



Derleme

Geliş Tarihi: 27.08.2021
Kabul Tarihi: 30.08.2021

Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu “Cerrahi Teknik, Sonuçlar ve Komplikasyonlar”

Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease: Surgical Technique, Results and Complications

Ali SAVAŞ¹, Yasemin ÜNAL², Cenk AKBOSTANCI³¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye³Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Ali SAVAŞ ✉ alisavas63@yahoo.com

ÖZ

Parkinson hastalığının tedavisinde cerrahi yöntemler oldukça etkilidir. Bu hastalığın cerrahi tedavisinde başlıca iki tür stereotaktik yöntem uygulanmaktadır: 1) lezyon temelli uygulamalar (radyofrekans ile unilateral talamotomi veya pallidotomi); 2) Derin Beyin Stimülasyonu (DBS; nörostimülasyon) uygulamaları. Bu uygulamaların yapıldığı başlıca derin beyin yapıları, subtalamik nukleus (STN), pallidum (Gpi-internal-posterior segment) ve talamustur (Vim-nucleus ventrointermedius). Stereotaktik hedefleme tekniği olarak kullanılan temel yöntemler, BT veya MRG kullanılarak AC-PC (antetior komissür-posterior komissür) koordinatlarının belirlenmesi ve beyin atlasları kullanılarak indirekt koordinat alınması; MRG üzerinde direkt STN hedeflenmesi ve BT/MRG görüntü füzyonu (image fusion) sayılabilir. Yardımcı yöntemlerin ise başlıcaları test stimülasyon ve mikro-elektrot kayıt teknikleridir. Parkinson hastalarında Bilateral STN nörostimülasyonu son zamanlarda hastalığın cerrahi tedavisindeki en önemli seçenek haline almıştır; bu uygulama ile bradikinezi başta olmak üzere tüm kardinal semptomlarda düzelme elde edilebilir. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan cerrahi tedavi yöntemleri deneyimli merkezlerce uygulandığında yüksek etkinlikli ve düşük riskli uygulamalardır. Bu makalede, Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan cerrahi tedavi yöntemlerinin teknik özellikleri, sonuçları ve komplikasyonları hakkında bilgi verilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Parkinson hastalığı, Nörostimülasyon, Subtalamik nukleus, Sonuçlar, Komplikasyonlar, Cerrahi tedavi, Cerrahi teknik

ABSTRACT

Surgical methods are remarkably useful in the treatment of Parkinson’s disease. There are two main stereotactic methods in the surgical management of the disease: 1) lesioning (unilateral thalamotomy or pallidotomy with radiofrequency); and 2) Deep Brain Stimulation (DBS). These procedures are performed on several deep brain structures: the subthalamic nucleus (STN), the pallidum (Gpi-internal-posterior part) and thalamus (Vim-nucleus ventrointermedius). The main surgical techniques are CT/MRI stereotactic indirect calculation of the targets; direct targeting of the STN using MRI or CT/MRI image fusion. The main auxiliary intraoperative methods are test stimulation and micro-electrode recording. Bilateral STN neurostimulation has recently become the most prominent surgical method in the control of the cardinal parkinsonian symptoms, e.g., bradykinesia. These procedures have high efficiency and low morbidity, when they are performed at experienced centers. In this article, we summarize the technical properties of the surgical techniques used in the treatment of Parkinson’s disease, and their results and complications.

KEYWORDS: Parkinson’s disease, Neurostimulation, Subthalamic nucleus, Results, Complications, Surgical treatment, Surgical technique

■ GİRİŞ

Parkinson hastalığında ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda, oldukça etkin ve düşük riskli olan cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir (8). Genel olarak, bu ameliyatlara hastalığın orta veya ileri evresinde gerekebilmektedir. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde uygulanan iki temel stereotaktik yöntem bulunmaktadır: 1) unilateral lezyon oluşturma; 2) nörostimülasyon (DBS). Bu yöntemlerin uygulandığı hedef yapılar, talamus (Vim-nucleus ventrointermedius), pallidum (Gpi-internal-posterior segment) veya subtalamik nukleustur (STN). Genel olarak bakıldığında, ameliyatlarda BT/MRG stereotaktik tekniğinin kullanıldığı; hedef alanların hesaplanması için çeşitli tekniklerin kullanıldığı söylenebilir. Buna ek olarak, ameliyat sırasında kullanılan test stimülasyon ve mikro-elektrot kayıt gibi bazı yardımcı yöntemler de kullanılmaktadır. Bu makalede, Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde kullanılan teknikler, sonuçları ve potansiyel komplikasyon ve yan etkileri anlatılmaktadır.

Hedefleme ve Cerrahi Uygulama Teknikleri

Hedefleme tekniği, Ventrikülografik-, BT- veya MR-stereotaktik olabilir. Girişim sırasındaki temel adımlar şu şekilde özetlenebilir: 1) Morfolojik yöntemlerle hedef koordinatlarının belirlenmesi; 2) Kontrol amaçlı RF-elektrot sistemiyle test makro-veya mikro-stimülasyon; 3) Mikro-kayıt; 4) Kontrollü RF termokoagülasyon veya stimülatör elektrodu implantasyonu.

