



Santral Nöropatik Ağrıda Motor Korteks Stimülasyonu

Motor Cortex Stimulation in Central Neuropathic Pain

Abdulfettah TÜMTÜRK, Bülent TUCER

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi: Bülent TUCER / E-posta: tucerb@erciyes.edu.tr

ÖZ

Yirminci yüzyılın başından beri devam etmekte olan bilimsel ve ekonomik gelişmeler sayesinde insanoğlunun yaşam süresi uzamaktadır. Sağlık alanındaki gelişmelerle birlikte daha uzun yaşayan insanlarda vasküler hastalıklar ve kanser görülme oranları giderek yükselmektedir. Yaşlanan nüfusta damar hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan "inme sonrası görülen santral ağrı" tedavisi oldukça zor bir durumdur. Konvansiyonel olarak ağrı kontrolü sağlanmayan hastalarda nöromodülasyona ihtiyaç giderek artacaktır. Biz burada motor korteks stimülasyonunun kısa tarihçesi ve cerrahi tekniğinden bahsedeceğiz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İnme sonrası santral ağrı, Nöromodülasyon, Fiber görüntüleme, Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

The scientific and economic developments since the very beginning of the twentieth century has led to a prolonged human life span. The incidence of vascular disorders and cancer in those who live longer thanks to the advances in the field of health care is increasing. Management of central post-stroke pain, associated with vascular diseases seen in the aging population, is a very challenging situation. In patients that cannot be treated via conventional treatment methods, the need for neuromodulation will gradually increase. We, in this article, will mention a brief history and surgical techniques of motor cortex stimulation.

KEYWORDS: Central poststroke pain, Neuromodulation, Fiber tracking, Functional magnetic resonance imaging

GİRİŞ

Talamik sendromun 1906'da tanımlanmasından sonra, ekstra talamik bölgede ve kortikal dağılım alanları da dahil olmak üzere, spinotalamik yolun herhangi bir yerinde meydana gelen bir lezyonun santral ağrıya neden olabileceği bildirilmiş ve talamik sendrom tanımı yerini "inme sonrası santral ağrı" (İSSA) tabirine bırakmıştır (4).

İSSA beyinin; korteks, talamus ve medulla da dahil somatosensori yollarının herhangi bir noktasındaki lezyona bağlı olarak ortaya çıkan nöropatik ağrıdır. İSSA olgularında, ağrılı bölgede duyu kaybı ve aşırı duyarlılık bulgularının olması deafferentasyon ve nöronal hipereksitabilitenin bir kombinasyonunun söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Avrupa ülkelerindeki yıllık insidansı 1,1 milyon olup bunun 2025 yılında 1,5 milyon düzeyine ulaşacağı öngörülmektedir (9).

Kronik İSSA'nın en sık görülen formu omuz ağrısı, ağrılı spastisite ve gerilim tipi baş ağrısıdır (9,15).

Santral ağrı kendiliğinden ya da bir uyarın vasıtasıyla ortaya çıkabilir. Ağrı sürekli veya paroksizmal olabilir. Nosiseptif veya nonnosiseptif uyarıcılar ile tetiklenebilir. İSSA'lı olguların çoğunluğu, yanmanın yanında, acıma, sıkıştırma, batma, yırtılma, çekilme ve zonklama gibi semptomlardan veya bunların farklı kombinasyonlarından şikayetçi olurlar.

Bulgular sürekli ya da aralıklarla görülebilirler. Ağrı; hareket, dokunma, sıcaklık veya stres gibi farklı uyarınlar tarafından şiddetlendirilebilir. Alodini, hiperaljezi ve dizestezi sıklıkla İSSA'ya eşlik eder. Ağrı inme sonrası süreçte farklı zamanlarda ortaya çıkabilmekle birlikte, genellikle inme sonrası ilk 6 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların üçte ikisinde iğne batırma, sıcaklık ve dokunma duygusu bozulmuş iken vibrasyon ve pozisyon duygusu ise daha az etkilenmektedir. Ağrı; sıklıkla kol, bacak ve gövdede görülürken en sık; yarı vücut ağrısı şeklinde görülmektedir. Nörolojik defisit olmayabilir veya etkilenen tarafta; hemiparezi, ataksi veya koreoatetozis gibi bulgular eşlik edebilir. Duysal defisit ise genellikle karşı tarafta ortaya çıkar (4,11).

