6-9).

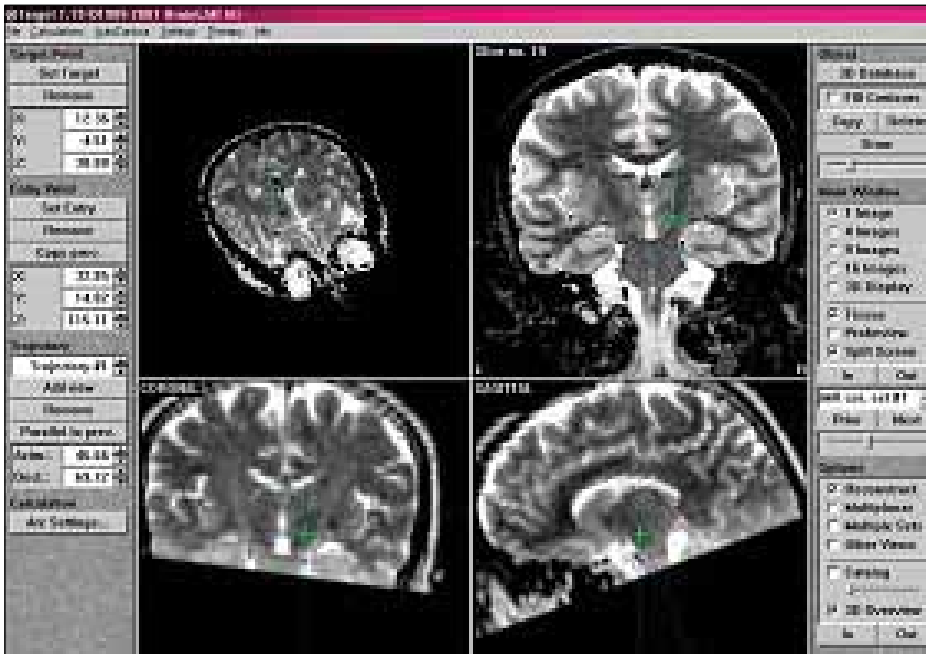
Hedef lokalizasyonu makrostimulasyon, mikro-stimulasyon ve/veya mikro-elektrod kayıtlı doğrulandıktan sonra, endikasyona göre, radyofrekans enerjisiyle talamotomi, pallidotomi veya bilateral STN-nörostimülatör implantasyonu yapıldı (Şekil 5). STN-elektrodları yerleştirildikten sonra ameliyatın birinci aşaması sonlandırıldı ve her olguda kontrol MRI çekilerek elektrodların STN içinde olup olmadıkları kontrol edildi (Şekil 6). Tüm kontroller tamamlandıktan sonra ertesi gün genel anestezi altında nörostimülatör jeneratörü (Kinetra veya Activa, Medtronic) yerleştirildi ve elektrotlarla bağlantıları sağlandı.

## SONUÇLAR

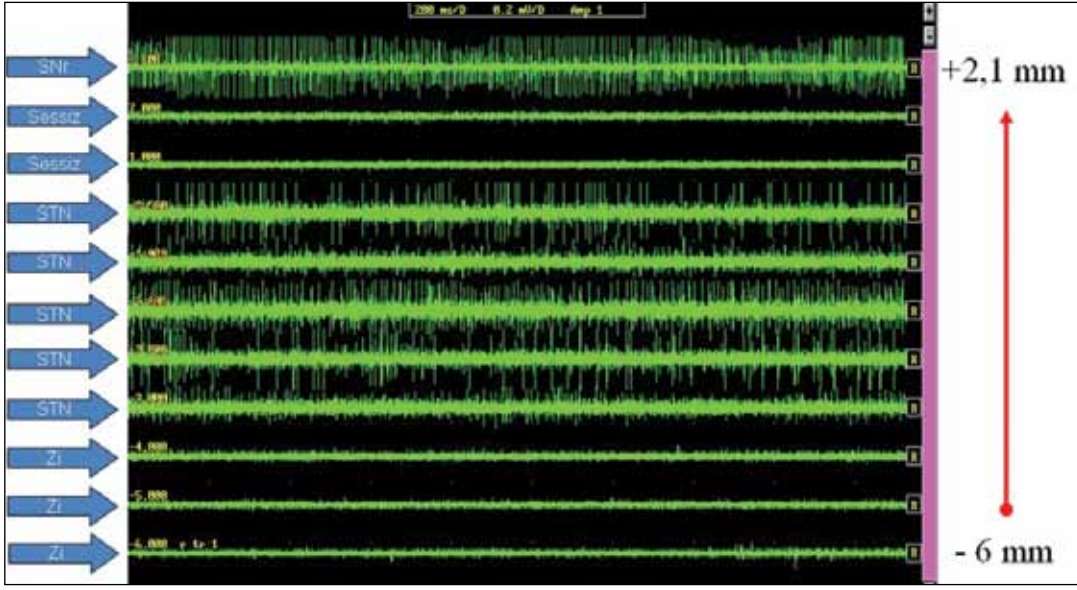
STN-DBS yapılmış olan hastalar nöroloji kliniğince takip edilmiş ve yeniden skorlanmışlardır. Takibi yapılabilen hastaların ortalama UPDRS skorlarında on- (36,4 den 25,1'e) ve off- (58,5'dan 38,9'a) dönemlerinde belirgin düzelmeler gözlenmiştir (Şekil 7). Bu düzelmeler, başlıca bradikinezi, rijidite ve tremor olmak üzere, tüm kardinal semptomlarda gözlenmiştir. STN nörostimülasyonuna bağlı olarak kalıcı major komplikasyon gözlenmemiştir; mortalite bulunmamaktadır. Bir hastada, tedaviden 3 ay sonra jeneratör