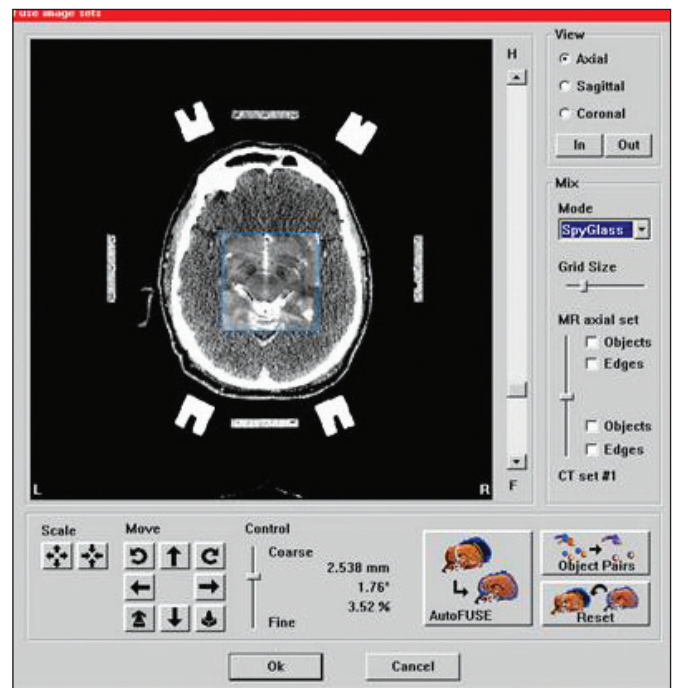
Ventrikülografiyle derin beyin yapılarının hedeflenmesi: Bu teknik 1980 öncesinde uzun yıllar stereotaktik uygulamaların temel yöntemi idi. Ventrikülografide foramen Monroe, AC ve PC nin işaretlenmesi prensibine göre hedefleme yapılır. BT ve MRG uyumlu stereotaktik tekniklerin gelişimi ventrikülografik stereotaksiyi hemen hemen bitme noktasına getirmiştir. Bununla birlikte, deneyimli cerrahların ventrikülografiyle mükemmel hedeflemeler yaptıklarını unutmamak gerekir.

CT/MRG üzerinde AC ve PC koordinatlarının saptanması ve MCP'ye göre indirekt hesaplama: En yaygın olarak yapılan konvansiyonel uygulamadır. Anterior komissür (AC) ve posterior komissür (PC) hem MRG'de hem de BT' de görülebilmektedir. Önce her iki komissürün kranialize başlığa göre koordinatları alınır; midkomissural nokta (MCP) AC ve PC'nin geometrik ortasıdır. Beyin atlaslarında hedef yapıların MCP'ye olan uzaklıklarının, MCP'nin başlığa göre olan koordinatına göre geometrik (kartezyen) toplamı bu hedef yapıların koordinatını verir. Bununla birlikte bu yaygın yöntem çeşitli sorunlar taşımaktadır: 1) hedef yapıların MCP'ye uzaklıkları büyük bireysel varyasyonlar gösterir; 2) ventriküler genişlik, asimetri ve beyin atrofisi standart ölçülerin kullanımında problemler çıkarır; 3) MRG'de komissürler daha iyi gözükür; ancak hareket bozukluklu hastalarda MRG-stereotaktik çekim yapmak uzun ve zordur; ek olarak, manyetik etki koordinat sapmalarına yol açabilir; 4) BT'de stereotaktik çekim yapmak kolaydır ve stereotaktik kesinliğin en yüksek olduğu sistem BT'dir; bununla birlikte, BT'de komissürlerin seçilmesi zordur ve deneyim gerektirir; 5) başta STN olmak üzere, derin serebral yapılarda sağ ve sol arasında morfolojik asimetri veya lokalizasyon varyasyonu bulunabilir.

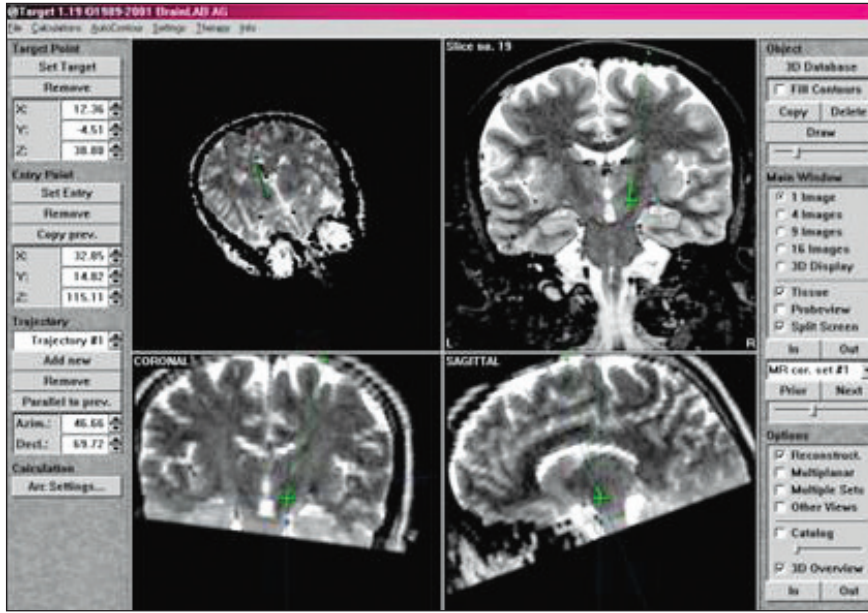
Bilgisayarlı beyin atlaslarının görüntü bazlı programlarda kullanımı: Bu programlar yüksek teknolojik görüntü işleme sistemleri üzerinde çalıştırılırlar. Mevcut beyin atlasları 3-boyutlu olarak bilgisayarda yüklüdür. AC ve PC işaretlenince otomatik olarak istenilen nukleus grubunun olası yerini işaretler. Kolaylık sağlayan bir sistem gibi gözükmeyle birlikte sistemler henüz tam olgunlaşmamıştır ve hatalara açıktır. Hemen hemen hiçbir geleneksel merkez tek başına bu sistemleri kullanmamaktadır. Ek olarak yukarıda anlatılan indirekt hesaplama yönteminin sorunlarına da sahiptirler.