İSSA ve santral nöropatik ağrıda kullanılan ilaçlar; trisiklik antidepresanlar, gabapentin ve pregabalindir. Tedavide ilk aşama olarak bunlara cevap alınamayan olgularda, selektif serotonin-norepinefrin reuptake inhibitörleri ve lamotigrin ikinci aşama olarak kullanılabılır. Bunun yanında, dirençli olgularda kısa süreli ağrı kontrolü için iv lidokain, propofol, ya da pentotal infüzyonları da kullanılabilmektedir (7,8,11,15).

Diğer ağrı sendromlarında olduğu gibi nonfarmakolojik tedavi usullerinden, başa çıkma eğitimi ve davranış terapisi gibi psikolojik tedavi yöntemleri de faydalı olabilmektedir.

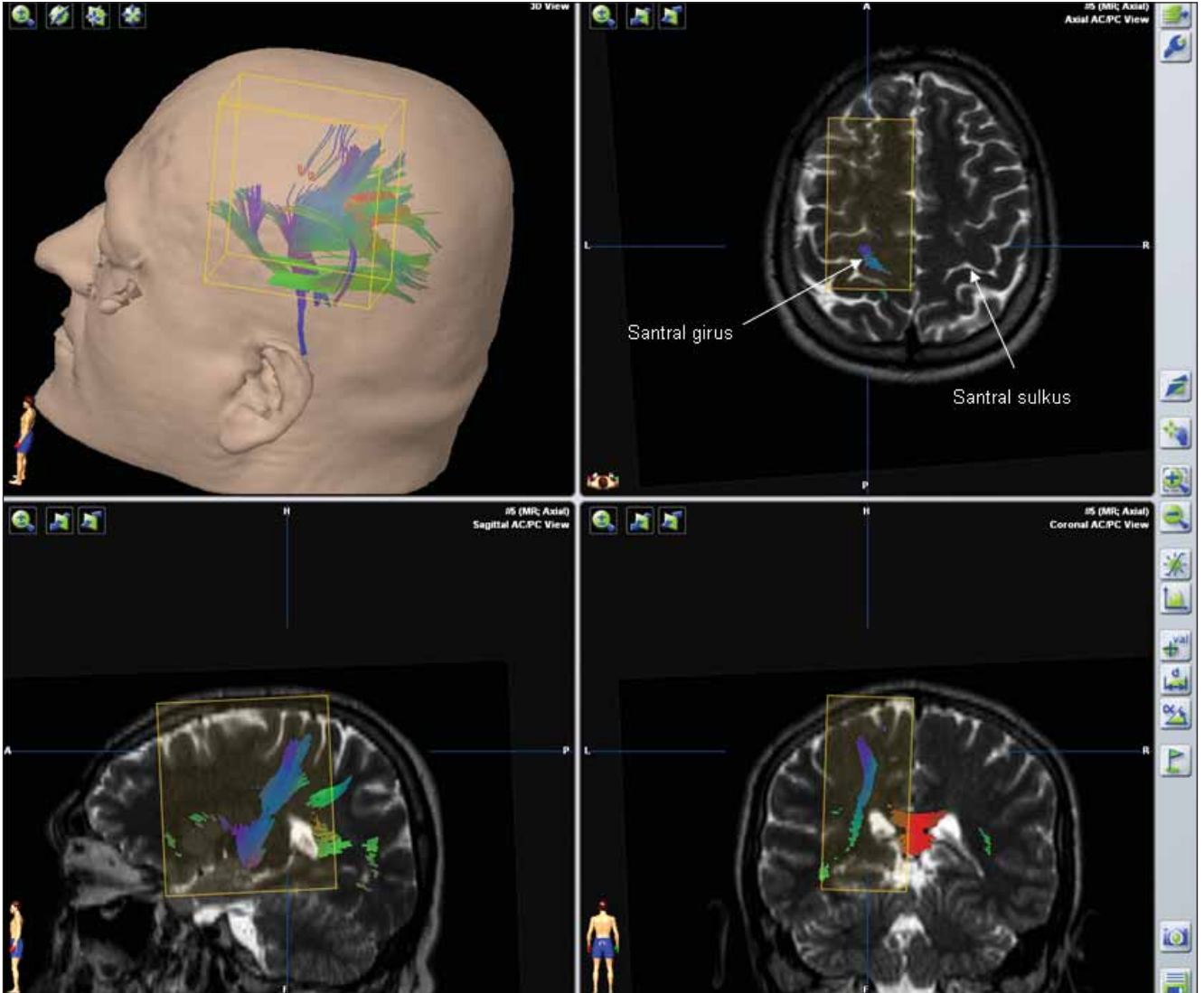
İnmeden sonra rehabilitasyon ihtiyacı hastanın İSSA'sı olduğunda çok daha önemlidir (9).

