



# Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu: Nöroradyoloji ve Anatomik Hedefler

## Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Neuroradiology and Anatomical Targets

Şevki Serhat BAYDIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun

**Yazışma adresi:** Şevki Serhat BAYDIN ✉ drs-serhatb@gmail.com

### ÖZ

Parkinson hastalığı, ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan ve dünya üzerinde ikinci sıklıkla görülen nörodegeneratif hastalıktır. En sık gözlenen motor semptomlar tremor, rijidite ve bradikinezi olduğu gibi, ayrıca bilişsel, davranışsal ve otonomik şikayetler de Parkinson hastalığına eşlik edebilmektedir. Günümüzde Parkinson hastalığının motor semptomlarına yönelik olarak derin beyin stimülasyonu subtalamik çekirdek, globus pallidus internus, talamusun ventral intermediate çekirdeği ve pedunkülopontin çekirdeğe uygulanmaktadır. Bu bölümde parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan derin beyin stimülasyonu için hedef noktalarının anatomisi ve radyolojisi tartışılacaktır. Bu hedef noktalarının yerleşimleri, komşuluğundaki yapılar, birbirleri arasındaki bağlantı yollarının ortaya konulması, amaçlanan etkilerin ve istenmeyen yan etkilerin nasıl ortaya çıkabileceğini açıklayabilmektedir. İnce kesit nöroradyolojik görüntüleme ile de hedef noktaya en güvenilir yolla ulaşmak için yardımcı olacaktır.

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

### ABSTRACT

Parkinson's disease, first described by James Parkinson in 1817, is the second most common neurodegenerative disease in the world. The most common motor symptoms are tremor, rigidity and bradykinesia; and cognitive, behavioral and autonomic complaints may also be present. Nowadays, deep brain stimulation is applied to the subthalamic nucleus, globus pallidus internus, ventral intermediate nucleus of the thalamus, and pedunculo-pontine nucleus for the motor symptoms of Parkinson's disease. In this section, the anatomy and radiology of the target points for deep brain stimulation used in the treatment of Parkinson's disease will be discussed. The locations of these target points, the structures in the neighborhood, and the connection pathways between each other can explain how the intended effects and undesirable side effects can occur. Thin-section neuroradiological imaging will also help to reach the target point in the most reliable way.

**KEYWORDS:** Parkinson's disease, Deep brain stimulation, Anatomy, Neuroradiology

### ■ GİRİŞ

**P**arkinson hastalığı, ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan ve dünya üzerinde ikinci sıklıkla görülen nörodegeneratif hastalıktır (18). En sık gözlenen

motor semptomlar tremor, rijidite ve bradikinezidir. Ayrıca bilişsel, davranışsal ve otonomik şikayetler de Parkinson hastalığına eşlik edebilmektedir. Patofizyolojisinde birçok nedenin üzerinde durulsa da en çok kabul eden mekanizma nigro-striatal sistemdeki dopamin üreten nöronların sayı ve

aktivitelerinin azalmasıdır (9,19). Parkinson hastalığı 5. ve 6. dekatlarda görülmekle beraber, eğer genetik bir zeminde ortaya çıkıyorsa daha erken yaşlarda da tanı konulmaktadır (18).

Derin beyin stimülasyonunun asıl amacı, hedef noktaya elektriksel uyarılar vererek, anatomik noktaları modüle etmek ve böylece hastada şikayet oluşturan semptomların düzelmesini sağlamaktır. Bu bilgiler ışığında, ilk kez 1987 yılında Benabid tremoru olan bir Parkinson hastasında, talamusun ventral intermediate çekirdeğini hedefleyerek semptomları azaltmayı başarmıştır.

Günümüzde Parkinson hastalığının motor semptomlarına yönelik olarak derin beyin stimülasyonu subtalamik çekirdek, globus pallidus internus, talamusun ventrointermediate çekirdeği ve pedunkülopontin çekirdeğe uygulanmaktadır.

Bu bölümde parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan derin beyin stimülasyonu için hedef noktalarının anatomisi ve radyolojisi tartışılacaktır. Bu hedef noktalarının yerleşimleri, komşuluğundaki yapılar, birbirleri arasındaki bağlantı yollarının ortaya konulması, amaçlanan etkilerin ve istenmeyen yan etkilerin nasıl ortaya çıkabileceğini açıklayabilmektedir. İnce kesit nöroradyolojik görüntüleme ile de hedef noktaya en güvenilir yolla ulaşmak için yardımcı olacaktır.