MRG'de görüntülenen STN'un hedeflenmesi: STN'in MRG'de (T2 veya "inverted recovery" fazları) görülebilmesi direkt olarak, Parkinson hastalığının tedavisindeki en önemli bölge olan bu nukleusun hedeflenmesini kolaylaştırmıştır ve hedefleme kesinliğini büyük oranda artırmıştır (15). Bu teknikte stereotaktik –MRG kesitlerinde STN görülerek direkt koordinat alınır. Bu da yukarıda belirtilen sorunların çoğunun hallolmasına neden olur. Bu teknikteki iki önemli sorun, stereotaktik-MRG çekimlerinin uzun ve zor olması, ikincisi ise manyetik alanın yol açabileceği az da olsa koordinat sapmalarıdır. Son dönemde geliştirilen BT/MRG "image-fusion" teknolojisi, bu sorunların hemen hemen tümünü çözmüş gözükmektedir. Bu teknikle, MRG çekiminin stereotaktik koşullarda yapılmasına gerek yoktur ve BT/MRG füzyonu stereotaktik kesinlikte 1 piksel yakın doğruluk oranına sahiptir (Şekil 1, 2).

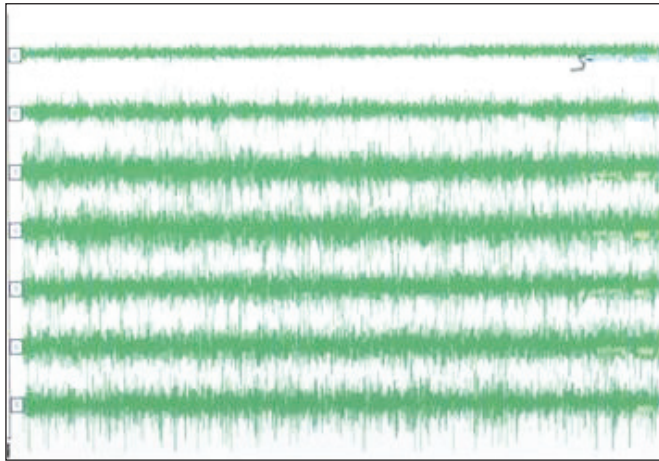
Makro- veya mikro-stimülasyon: En yaygın olarak yapılan fizyolojik kontrol yöntemidir. Hedef bölge ve/veya çevre yapılar lezyon elektroduna yakın ölçülerdeki makro-elektrotlarla veya mikro-elektrotlarla farklı frekans ve voltajda elektrik akımıyla test için stimüle edilir. Uyanık hastada, bu stimülasyona alınan cevaplara göre fonksiyonel oryantasyon kurulmaya çalışılır.



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



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



Şekil 3: STN'den mikroelektrot tek nöron kaydı.

Avantajı kolay uygulanabilmesi ve geniş bir alanın elektriksel olarak test edilebilmesidir. Dezavantajı ise, değerlendirmenin subjektif olması, yanıltıcı "false"-negatif veya pozitif cevapların alınabilmesi ve hastanın kooperasyonuna bağlı olmasıdır. Özellikle tremor kontrolünde talamik hedeflemede değerlidir.