İSSA olan olgular farklı bulgu ve semptomların kombinasyonlarıyla karşımıza çıkmaktadırlar. Farklı ağrı fenotipleri, olgularda farklı mekanizmaların işlemekte olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda, tanı ve hastalık temelli tedaviden ziyade alta yatan mekanizmayı hedefleyen tedavi yapılmasını savunan görüşler bildirilmiştir (13).

İlaç tedavisine yanıt vermeyen olgularda motor korteks stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, transkraniyal manyetik stimülasyon, vestibülokohlear stimülasyon gibi invazif yöntemler denenmektedir (7,8,11,15).

Presantral girus ile ilgili çalışmaların başlamasına neden olan ilk gözlemler Penfield ve Jasper tarafından yapılmıştır. Epilepsili hastalardaki çalışmaları sırasında; presantral girusun uyarılmasıyla, komşu postsantral girus rezeke edildiğinde ile hemen hemen aynı duysal cevabın ortaya çıktığını göz-

lemlediler. 1954 yılında ise komşu postsantral girusun rezeke edilmesiyle şikayetleri iyileşen, tek taraflı yanma tarzında ağrı yakınması olan olgularını yayımladılar. Hastalarında ağrı tekrar ettiğinde ise bu kez presantral girusun rezeke edilmesiyle tekrar iyileşme olduğunu bildirdiler. Bu da Lende ve ark.nın da belirttiği gibi ağrıda hem presantral hem de postsantral girusun rol oynadığı fikrini ortaya çıkardı. Ardından Hosobuchi, neospinotalamik-lemniskal sistemin stimülasyonunun ağrı duyusunu inhibe ettiği hipotezini kurdu ve anesteziya dolozalı hastasını talamik ve internal kapsül stimülasyonu ile tedavi etti. 1983'te Andy santral nöropatik ağrıda elektrik stimülasyonunu kullandı. 1985 te Hardy ve Haigler ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada prefontal korteks stimülasyonunun ağrıda azalma sağladığını tespit ettiler. 1991de Tsubokawa epidural motor korteks stimülasyonunun (MKS) ağrı kontrolünde daha az invazif ve derin beyin stimülasyonundan daha güvenli bir alternatif tedavi yöntemi olduğunu ve talamik burst aktiviteye neden olmadığını bildirdi. Daha



Şekil 1: Fiber görüntüleme yöntemiyle motor korteksin yerinin tespit edilmesi.