#### Subtalamik Çekirdek

İlk kez 1865'de Jules Bernard Luys tarafından tariflenen subtalamik çekirdek, korpis Luysi olarak da bilinmektedir (10). Subtalamik çekirdek, globus pallidus internus ile beraber, parkinson hastalığının motor semptomlarının tedavisine yönelik, en sık kullanılan hedef noktalarıdır (4). Diensefalon ile mezensefalon arasında, zona inserta ile beraber talamusun altında, subtalamik bölgede konumlanmıştır (Şekil 1A, B). Subtalamik bölge talamus ile hipotalamus arasındadır. Oval bir şekle sahip olan subtalamik çekirdeğin komşuluğundaki yapılar çok önem taşımaktadır. İnferomedialinde red nukleus, inferiorunda mediale doğru uzanım gösteren ve dağınık hücre kümesi şeklinde substantia nigra yerleşmiştir. Zona inserta dorsomedialinde yer alır. Sırasıyla internal kapsül ve globus pallidus interna subtalamik çekirdeğin lateralinde yer almaktadır.

Fonksiyonel olarak 3 kısma ayrılır; dorsolateral yerleşimli motor alan, ventromedial yerleşimli limbik alan ve medial yerleşimli asosiyatif alandır (6,7). Parkinson hastalığına bağlı bradikinezi ve tremor şikâyeti bulunan hastalarda subtalamik çekirdek hedef alınarak derin beyin stimülasyonu uygulanacak hastalarda, elektrot çekirdeğin dorsolateral bölümüne yerleştirilmektedir (17). Bununla birlikte obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde subtalamik çekirdeğin ventromedial bölümü hedef noktalardan birisidir (11).

#### Globus Pallidus İternus

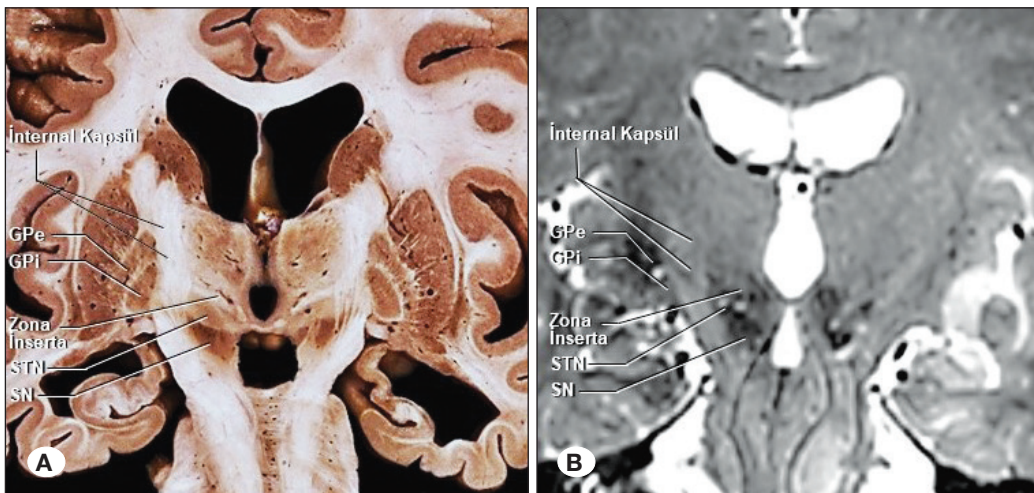
Globus pallidus internus, substantia nigranın pars kompaktası ile beraber basal gangliyonaların iki output çekirdeğinden biridir. Globus pallidus externusun ve putamenin medialinde, internal kapsül lifleri, subtalamik çekirdek ve talamusun lateralinde yerleşmiştir (Şekil 1A, B). Subtalamik çekirdek ile beraber Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozukluklarına yönelik derin beyin stimülasyonu cerrahisinde ana hedef noktasını oluştururlar (16). Bununla beraber anterioruna yerleştirilen elektrotlar ile Gilles de la Tourette sendromunun tedavisinde de kullanılmaktadır (20).