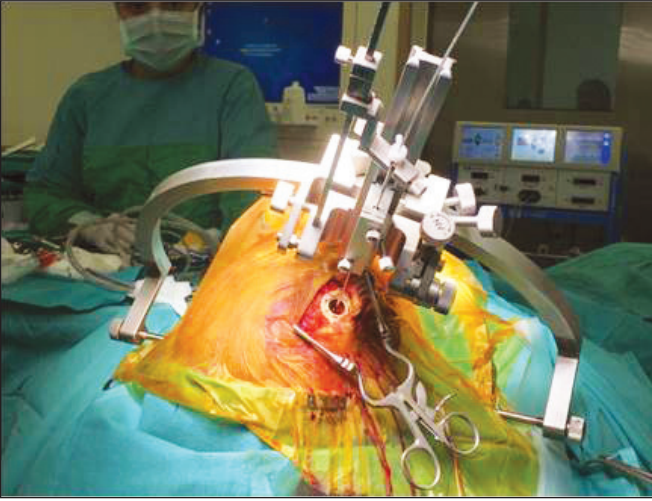
Mikro-elektrot kayıt yöntemi: Bu yöntem hedef dokunun mikroelektrotlarla (~10 mm) elektrofizyolojik olarak kayıtlanması prensibine dayanır. Bu kayıtlarla hedef bölgelerin spesifik "single-unit" ve "background" nöronal aktivitelerinin alınması ve hedefin fizyolojik lokalizasyonunun yapılması mümkündür (Şekil 3). Hedef bölgenin objektif fonksiyonel lokalizasyonunu sağlayan bir yöntemdir. Bununla birlikte ciddi dezavantajları da mevcuttur: hematoma başta olmak üzere komplikasyon oranını artırması, ameliyat süresini belirgin bir şekilde uzatması, komplike bir teknoloji olması ve bilgi verdiği alanın küçük olması...vb (5). Mikroelektrot kayıt yöntemi, büyük bilimsel değerine rağmen hasta için yarar/zarar oranı henüz sonuca bağlanmamıştır. İlk yayınlarda mikroelektrot kaydın

hedefleme yardımcı olduğu belirtilmekle birlikte, son dönem çalışmaların bir kısmında yanlış yönlendirdiğine dair kanılar da ortaya çıkmıştır. Ayrıca, ardından yerleştirilen kalıcı DBS elektrodunun, kayıt yapılan noktaya yerleşip yerleşmediğine dair şüpheler vardır. Pekçok klinik bu yöntemi rutin olarak kullanmakla birlikte, hareket bozukluğu ameliyatları için "sine qua non" bir unsur olarak kabul edilmemelidir.

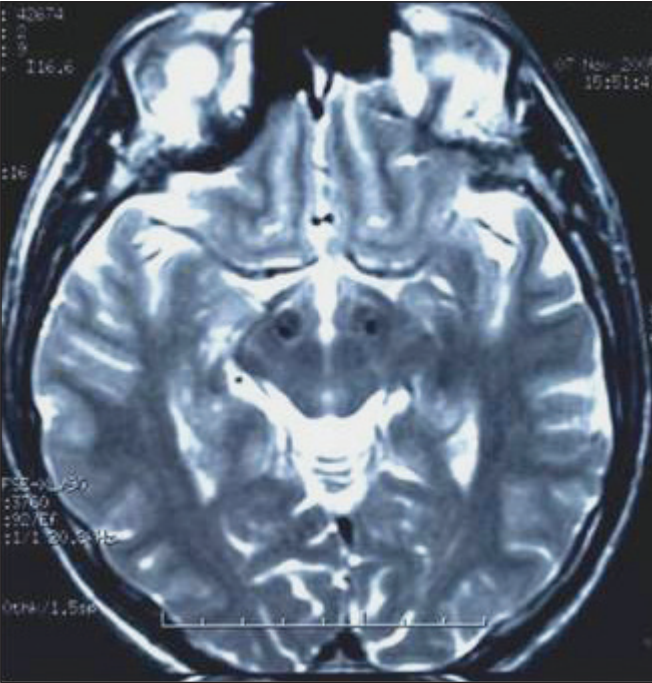
Cerrahi teknik: Hastalar genelde uyanık olarak lokal anesteziyle ameliyat edilirler. Cerrahi hedefler talamus, zona incerta ve pallidum olduğunda stereotaktik BT/MRG çekimlerinde AC/PC (Anterior ve Posterior Komissür) koordinatları saptanır; hedeflerin koordinatları indirekt kartezyen ölçümle stereotaktik beyin atlası kullanılarak hesaplanmaktadır. STN ise MRG'de görülebilen bir hedeftir. STN için kliniğimizde kullanılan teknik stereotaktik BT/MRG stereotaktik görüntü füzyonu ile MRG-T2 görüntülerinde direkt olarak hedeflenmedir (Şekil 2). Hedeflerin nörofizyolojik kontrolünde, makro-stimülasyon, mikro-stimülasyon ve tek nöron mikro-elektrot kayıt teknikleri uygulanmaktadır (Şekil 3). Uygun olgularda, 5 kanal mikro-elektrot kayıt tekniği kullanılmaktadır ve derin beyin alanlarının fonksiyonel haritalaması yapılmaktadır. Hedef lokalizasyonu doğrulandıktan sonra bilateral STN-nörostimülatör implantasyonu yapılmaktadır. Bilateral STN nörostimülasyonu yapılan hastalarda, STN-elektrotları yerleştirildikten sonra ameliyatın birinci aşaması sonlandırılır (Şekil 4); Her olguda MRG çekilerek elektrotların STN içinde olup olmadıkları kontrol etmekteyiz (Şekil 5). Elektrotların STN içerisinde olup olmadığının tek objektif kanıtı MRG'de gösterilmesidir. Tüm kontroller tamamlandıktan sonra genellikle ertesi gün genel anestezi altında nörostimülatörler jeneratörü yerleştirilir ve elektrotlarla bağlantıları sağlanır (Şekil 6).