**Şekil 1:** BT/MRI görüntü füzyonu ve STN'nin stereotaktik ortamda görüntülenmesi.



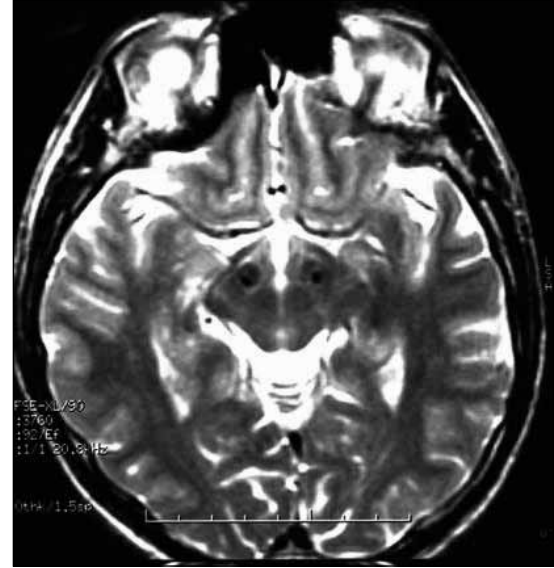
**Şekil 2:** BT/MRI görüntü füzyonu sonrası STN'in direkt olarak hedeflenmesi.



**Şekil 3:** STN'den mikroelektrod tek nöron kaydı (STN: Subtalamik nukleus, SN: substantia nigra, z.i.: zona incerta).



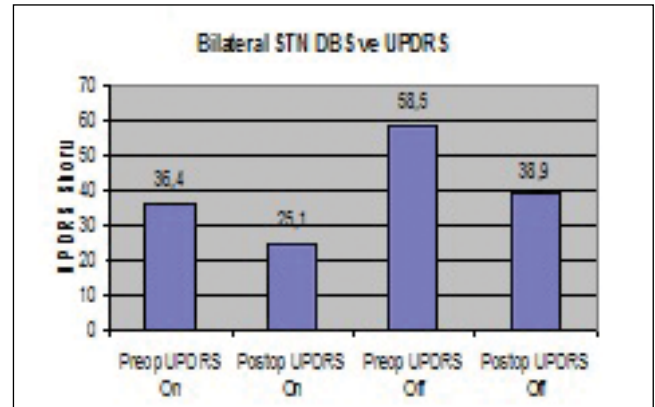
**Şekil 4:** Beş ayrı mikro-elektrodun derin beyin bölgelerinin Haritalanmasında kullanımı (Lateral Direkt Kranium Grafisi).



**Şekil 6:** Bilateral STN-elektrodu yerleştirilmiş hastanın erken post-operatif MRI'ı elektrod ve STN'lerin görüntülenmesi.



**Şekil 5:** Bilateral STN nörostimulatorü elektrodları yerleştirilmiş hastanın post-operatif direkt kranial grafisi.



**Şekil 7:** STN nörostimulasyonu yapılan hastaların on- ve off dönemlerindeki UPDRS skorlarındaki düzelme.

bölgesinde infeksiyon ortaya çıkmış; bu da sistemik ve lokal antibiyotik tedavisi ile düzelmiştir.