#### Ventral Intermediate Çekirdek

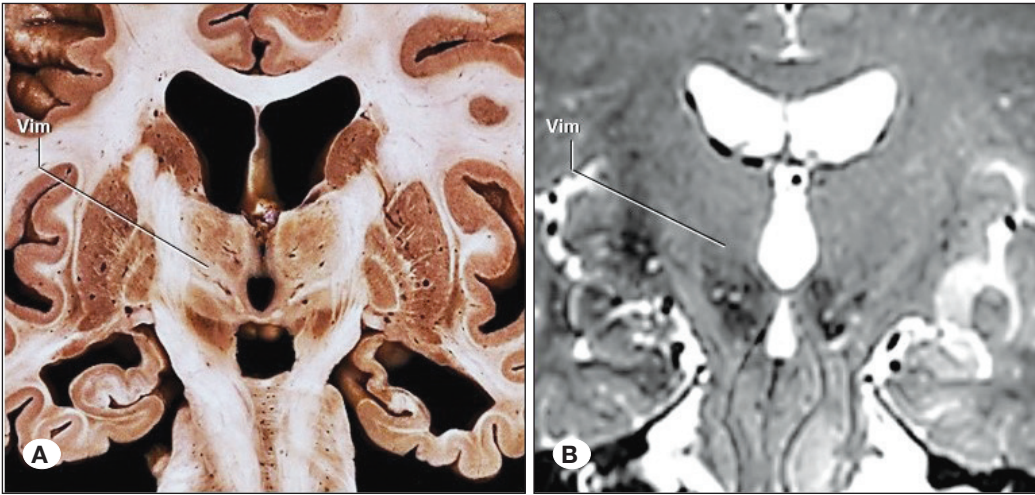
Thalamus, beyinin merkezinde, bilateral olarak yerleşmiş çekirdekler kümesidir. Motor, duyuşsal, asosiyatif ve limbik tüm uyarılar talamusa gelir (15). Derin beyin stimülasyonu açısından talamusun iki önemli çekirdeği vardır. Birincisi, ilk modern derin beyin stimülasyonu cerrahisinde hedef noktası olan, özellikle tremoru engellemeye yönelik kullanılan ventral intermediate çekirdektir (3) (Şekil 2A, B). Tremor baskın Parkinson hastalığına yönelik derin beyin stimülasyonu uygulamasında ana hedef noktasıdır. Diğer çekirdeği ise epilepsi tedavisine yönelik hedef nokta olan anterior talamik nükleustur. Ventral intermediate çekirdek, talamusun medio-lateral kısmının lateraline yerleşmiştir.

#### Pedunkülopontin Çekirdek (PPN)

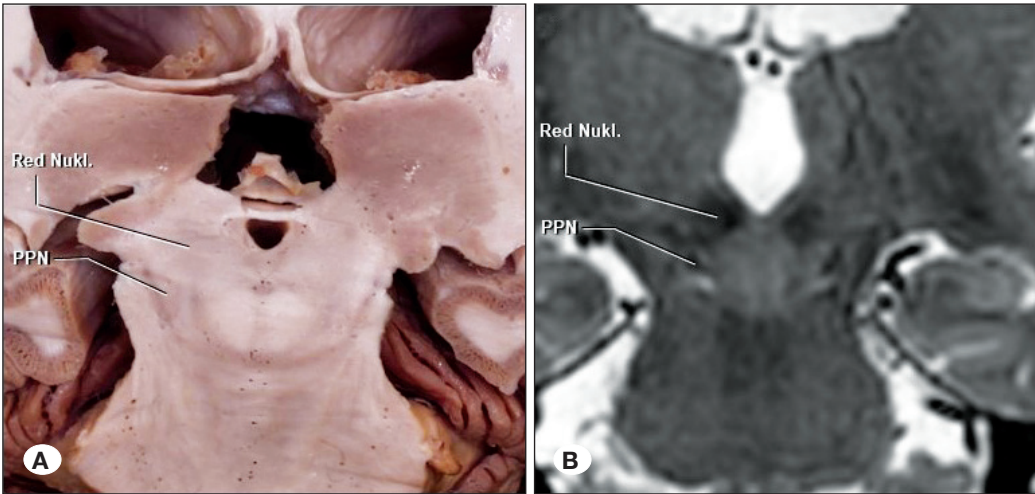
İlk kez 1909'da Alman nöroanatomist Louis Jacobsohn-Lask tarafından tanımlanan pedunkülopontin çekirdek, ponsun üst kısmında, ponto mesensefalik tegmentumda yer alır.



**Şekil 1:** Koronal kesit anatomik diseksiyon (A) ve aynı kesit Manyetik Rezonans görüntüleme (B). **A)** Internal kapsül liflerinin lateralinde globus pallidus eksternus (GPe) ve globus pallidus internus (GPi), medialinde ise subtalamik çekirdek (STN), substantia nigra (SN) ile zona inserta görülmektedir. **B)** Aynı nöroanatomik yapılar manyetik rezonans görüntülemesinde (T2 koronal kesit) gösterilmektedir.



**Şekil 2:** Koronal kesit anatomik diseksiyon (A) ve aynı kesit Manyetik Rezonans görüntülemesi (B). Talamaus içinde ventral intermediate çekirdeğin (Vim) yerleşimi görülmekte.