■ SONUÇLAR

Serimizde 1962-2021 yılları arasında 1510 hareket bozukluğu bulunan hasta ameliyat edilmiştir. Bu hastaların %64'ünün

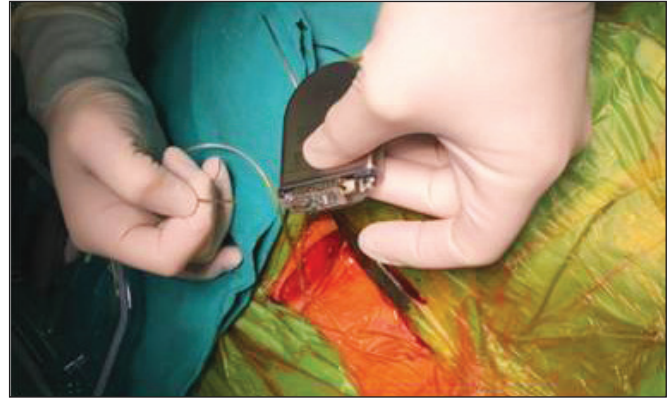


Şekil 4: Elektrodun hedeflenen bölgeye yerleştirilmesi.



Şekil 5: Postoperatif MRG'de STN içinde elektrotların gösterilmesi.

Parkinson hastaları ve tüm grubun %72'sini STN-DBS hastaları oluşturmaktadır. Bradikinezi ve on-off dalgalanmaların ağırlıklı olduğu hasta grubunda ise bilateral STN nörostimülasyonu yapılmıştır. Özet olarak, STN-nörostimülasyonu yapılan hastalarımızda, UPDRS skorlarında %51'lik; diskineziye %70'lik düzelme gözlenmiştir. Off diskinezi ise tüm hastalarda tamamen düzelmiştir. Bu grup hastada ilaç dozları ortalama olarak %57 oranında azaltılmıştır. Serimizde son 21 yıl içinde STN nörostimülasyonu komplikasyonu olarak 3 yara yeri infeksiyonu, 2 yabancı cisim reaksiyonu gelişmiş; hastaların 2 si antibiyotik ile tedavi edilmiş; yabancı cisim reaksiyonu gelişen 2 hastanın ve infekte olan 1 hastanın DBS sistemi çıkartılmıştır. Serimizde DBS uygulanan Parkinson



Şekil 6: Bağlantı kablosu elektrotlarının jeneratöre takılması ve jeneratörün yerleştirilmesi.

hastalarında kalıcı nörolojik komplikasyon veya operatif mortalite bulunmamaktadır.

■ GENEL KOMPLİKASYONLAR ve YAN ETKİLER

Cerrahi Komplikasyonlar: Genel olarak çeşitli serilerin sonuçlarına bakıldığında erken dönem cerrahi komplikasyon oranı %1 ila %15 arasında değişmektedir. Bunların başlıcaları, yara yeri infeksiyonu, steril seroma, intraserebral hematoma, yabancı cisim reaksiyonu, santral sinir sistemi infeksiyonu olarak özetlenebilir. Ek olarak, empedans bozuklukları, elektrot kırılması ve hardware'e bağlı yara yeri problemleri %2,5 ile %50 arasındadır. Cerrahi komplikasyonlar, genel olarak cerrahi teknikle, cerrahi merkezin deneyimiyle veya çalışma yöntemleriyle ilişkilidir (5).

Derin Beyin Stimülasyonuna Cevapsızlık: Derin beyin stimülasyonuna iyi yanıt alınmasında uygun hasta seçimi, doğru cerrahi teknik, stimülasyon programlamasının optimum düzeyde ve medikal tedavinin yeterli olması gerekmektedir. Derin beyin stimülasyonundan beklenen yanıt alınmadığında bu parametreler gözden geçirilmelidir. Başarılı sonuç elde etmek için uygun hasta seçimi son derece önemlidir. Başlangıç tanısında hata olması ya da cerrahiye uygun olmayan hasta seçimi DBS yanısızlığı olarak karşımıza çıkabilmektedir. Cerrahi hedeflemenin doğru olması optimal yanıtta önemli diğer parametredir. Elektrotun yanlış yerleşimi yetersiz lokalizasyon tekniklerine bağlı olabileceği gibi uygulayıcının eğitim ya da deneyim yetersizliği nedeni ile de gelişebilir. Elektrot yerleşiminin doğruluğunu kontrol etmek için cerrahi sonrası görüntüleme yapılması önemlidir. Diğer teknik nedenler donanımla ilişkili olarak kablo ve bağlantı kopmaları, kısa devreler, batarya ömrünün bitmesi ya da dokunun ödem, enfeksiyon, erozyonuna bağlı olarak karşımıza çıkabilir. Programlama sırasında impedans ölçümleri mutlaka yapılmalıdır (19). Hasta seçimi ve cerrahi teknikte sorun olmadığı durumlarda stimülasyon ve medikal tedavinin uygunluğu gözden geçirilmelidir. Derin beyin stimülasyonunda istenen etki sağlanamadığında alternatif hedefe DBS planlanabilir, ancak ilk DBS'de teknik sorun olmadığı durumlarda ikinci hedefe yönelik uygulamanın iyileşme sağlama ihtimalinin düşük olduğu akılda tutulmalıdır (9,17).