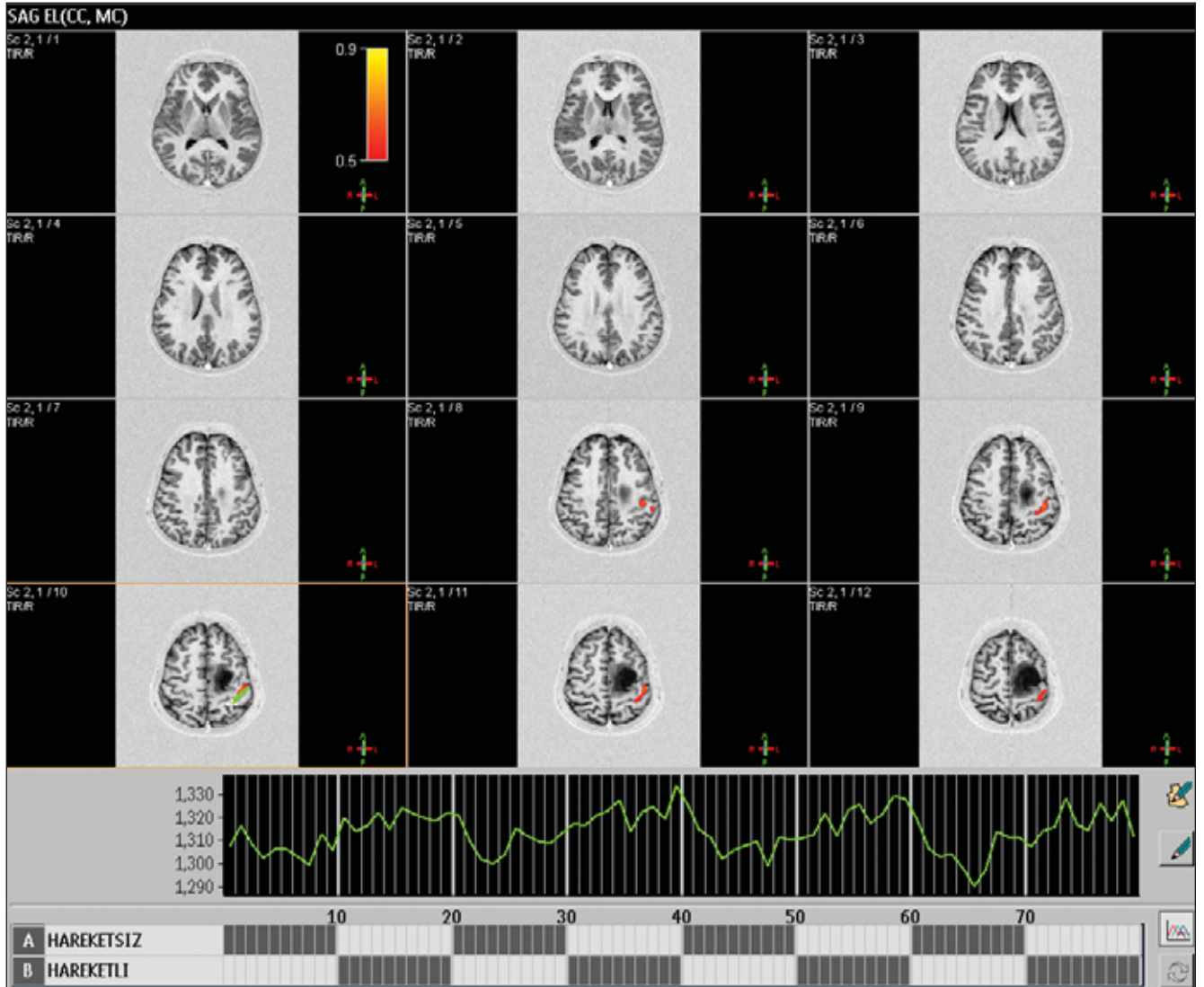
sonraki birçok çalışma epidural MKS'nun trigeminal nöropati, lateral meduller infarkt, anesteziya dolorosa, postherpetik ve glossofaringeal nevraljide etkin bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmiştir (2).

