TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PARKİNSON HASTALIĞINDA CERRAHİ TEDAVİNİN DİSTONİK SEMPTOMLARA ETKİSİ

Dr. Onur ERTUNÇ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali SAVAŞ

ANKARA
2008

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim / Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavinin Distonik Semptomlara Etkisi" başlıklı, Dr.Onur Ertunç'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/11/2008

Prof.Dr.Nihat EGEMEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim / Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Ali **SAVAŞ**
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim / Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Cenk AKBOSTANCI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim / Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Nöroşirurjide uzmanlık eğitimim sırasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Nihat Egemen'e, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Savaş'a, Nöroloji AD öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Cenk Akbostancı'ya, ayrıca diğer tüm Nöroşirurji AD öğretim üyeleri, uzman ve araştırma görevlilerine teşekkür ederim. Sevgili eşim Dr. Mert Ertunç ve aileme her türlü destek ve bu süre zarfında gösterdikleri sabırdan dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
TABLOLAR iv
ŞEKİLLER v
KISALTMALAR vi
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 2
Giriş 2
Stereotaksik ve Fonksiyonel Nöroşirurjinin Tarihçesi 2
Bazal Ganglionların Fonksiyonel Anatomisi 3
Parkinson Hastalığı'nın Fizyopatolojisi ve Semiyolojisi 5
Parkinson Hastalığı'nda Gelişen Distonik Bulgular 10
Hareket Bozuklukları Cerrahisinde Hedefleme Teknikleri 13
Parkinson Hastalığında Kullanılan Cerrahi Yöntemler 14
Talamotomi 14
Pallidotomi 15
Derin Beyin Stimülasyonu 17
GEREÇ VE YÖNTEM 20
BULGULAR 28
TARTIŞMA 39
SONUÇ 45
ÖZET 48
SUMMARY 50
KAYNAKLAR 52
EKLER 59

TABLOLAR

Tablo 1: Parkinsonizm sınıflaması
Tablo 2: Hastaların genel özellikleri - Pallidotomi
Tablo 3: Hastaların genel özellikleri - STN Nörostimülasyon
Tablo 4: UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) - Pallidotomi
Tablo 5: Bradikinezi UPDRS - Pallidotomi
Tablo 6: Rijidite UPDRS - Pallidotomi
Tablo 7: Tremor UPDRS - Pallidotomi
Tablo 8: Postür UPDRS - Pallidotomi
Tablo 9: Diskinezi Anormal İstemsiz Hareket Skalası (AIMS)- Pallidotomi
Tablo 10: Diskinezi Ağırlık Skoru (DSS) - Pallidotomi
Tablo 11: Distoni skoru - Pallidotomi
Tablo 12: UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) - STN NS
Tablo 13: Bradikinezi UPDRS - STN NS
Tablo 14: Rijidite UPDRS - STN NS
Tablo 15: Tremor UPDRS - STN NS
Tablo 16: Postur UPDRS - STN NS
Tablo 17: Diskinezi Anormal İstemsiz Hareket Skalası (AIMS) - STN NS
Tablo 18:- Diskinezi Ağırlık Skoru (DSS) - STN NS
Tablo 19: DSS – Bilateral STN NS ve Pallidotomi
Tablo 20: Distoni skoru – Bilateral STN NS
Tablo 21: Distoni skoru – Bilateral STN NS ve Pallidotomi

ŞEKİLLER

Şekil 1: STN ve ilişkili bazal ganglion ve major anatomik yapılar
Şekil 2: Parkinson Hastalığı'nda bazal ganglion döngüsünün fonksiyonel anatomisi
Şekil 3: Bilgisayarlı beyin atlaslarının görüntü bazlı programlarda kullanımı
Şekil 4: Image fusion, Direk Hedefleme
Şekil 5: Operatif görüntü, makrostimülasyon
Şekil 6: MER (Mikroelektrod Recording) görüntüsü
Şekil 7: STN NS kontrol aksiyel MRI görüntüsü
Şekil 8: STN NS kontrol koronal MRI görüntüsü
Şekil 9: STN NS postoperatif direkt kafa grafisi görüntüsü
Şekil 10: Pallidotomi postoperatif koronal MRI görüntüsü
Şekil 11: Pallidotomi postoperatif aksiyel MRI görüntüsü