Stimülasyonun indüklediği diskinezi ve distoni: Diskinezi olan hastalarda globus pallidus internus (GPi) tercih edilen stimülasyon hedefidir, ancak nadiren GPi dorsal stimülasyonda diskinezi ortaya çıkabilir. Subtalamik nükleus DBS'nin ise direkt olarak değilse bile dopaminerjik tedavi kullanımını azaltmasına bağlı diskineziler üzerinde iyileştirici etkisi bilinmektedir. Bununla birlikte STN DBS başlangıç programlaması sırasında stimülasyonun indüklediği koreiform, balistik ya da distonik hareketlere de neden olabilir. Bu hastalarda DBS programlanması sırasında stimülasyon amplitüdündeki artışın daha yavaş ve uzun aralıklarla yapılması; buna ek olarak medikal tedavinin orantılı şekilde azaltılması diskinezi gelişmesini önleyebilir. Dopamin agonistleri veya yavaş salımlı levodopa yerine kısa yarı ömrü ve kolay titre edilebilir özelliği nedeni ile hızlı salımlı levodopa monoterapisi tercih edilmesi tedavi yönetiminde kolaylık sağlar. Motor semptomlar diskinezi nedeniyle kontrol altına alınmadığında zona insertanın stimülasyonu amacıyla dorsal kontakların aktive edilmesi denenebilir. Böylece GPi motor talamusa uzanan pallidofugal liflerin etkilenmesi sonucunda STN ve ventral GPi birlikte stimülasyonuna benzer bir etki meydana gelir (2,11).

Konuşma bozukluğu: Subtalamik nükleus ve talamus Vim DBS tedavisi alan Parkinson hastalarında konuşma ve ses bozuklukları sık görülen bir yan etki olarak tanımlanmıştır. Hastaların çoğunluğunda konuşmanın anlaşılabilirliği bozulmaktadır. Konuşma bozukluğu STN DBS'in hem ilk programlaması hem de uzun süreli takibi sırasında sık görülen olumsuz bir etkidir. Stimülasyona bağlı konuşma bozukluğunun akımın komşu dokulara yayılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Anteromedial yerleşimde daha belirgin olmak üzere yüksek voltajda uyarılar konuşmanın anlaşılabilirliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle stimülasyon voltajının azaltılması, bipolar ya da interleaving stimülasyon uygulanması, düşük frekans (<100 Hz) stimülasyonuna geçilmesi gibi stimülasyon ayarlamaları konuşma üzerinde olumlu etki oluşturabilir. Konuşma bozukluğu ile sol STN DBS ilişkisi daha belirgin bulunmuştur. Tek taraftan kaynaklı konuşma bozukluğu saptandığında stimülasyon ayarları buna göre düzenlenebilir. Talamus Vim DBS'de benzer şekilde akımın komşu dokulara yayılımı sonucu konuşma bozuklukları görülebilirken GPi DBS konuşma bozukluğuna nadiren neden olur (2,11,18).

Aksiyel semptomlar: Yürüme, festinasyon, donma gibi aksiyel semptomların derin beyin stimülasyonundan etkilenimi değişkendir. Dopaminerjik tedaviye iyi yanıt veren aksiyel semptomlar genellikle STN-DBS'ye de iyi yanıt vermektedir. Bir meta analiz çalışmasında STN-DBS'nin erken dönemde postural instabilite ve yürüme bozukluğunu cerrahi öncesi medikal tedaviyle benzer oranda düzelttiği gösterilmiştir ancak uzun vadede aksiyel motor özelliklerde bozulma izlenmektedir. Globus Pallidus Internus DBS yürüme fonksiyonunu daha iyi korumaktadır ve bu nedenle şiddetli yürüme bozukluğu olan hastalarda stimülasyon hedefi olarak tercih edilmesi önerilir. Donmanın sadece off durumunda ortaya çıktığı ve dopaminerjik tedaviye yanıt veren olgularda STN-DBS'den fayda görürken on durumunda devam eden olgularda STN-DBS'nin etkisi olmayacağı gibi kliniği kötüleştirebilir. Bu olgularda GPi-DBS tercih edilmesi daha uygun olabilir. Postural instabilitenin DBS'e yanıtı zayıf olduğu gibi bazı çalışmalarda

STN-DBS sonrası postural instabilitede kötüleşme de bildirilmiştir. Son zamanlarda aksiyel semptomlara yönelik olarak yeni DBS hedefleri denenmektedir. Bu hedeflere örnek olarak pedinkülopontin nükleus (PPN), zona inserta ve substantia nigra pars retikulata verilebilir. Derin beyin stimülasyonu cerrahisi sonrasında erken dönemde oluşan yürüme ve denge bozukluklarında öncelikle yapısal lezyonların varlığı, hatalı elektrot yerleşimi, yetersiz medikal tedavi ve yetersiz stimülasyonu dışlamak gereklidir. Stimülasyona bağlı kötüleşme olduğu kesinleştiğinde yürüme bozukluğunu düzeltmek için düşük frekanslı stimülasyon ya da ventral kontakların aktivasyonu ile substansia nigra pars retikulatanın (SNr) uyarılması denenebilecek yöntemlerdir. Globus pallidus DBS'e bağlı yürüme bozukluğunda düşük frekanslı stimülasyon aksiyel semptomlarda düzelmeye sağlayabilir. Derin beyin stimülasyonu tedavisi alan Parkinson hastalarında postural instabiliteyi düzeltmek için düşük frekanslı stimülasyon ya da STN ve SNr eş zamanlı stimülasyonu denenebilir (2-4,11).