### TARTIŞMA

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi 1940-1950 yıllarında başlamıştır. Türkiye’de ise yaklaşık olarak 50 yıldan beri bu tip tedaviler uygulanmaktadır. Parkinson hastalarına, uygulanan başlıca tedavi türleri, tek taraflı lezyon oluşturma (talamotomi, pallidotomi) ve iki taraflı STN (subtalamik nükleus) nörostimülasyonudur. Nörostimülasyon uygulamaları son 10 yıl içinde geliştirilmiştir ve özellikle bradikinezi ağırlıklı semptomlar geliştiren hastalar için büyük bir olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte, (tremor için) talamotomi ve (on-diskinezi için) pallidotomi gibi lezyon temelli uygulamaların seçilmiş hastalarda halen yeri bulunmaktadır (4, 5, 10).

Talamotomi Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde daha önce en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Günümüzde ise uygulama sıklığı olarak, pallidotomi ve STN nörostimülasyonunun gerisine düşmüştür. Talamotomi özellikle tremor’un ön planda olduğu ve ileri bradikinezi bulunmayan hastalarda endikedir. Bununla birlikte, Parkinson hastalarında olan tremor istirahat tremorudur ve birçok hasta aksiyon halinde ellerini kullanabilir. İstirahat tremorunun azalması seçilmiş bir grup hastada günlük yaşamı daha iyi hale getirebilir. Ek olarak talamotominin genel UPDRS skorunda da kısmi düzelmeye yol açtığı görülmektedir. Bu etkinin nedeni, lezyon alanının zona incerta’yı da kapsamaya ya da ventrolateral nükleusun ön bölümünün lezyonunun rijiditeyi de bir miktar azaltmasıyla açıklanabilir. Yine de, günümüzde talamotominin Parkinson hastalığının tedavisindeki yeri kısıtlıdır ve sadece tremor dominant hasta grubunda endikedir (10).

Pallidotomi Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde halen kullanılmaktadır. Pallidotomi özellikle levo-dopa’ya bağlı on-diskinezi geliştirmiş hastalarda semptomatik yarar sağlamaktadır. Diskinezinin azalması hastanın günlük yaşamını kısmen düzeltmekte, ilaç alımını bir süre kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte off—dönemi uzun olan hastalarda yararı azdır ve kısa sürelidir. Pallidotomi yapılan hastalarda yaklaşık olarak 3-6 yıl kadar kısmi iyilik hali gözlenir; bununla birlikte hastalığın progresyonuyla birlikte bu sürenin sonunda bradikinezi ön plana geçer ve çoğu hastada STN-nörostimülasyonu gerekliliği ortaya çıkar. Diğer bir değişle, pallidotomi yapılan hastalar yakın veya uzak bir gelecekte STN nörostimülasyonu için adaydırlar. Pratik olarak bakıldığında, STN nörostimülasyonu pallidotomi yerine yapılabilir. Buna rağmen, pallidotomi, hastaya düzelmeye birlikte zaman kazandırması, daha az masraflı olması ve daha sonra yapılacak bir STN nörostimülasyonu ameliyatına engel teşkil etmemesi gibi nedenlerle seçilmiş hastalarda uygulanmaktadır (5).

Nörostimülatörlerin yaklaşık olarak son 15 yılda kullanıma girmesi Parkinson hastalığının tedavisinde büyük bir tedavi olanağı sağlamıştır. Bu cihazların, özellikle STN üzerinde supresyon yapması yoluyla Parkinson hastalığının uzun süreli olarak semptomatik düzelmesini sağlaması mümkün olabilmektedir (4). Bununla birlikte, medikal ve cerrahi tüm

tedavi yöntemlerine karşın hastalığın progresif ve dejeneratif olduğu; gerek cerrahi gerekse medikal tedavi yöntemlerinin sadece semptomatik düzelme sağladığı unutulmamalıdır. Nörostimülatörlerin daha fazla hastada kullanılmasının önündeki en büyük engel yüksek maliyetleridir. Nörostimülatörlerin maliyeti ve finansmanı konusu bu sayının giriş bölümünde daha geniş olarak tartışılmaktadır (3).

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde nörostimülatörlerden sonraki en büyük değişiklik stereotaktik görüntüleme yöntemlerindeki gelişimdir. Özellikle STN’in T2 ağırlıklı MRI da görülebilmesi ve BT/MRI görüntü füzyonu gibi teknik uygulamalar, STN hedeflemesindeki kesinliği non-invaziv olarak arttırmıştır. Bu yöntemlerin kullanılmasıyla tedavideki başarı oranı belirgin olarak artmaktadır (6, 7, 9).