KISALTMALAR

PH: Parkinson hastalığı
STN: Subtalamik çekirdek
AIMS: Diskinezi Anormal İstemsiz Hareket Skalası
MER: Mikroelektrod Kayıtlama
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale
BT: Bilgisayarlı tomografi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
AC: Anterior komissür
PC: Posterior komissür
MCP: Midkomissürel nokta
GPİ: Globus pallidus interna
GPe: Globus pallidus eksterna
PVP: Posteroventral pallidotomi
LC: Lewy cisimcikleri
SN: Substansiya Nigra
SNk: Substansiya Nigra pars kompakta
SNr: Substansiya Nigra pars retikülata
VIM: Nukleus Ventralis İntermedius
LTD: L-Dopa'nın tetiklediği diskineziler
NS: Nörostimülasyon
DSS: Diskinezi Ağırlık Skoru
MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 - tetrahydropyridine

GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) için cerrahi tedavi 20. yüzyılın başından beri uygulanmaktadır. Başlangıçta motor korteks ve kortikospinal yollara yönelik cerrahi girişimler uygulanmıştır. PH'nın bazal ganglionlar seviyesinde cerrahi tedavisine 1939 yılında Meyers öncülük etmiştir. Bin dokuz yüz altmışlı yılların sonunda L-DOPA'nın bulunması fonksiyonel stereotaksik prosedürlerde belirgin azalmaya neden olmuştur ve sınırlı sayıdaki özel merkezlerde bu operasyonların yapılmasına devam edilmiştir. Ancak L-DOPA PH tedavisinde kesin çözüm getirmemekte, bunun yanı sıra uzun dönem kullanımda ciddi anlamda özürlülüğe yol açan motor komplikasyonlara, özellikle distonik bulgulara, neden olmaktadır.

Motor kontrolün temelini oluşturan fonksiyonel anatominin kısmen anlaşılması hem hareket bozukluklarının cerrahi tedavisine yeniden ilgiyi artırmış hem de beyin cerrahisi, nörofizyoloji ve görüntüleme yöntemlerinde kullanılan metod ve tekniklerin geliştirilmesine, dolayısıyla cerrahi için daha iyi hedef belirlenmesine sebep olmuştur.

Bu çalışmadaki amacımız PH`da görülen distonik semptomların tedavisinde pallidotomi ve subtalamik nükleus nörostimülasyonu gibi cerrahi yöntemlerin sonuçlarının elde edilmesi ve bu sonuçların karşılaştırılarak, özellikle distonik bulgular göz önüne alındığında, en etkin cerrahi tedavi yönteminin ortaya konmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.GİRİŞ

Stereotaksik cerrahi sinir sisteminin hedef alınan bölgesine (target) görüntü eşliğinde üç boyutlu koordinat sistemi yardımıyla ulaşma disiplinidir. Stereotaksik cerrahi, aşağıda sözü edilen fonksiyonel uygulamaların yanı sıra, beyin tümörlerinin biyopsileri, stereotaksik tümör rezeksiyonları (nöronavigasyon), terapötik aspirasyon-kateterizasyon, radyoşirurji, nörotransplantasyon ve nöroendoskopi gibi alanlarda kullanılmaktadır.

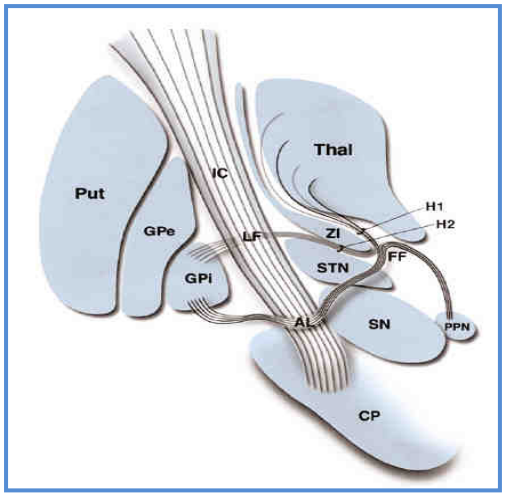
Fonksiyonel nöroşirurji, nöroşirurjinin nörofizyolojik fonksiyon değişikleri amaçlanarak yapılan cerrahi uygulamaları içeren bir yan dalıdır. Fonksiyonel nöroşirurjikal uygulamalar üç grup altında toplanabilir: (1) Destruktif uygulamalar; (2) Stimülatif uygulamalar; (3) İmplantasyon-transplantasyon. Fonksiyonel nöroşirurji başlıca, PH ve hareket bozuklukları cerrahisi, psikoşirürji, ağrı ve spastisite cerrahisi, fonksiyonel beyin haritalaması (mapping) ve epilepsi cerrahisi gibi konuları kapsamaktadır ve bu uygulamaların hepsinde olmamakla birlikte, bir çoğunda stereotaksik teknikler kullanılmaktadır.