Oküler bozukluklar: Subtalamik nükleus DBS'de oküler deviasyon ve göz açma apraksisi gibi göz ile ilişkili anormallikler görülebilir. Oküler deviasyon ipsilateral gözde içe, aşağı, yukarı kayma şeklinde olabileceği gibi, her iki gözün konjuge hareketi şeklinde de görülebilir. Monooküler deviasyon elektrodun fazla medialde yerleştiğini düşündürür. Bu durumda stimülasyon parametrelerinde azalma, aktif kontakt değişimi ya da bipolar montaja geçme gibi stratejiler uygulanabilir. Yanıt alınmayan durumlarda elektrotun yeniden konumlandırılması gerekebilir. Konjuge göz hareketleri kalıcı ise stimülasyon parametrelerinde ayarlama gerekir. Göz açma apraksisi düşük stimülasyon parametrelerinde de oluşabileceğinden stimülasyonun ayarlanması ile sorunun çözülmediği durumlarda botulinum toksin uygulaması gerekebilir. Globus Pallidus Internus DBS'te ise göze bağlı anormallikler daha nadiren bildirilmiştir (2).

Psikiyatrik sorunlar: Subtalamik nükleus DBS'de depresyon, anksiyete, apati, agresif davranış, manik epizod ve impuls kontrol bozukluğu gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Stimülasyonun indüklediği geçici psikiyatrik semptomlar (SİGPS) olarak adlandırılan bu semptomların subtalamik nükleusun limbik bölümü ve etrafındaki limbik sistem tarafından innerve edilen diğer anatomik yapıların etkilenmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Genellikle normalden yüksek stimülasyon parametreleri ile ortaya çıkan bu semptomlar stimülasyon yoğunluğunun azaltılması ile düzelebilir. Bu semptomların tedavisinde uygulanabilecek yöntemler voltaj azaltılması, voltajı azaltırken dalga genişliğini artırmak, voltaj ve frekansı azaltırken dalga genişliğini artırmak, bipolar stimülasyona geçiş, ya da dorsal kontakta da interleaving stimülasyon için aktive etmek ve aktif kontakları dorsal pozisyona almak şeklinde özetlenebilir (20).

■ SONUÇ

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi 1940-1950 yıllarında başlamıştır. Türkiye'de ise yaklaşık olarak 60 yıldan beri bu tip tedaviler uygulanmaktadır. Parkinson hastalarına, sıklıkla uygulanan başlıca tedavi türleri, tek taraflı lezyon oluşturma (talamotomi, pallidotomi) ve iki taraflı STN (subtalamik nükleus) nörostimülasyonudur. Bununla birlikte, talamotomi (tremor

için) ve pallidotomi (on-diskinezi için) gibi lezyon temelli uygulamaların seçilmiş hastalarda hâlen yeri bulunmaktadır (8). Nörostimülatörlerin son 25 yılda kullanıma girmesi Parkinson hastalığının tedavisinde büyük bir tedavi olanağı sağlamıştır. Bu sistemlerin özellikle STN üzerinde supresyon yapması yoluyla Parkinson hastalığının uzun süreli olarak semptomatik düzelmesini sağlaması mümkün olabilmektedir (7). Bununla birlikte, tüm tedavi yöntemlerine karşın hastalığın progresif ve dejeneratif olduğu; gerek cerrahi gerekse medikal tedavi yöntemlerinin sadece semptomatik düzelmeye sağladığı unutulmamalıdır. Nörostimülatörlerin daha fazla hastada kullanılmasındaki en büyük engel yüksek maliyetleri; donanımlı ve deneyimli merkezlerin azlığıdır (10,16).

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde nörostimülatörlerden sonraki en büyük değişiklik stereotaktik görüntüleme yöntemlerindeki gelişimdir. Özellikle STN'in T2 ağırlıklı MRG'de görülebilmesi ve BT/MRG görüntü füzyonu gibi teknik uygulamalar, STN hedeflemesindeki kesinliği non-invaziv olarak artırmıştır. Bu yöntemlerin kullanılmasıyla tedavideki başarı oranı belirgin olarak artmaktadır (1,12,14,15).

Cerrahi teknik açısından diğer önemli bir faktör ameliyatların nörofizyolojik kontrol altında, uyanık olarak yapılmasıdır. Ameliyat sırasında kullanılan nörofizyolojik başlıca yöntemler, elektriksel stimülasyon ve mikroelektrot kayıttır. Cerrahi uygulama sırasında ulaşılan hedef 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, hastadaki rijidite azalması ya da çevre dokulardan alınabilecek negatif reaksiyonlar (görme defekti, parezi vb.) test edilir (12).