Cerrahi teknik açısından diğer önemli bir faktör ameliyatların nörofizyolojik kontrol altında, uyanık olarak yapılmasıdır. Ameliyat sırasında kullanılan nörofizyolojik başlıca yöntemler, elektriksel stimülasyon ve mikroelektrod kayıttır. Cerrahi uygulama sırasında ulaşılan hedefler stimüle edildiğinde alınan pozitif veya negatif cevaplara göre hedefin fizyolojik kontrolü sağlanır. Bu özellikle talamik tremor testi olarak oldukça değerlidir. Pallidum ve STN test stimülasyonunda ise, hastada rijiditenin azalması ya da çevre dokulardan alınabilecek negatif reaksiyonlar (görme defekti, parezi vb.) test edilir. Mikro-elektrod kayıt hedefin nörofizyolojik kontrolünde objektif bir lokalizasyon yöntemidir. Bununla birlikte, bu yöntemin invaziv bir yöntem olduğu, koplasyon oranını arttırdığı ve ameliyat süresini belirgin ölçüde uzatarak riski arttırdığı unutulmamalıdır (1, 2, 8, 9). Mikro-elektrod kayıt tekniği’nin tedavi sonuçlarına etkisi kanıtlanmamıştır ve birçok seride uygulanması ile uygulanmaması arasında fark bulunmamıştır (9). Günümüzde, stereotaktik görüntüleme ve hedefleme yöntemlerindeki BT/MRI görüntü füzyonu gibi gelişmeler, özellikle STN gibi MRI’da görüntülenebilir hedeflerle çalışıldığında, invaziv ve komplike yöntemleri gereksiz hale getirebilir, ameliyat risklerini düşürerek daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayabilirler (9).

Sonuç olarak, bilateral STN nörostimülasyonu çoğu Parkinsonlu hastada, talamotomi ve pallidotomi ise seçilmiş hastalarda etkin ve düşük riskli cerrahi tedavi yöntemleridir. Genel olarak, bu ameliyatlar hastalığın orta veya ileri evresinde gerekebilmektedir. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi ülkemizde bazı merkezlerde başarıyla yapılabilmektedir. Bununla birlikte, bu sofistike tedavi yöntemlerinin uygulanmasında, teknik altyapının, nörostimülatörlerin ve genel olarak tedavinin maliyeti konularındaki sorunlar tam olarak çözülememiştir. Parkinson Hastalığının cerrahi tedavisinin sonuçlarını etkileyen en önemli faktörler, hasta seçimi, cerrahi deneyim, cerrahi teknik ve etkin hasta takibidir.

### KAYNAKLAR

1. Hariz MI: Complications of deep brain stimulation surgery. *Movement Disorders* 17 suppl. 3:162-166,2002
2. Honey CR, Berk C, Palur RS, Schulzer M: Microelectrode recording for pallidotomy: Mandatory, beneficial or dangerous? *Stereotactic Func Neurosurg* 77: 98-100, 2001



3. Limusin P, Krack P, Pollak P, et al: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease. The New England Journal of Medicine 339(16):1105-1111,1998
4. Mandir AS, Lenz FA: Clinical pathophysiology in Parkinson's disease. Gildenberg PL, Tasker RR, (eds). Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. New York: McGraw Hill, 1998: 1133-1137
5. Okun MS, Vitek JL: Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: Update and contraversies. Movement Disorders 19(4):375-389,2004
6. Savas A, Akbostanci C, Yagmurlu B, Elibol B, Erden I, Kanpolat Y: A new method for subthalamic nucleus targeting using CT/MRI image-fusion technology. (Abstract) Acta Neurochirurgica 144(10):1076-1077, 2002
7. Savas A, Akbostanci C, Kanpolat Y: Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A one-year follow-up study, by Vesper et al. (Comment) Surgical 57: 306-313, 2002
8. Savas A, Akbostanci C, Kanpolat Y: Microelectrodes (letter to the editor). J Neurosurg 98: 1324-1325, 2003
9. Savas A, et al: A comparison between stereotactic targeting methods of the subthalamic nucleus in cases with Parkinson's disease. Acta Neurochirurgica Suppl 117: 35-41, 2013
10. Tasker RR: Thalamotomy. Stereotactic neurosurgery. Neurosurgery Clinics of North 1(4): 841-864, 1990