**Şekil 3:** Koronal kesit anatomik diseksiyon (A) ve aynı kesit Manyetik Rezonans görüntülemesi (B). Red nukleus ve pedunkülopontin çekirdeğin (PPN) yerleşimi görülmekte.

Substantia nigranın posterior ve kaudalinde yerleşmiştir ve lokus seruleus seviyesine kadar devam eder (2,8) (Şekil 3A, B). Pedunkülopontin çekirdek iki bölümden oluşmaktadır; pars kompakta ve pars dissipata. Subtalamik çekirdek, substantia nigranın pars kompaktası ve globus pallidus internus ile yaygın bağlantıları vardır (12).

Yürüyüş ve bireysel hareketlerin başlatılması ve düzenlenmesinde görev aldığı gözlenmiştir (5,14). Bu bilgiler ışığında, Parkinson hastalığına bağlı yürüyüş bozukluklarında hedef noktadır (1,13). Bununla birlikte çok küçük bir alan kaplaması nedeniyle anatomik olarak lokalizasyonu çok iyi belirlenmelidir ve derin beyin stimülasyonunda kullanılan elektrotları çok dikkatli yerleştirilmelidir.

## ■ SONUÇ

Derin beyin stimülasyonuna bağlı olarak istenen ve kaçınılan tüm etkiler nöroanatomik yapıların ve komşuluklarının iyi bilinmesiyle açıklanabilir. Nöroanatomisi ile nöroradyoloji bu bilgiler ışığında kombine edildiği takdirde, maksimum etki ve minimum komplikasyon ile karşılaşılacağı kanısındadır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Alam M, Schwabe K, Krauss JK: The pedunculopontine nucleus area: Critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation. *Brain* 134(pt 1):11-23, 2011
2. Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H: Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *Neuroimage* 37(3):694-705, 2007
3. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Fernández MAP, Krack P, Chabardes S, Seigneuret E, Eduardo Alho JL, Benabid AL, Moro E: Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology* 89(13):1416-1423, 2017
4. Fasano A, Daniele A, Albanese A: Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 11: 429-442, 2012
5. Fischer J, Schwiecker K, Bittner V, Heinze HJ, Voges J, Galazky I, Zaehle T: Modulation of attentional processing by deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus region in patients with Parkinsonian disorders. *Neuropsychology* 29(4):632-637, 2015

6. Haynes WI, Haber SN: The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for basal ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 33:4804-4814, 2013
7. Hendelman W: Atlas of Functional Neuroanatomy. Boca Raton: CRC Press, 2005
8. Honey CR, Hamani C, Kalia SK, Sankar T, Picillo M, Munhoz RP, Fasano A, Panisset M: Deep brain stimulation target selection for parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 44(1):3-8, 2017
9. Lesage S, Brice A: Parkinson's disease: From monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet* 18(1):48-59, 2009
10. Luys JB: Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies (in French). Paris: Baillière, 1865
11. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, Tezenas du Montcel S, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A, STOC Study Group: Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359:2121-2134, 2008
12. Martinez-Gonzalez C, Bolam JP, Mena-Segovia J: Topographical organization of the pedunculopontine nucleus. *Front Neuroanat* 5:22, 2011
13. Mazzone P, Paoloni M, Mangone M, Santilli V, Insola A, Fini M, Scarnati E: Unilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in idiopathic Parkinson's disease: Effects on gait initiation and performance. *Gait Posture* 40(3):357-362, 2014
14. Morita H, Hass CJ, Moro E, Sudhyadhom A, Kumar R, Okun MS: Pedunculopontine nucleus stimulation: Where are we now and what needs to be done to move the field forward? *Front Neurol* 5:243, 2014
15. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C: The Human Central Nervous System. Berlin, NY: Springer-Verlag, 1988:258
16. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, Jacobson 4th CE, Wang X, Gordon Jr CW, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Ward H, Rodriguez RL, Foote KD: Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE trial. *Ann Neurol* 65(5):586-595, 2009
17. Ozturk S, Kocabicak E: Parkinson hastalığında nöromodülasyon. İçinde: Erhan B, Yıldızgören MT, Yılmaz A, (ed), FTR Pratiğinde Nöromodülasyon Uygulamaları. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2018:23-32
18. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Fahn S, Tolosa E: Two-hundred years later: Is Parkinson's disease a single defined entity? *Rev Invest Clin* 69(6):308-313, 2017
19. Samii A, Nutt JG, Ransom BR: Parkinson's disease. *Lancet* 363(9423):1783-1793, 2004
20. Zhang Q, Thomsen TR: Deep brain stimulation targeting the Globus pallidus internus for Parkinson's disease and Tourette syndrome. *Clin Park Relat Disord* 3:100077, 2020