Mikro-elektrot kayıt hedefin nörofizyolojik kontrolünde objektif bir lokalizasyon yöntemidir. Bununla birlikte, bu yöntemin invaziv bir yöntem olduğu, komplikasyon oranını artırdığı ve ameliyat süresini ölçüde uzatarak riski artırdığı unutulmamalıdır (1,5,13). Mikro-elektrot kayıt tekniği'nin tedavi sonuçlarına etkisi tam olarak kanıtlanmamıştır, bazı serilerde uygulanması ve uygulanmaması arasında fark bulunmamıştır, hatta daha kötü sonuçlara açtığı gösteren çalışmalar da vardır (6). Günümüzde, stereotaktik görüntüleme ve hedefleme yöntemlerindeki BT/MRG görüntü füzyonu gibi gelişmeler, özellikle STN gibi MRG'de görüntülenebilir hedeflerle çalışıldığında, invaziv ve komplike yöntemleri gereksiz hâle getirebilir ve ameliyat risklerini düşürerek daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayabilirler (12,13).

Kanımızca STN nörostimülasyonunda elektrotların yerinde olup olmadığının en sağlam ve güvenilir kanıtı postoperatif MRG'de elektrotların STN içinde gösterilmesi ve iyi klinik sonuçtur (Şekil 4). Klinik düzelmeye korelasyonu olan postoperatif MRG verisi gözönüne alınmadan yapılan tüm preoperatif ve intraoperatif lokalizasyon yöntemlerinin değeri spekülatifdir (12).

Sonuç olarak, Parkinson hastalığında cerrahi uygulamalar, uygun hasta seçimi, deneyim ve iyi bir stereotaktik teknikle hastaların yaşam kalitesini dramatik derecede yükselten etkili ve vazgeçilmez tedavi yöntemleridir. Komplikasyonların başlıca nedenleri, cerrahi teknikteki sorunlar ve yanlış hasta

seçimidir. Bilateral STN nörostimülasyonu çoğu Parkinsonlu hastada, talamotomi ise seçilmiş hastalarda etkin ve düşük riskli etkin cerrahi tedavi yöntemleridir.

■ KAYNAKLAR

1. Bozkurt M, Savas A(Tez yöneticisi): Subtalamik Nukleusun Mikroelektrot Kayıt Tekniği ile Haritalanması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2006
2. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, Rodriguez-Oroz MC, Tamma F, Tröster AI, Vitek JL, Volkmann J, Voon V: Deep brain stimulation: Postoperative issues. *Mov Disord* 21:219-237, 2006
3. 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
4. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR: Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 11:98-110, 2015
5. Hariz MI: Complications of deep brain stimulation surgery. *Movement Disorders* 17 Supp 3:162-166, 2002
6. Honey CR, Berk C, Palur RS, Schulzer M: Microelectrode recording for pallidotomy: Mandatory, beneficial or dangerous? *Stereotact Func Neurosurg* 77: 98-100, 2001
7. Limusin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 339(16):1105-1111,1998
8. Mandir AS, Lenz FA: Clinical pathophysiology in Parkinson's disease. In: Gildenberg PL, Tasker RR (eds). *Textbook of Stereotact and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw Hill, 1998:1133-1137
9. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, Foote KD: Management of referred deep brain stimulation failures: A retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 62:1250-1255, 2005
10. Okun MS, Vitek JL: Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: Update and controversies. *Movement Disorders* 19(4):375-389, 2004
11. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Puppi Munhoz R, Fasano A: Programming deep brain stimulation for parkinson's disease: The toronto western hospital algorithms. *Brain Stimul* 9:425-437, 2016
12. Savas A: Stereotaksik cerrahi tekniği. In: Aksoy K (ed). *Temel Nöroşirürji*. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizm. 2005: 1505-1520
13. Savas A, Akbostanci C, Kanpolat Y: Microelectrodes. *J Neurosurg* 98:1324-1325, 2003
14. 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
15. Savas A, Bozkurt M, Akbostanci C: A comparison between stereotact targeting methods of the subthalamic nucleus in cases with Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl* 117:35-41, 2013

16. Tasker RR: Thalamotomy. Stereotactic neurosurgery. *Neurosurgery Clinics of North America* 1(4): 841-864, 1990
17. Ten Brinke TR, Odekerken VJJ, van Laar T, van Dijk JMC, Dijk JM, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RMA: Substituting the target after unsatisfactory outcome of deep brain stimulation in advanced parkinson's disease: Cases from the NSTAPS trial and systematic review of the literature. *Neuromodulation* 21(6):527-531, 2018
18. Tsuboi T, WatanabeH, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Nakamura R, Watanabe H, Senda J, Atsuta N, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G: Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:856-864, 2015
19. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G: Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* 17:181-187, 2002
20. Wu X, Qiu Y, Simfukwe K, Wang J, Chen J, Hu X: Programming for stimulation-induced transient nonmotor psychiatric symptoms after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsons Di* 2017:2615619, 2017