Dirençli nörojenik ağrısı olan olgularda epidural elektrod implantasyonu vasıtasıyla yapılan motor korteks stimülasyonun, birçok olguda etkin ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir. MKS'nun ağrı kontrolündeki etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. MKS esnasında PET ve SEP ile sensori-motor kortekste önemli bir bulgu elde edilememiş olmakla birlikte PET görüntülemeler, MKS ile anterior singulat korteks, talamus, insula ve beyin sapında güçlü aktivasyon olduğunu göstermektedir. Bu da, MKS'nun analjezik etkisinin; bu bölgelerin önemli rol oynadığı, ağrının afektif- duysal komponentinin azaltılması yoluyla olabileceğini göstermektedir. Kapsül kontrol teorisi ağrı uyarılarının, beyinden gelen inen uyarıların yanı sıra somatik eşzamanlı uyarılarda da modüle edildiğini

savunur. Sonuç olarak MKS'nun, en azından kısmen, non-nöroseptif ve nöroseptif duysal işlemler arasındaki ilişkiyi restore ettiği savunulmaktadır (5).

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERLE MOTOR KORTEKSİN LOKALİZE EDİLMESİ

Santral girusun yerinin belirlenmesinde fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerden faydalanılabilir. Burada iki farklı teknik kullanılabilir. Bunlardan birincisi; Difüzyon tensör görüntü kesitlerinden fiber görüntüler oluşturulup, bu görüntüleri çerçevesiz veya çerçevesiz sistemle navige etmek suretiyle elektrodun uygun şekilde yerleştirilmesidir (10,12) (Şekil 1). Diğer teknikte ise; Bold görüntüleme adı verilen beyin perfüzyon kesitlerinin yazılımla işlenerek, motor korteksin işaretlenmesi ve navige edilmesidir (6) (Şekil 2). Günümüzdeki yeni yazılımlarla, bu iki farklı görüntünün, diğer manyetik görüntü sekansları veya beyin tomografisi



Şekil 2: Motor korteks komşuluğunda Grade II astrositumlu bir olguda BOLD tekniği ile Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüsünde el bölgesinin işaretlenmesi.

kesitleriyle füzyonunun yapılması da mümkündür. Füzyon yapılmış kesitler nöronavigasyon veya çerçevesi stereotaksi ile navige edilebilir. Ayrıca elektrofizyolojik görüntülemeler ile kombine edilerek, daha sofistike bir yöntemle, minimal invaziv olarak cerrahi gerçekleştirilebilir.

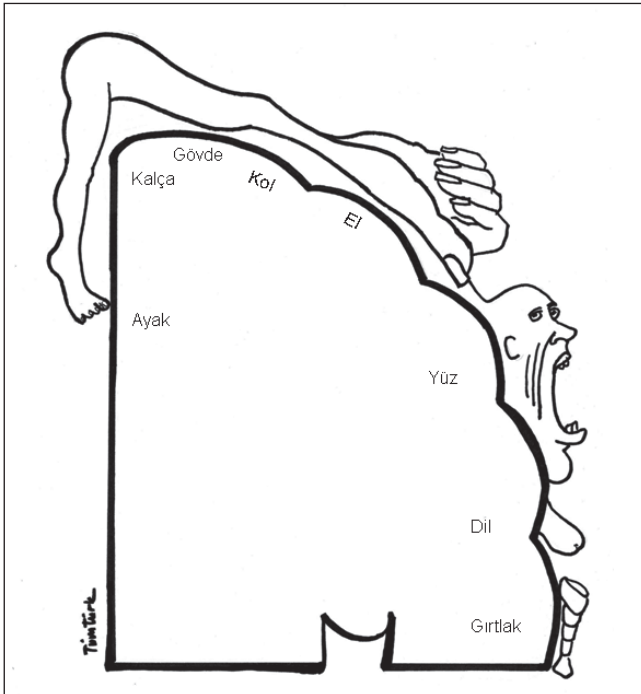
MOTOR KORTEKS STİMÜLASYON TEDAVİSİ İÇİN CERRAHİ PROSEDÜR

Motor korteks stimülasyonu için, işlem lokal anestezi altında basit burrhole ile veya genel anestezi altında kraniyotomiye yapılabilir. Kraniyotomiye yapılması, santral sulkusun yerinin

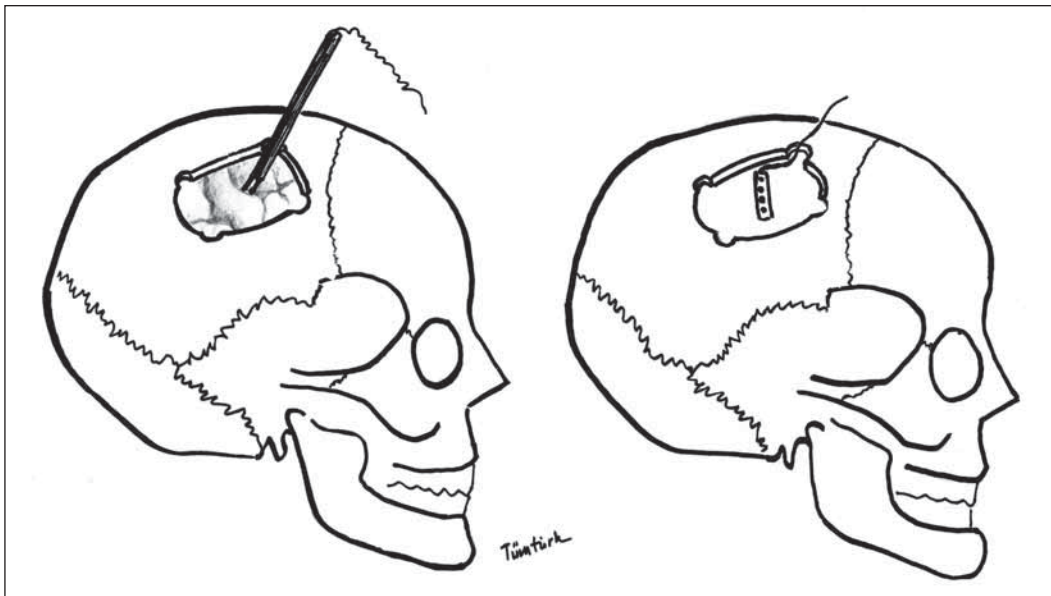
belirlenmesi için, elektrofizyolojik testlerin uygulanmasını kolaylaştırır (Şekil 3). Genellikle MR-nöronavigasyonun eşlik ettiği SEP yapılmaktadır. Bölgenin lokalizasyonuna göre orta hattın 1-6 cm lateraline paramedian cilt insizyonu yapılır. Orta hatta tahmini olarak motor korteksin üzerine 3-5 cm çapında küçük bir kraniyotomi yapılır (Şekil 4). 1'er cm aralıklı 4 kantağı olan 0,5 cm çapında elektrod, (Model 3587, Medtronic Inc.), epidural boşluğa yerleştirilir. Presentral girusun yeri, kayıt alınabilir N20 modeli elektrod kullanılan olgularda elektrottan alınan somatosensory evoked potential kayıtları ile veya elektrot ile stimülüse klinik kas kasılması cevabı veya EMG kayıtları vasıtasıyla konfirme edilir. Sonuç olarak, bir ya da iki quadripolar elektrod ağrılı bölgeye düşük uyarı eşiği ile kas kontraksiyonu elde edilen pozisyonda, santral sulkusa paralel ya da ortogonal olarak yerleştirilir. Elektrod subkütanöz internal akım jeneratörüne bağlanır. Uyarı döngüsel (değişen şekilde açık-kapalı döngüler halinde) şekilde yapılır. Stimülasyon sistemi 1 haftalık test stimülasyon sürecinin sonunda kalıcı olarak vücuda yerleştirilir. Bu süreç sırasında, en iyi ağrı inhibisyonunu sağlayan bir çift elektrod seçilir ve stimülasyonun farklı polarite ve parametrelerdeki etkisi test edilir. Ağrı da azalma sağlamak için genellikle 25-50 Hz'de 2-5 V yoğunlukta akım yeterli olmaktadır (3,14).

Ciddi komplikasyonlar nadirdir; bildirilen en sık görülen komplikasyonlar nöbetler (intra-operatif veya deneme süresi boyunca), enfeksiyonlar ve gerilmeye bağlı kırılma gibi elektrod hasarlanmaları ve donanım sorunlarıdır. Diğer bir olası komplikasyon epidural hematoma olup, işlemin burrhole ile gerçekleştirildiği olgularda görülme riski, kraniyotomiye göre daha yüksektir (1).

Ancak, yeterli klinik çalışma olmamakla birlikte, İSSA sendromlu olgularda motor korteks stimülasyonunun etkinliği, spinal kord yaralanmalı ve periferik nöropatik ağrılı olgulara kıyasla daha zayıf görünmektedir (3).



Şekil 3: Santral girus üzerinde motor homonkulus yerleşimi.



Şekil 4: Santral girus üzerinde yapılan kraniyotomi ve Ojeman stimülatörü ile elektrofizyolojik haritalama.

KAYNAKLAR

1. Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC: Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: A prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 58: 464-473, 2006
2. Brown JA: Motor cortex stimulation. *Neurosurg Focus* 11:1-5, 2001
3. Cruccua G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14:952-970, 2007
4. David Bowsher: Central pain: Clinical and physiological characteristics. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:62-69, 1996
5. Drouot X, Nguyen JP, Peschanski M, Lefaucheur JP: The antalgic efficacy chronic motor cortex stimulation is related to the sensory changes in the painful zone. *Brain* 125: 1660-1664, 2002
6. Fera F, Yongbi MN, van Gelderen P, Frank JA, Mattay VS, Duyn JH: EPI-BOLD fMRI of human motor cortex at 1.5 T and 3.0 T: Sensitivity dependence on echo time and acquisition bandwidth. *J Magn Reson Imaging* 19:19-26, 2004
7. Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB, Evers S: Pharmacologic treatment of central post-stroke pain. *Clin J Pain* 22:252-260, 2006
8. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC: Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:833-838, 2005
9. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS: Central post-stroke pain: Clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 8:857-868, 2009
10. Kumar A, Juhasz C, Asano E, SK Sundaram, Makki MI, Chugani DC, Chugani HT: Diffusion tensor imaging study of the cortical origin and course of the corticospinal tract in healthy children. *Am J Neuroradiol* 30:1963-1970, 2009
11. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK: Central poststroke pain: A review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg* 108:1645-1657, 2009
12. Magro E, Moreau T, Seizeur R, Zemmoura I, Gibaud B, Morandi X: Connectivity within the primary motor cortex: A DTI tractography study. *Surg Radiol Anat* 36:125-135, 2014
13. Wool CJ, Max MB: Mechanism-based Pain Diagnosis. *Anesthesiology* 95:241-249, 2001
14. Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T: Pharmacological classification of central post-stroke pain: Comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 72:5-12, 1997
15. Zorowitz RD, Smout RJ, Gassaway JA, Horn SD: Usage of pain medications during stroke rehabilitation: The post-stroke rehabilitation outcomes project (PSROP). *Top Stroke Rehabil* 12:37-49, 2005