2.2. STEREOTAKTİK VE FONKSİYONEL NÖROŞİRÜRJİNİN TARİHÇESİ

Kranium içinin dik açılarla birbirini kesen düzlemlere bölündüğü ilk çizimler Leonardo da Vinci tarafından yapılmıştır(1, 41). Rene Descartes, günümüzde de, stereotaktik hesaplamalarda kullandığımız kartezyen geometrisinin kurucusudur. Dittmar 1873'de, medulla oblangataya elektrot yerleştirmek için bir cihaz tanımlamıştır. Bir yıl sonra Woroschiloff tarafından, sıçanda spinal kord lezyonu oluşturmak amacı ile kullanılan bir kesici sistem tanımlanmıştır(16). Gerçek anlamıyla, fonksiyonel nöroşirurji ve stereotaksinin başlangıcının Horsley ve Clarke'ın 1908'de yaptığı öncü yayın olduğunu söylemek doğru olacaktır. Spiegel ve Wycis, intraserebral noktaların referans olarak alındığı bir stereotaktik insan atlası yaptılar ve bu

yeni alana stereoensefalotomi adını verdiler (65,66). Hareket bozukluklarının bazal ganglion cerrahisi ile tedavisi yolundaki ilk çalışmalar Russel ve Meyers tarafından yapılmıştır. Pallidofugal liflerin açık cerrahiyle transventriküler yaklaşımla kesildiği uygulamalarda mortalite oranının %16'ya ulaşması bu girişimlerin terk edilmesine yol açmıştır. Spiegel'in stereotaktik teknikle %2 ve Riechert'in %1 mortalite bildirmesi bu hastalıkların tedavisinde stereotaktik tedavinin yerini sağlamlaştırdı (41). Radyofrekans akımı nöroşirurjide ilk kez Cushing ve Bovie tarafından koagülasyon amaçlı kullanılmıştır. Sweet ve Mark'ın çalışmaları sonucunda yüksek frekanslı elektrik akımının, elektrot ucunda oluşan ısının ve lezyon hacminin kontrol edilebilmesi nedeniyle nöral lezyon oluşturmada çok kullanışlı olabileceği ortaya çıkmıştır. 1953 yılında Cooper açık teknikle mezensefalotomi yaparken kaza sonucu zedelenen anterior koroidal arteri bağlamak zorunda kalmış ve postoperatif dönemde hastada daha önceden var olan tremorun düzeldiğini gözlemiştir. Bunun ardından, alkol enjeksiyonlarıyla, bu arterin beslediğini düşündüğü yapı olan pallidumda lezyon oluşturmaya başlamıştır. Ancak, iyi sonuç aldığı bir hastanın otopsisinde talamus lezyonu bulması onu son olarak bu alana yöneltmiştir. Cooper`ın bu alandaki geniş deneyimi parkinsonizm tedavisinde talamusu özellikle de ventrolateral nükleusu sık seçilen bir hedef haline getirmiştir (8,9).

2.3. BAZAL GANGLİONLARIN FONKSİYONEL ANATOMİSİ



Şekil 1: STN ve ilişkili bazal ganglion ve major anatomik yapılar
(Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, et al: The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. Brain 2004;127:4-20)

Bazal çekirdekler; corpus striatum,

substansiya nigra ve STN'dan oluşmaktadır. Kaudat nükleus ve putamen bitişik olup striatumu oluşturur, putamen ve globus pallidus lentiküler çekirdek olarak adlandırılır. (Şekil 1) Prefrontal suplementer motor alandan gelen kortikal sinyaller, amigdala ve hipokampüsten gelen sinyaller eksitatör nitelikte olup nörotransmitteri glutamattır. Substansia nigra pars kompaktadaki (SNk) nöronlar striatuma majör dopamin sinyalini sağlar. Afferent ve efferent yolaklar arasındaki etkileşim striatal ara nöronlar tarafından sağlanır ve bu yolaklarda asetilkolin ana nörotransmitterdir. Substansiya nigra, ventral orta beyinde melanin içeren bir çekirdektir ve dopaminerjik nöronlar içerir. Striatal sinyal sisteminin (output) nörotransmitteri inhibitör bir nörotransmitter olan γ-amino-bütirik asittir (GABA). Bazal ganglion (BG) nükleusları, yolaklar oluşturarak korteks ve talamusu birbirlerine fonksiyonel olarak bağlarlar. Bazal ganglion sistemi içinde primer afferent sistem striatumdur ve buraya gelen inputların ilk çıkış yeri ise globus pallidus interna (GPi) ve substansia nigra pars retikülatadır (SNr).

1980'li yılların sonunda ana olarak iki yolak bulunduğu gösterilmiştir. Birinci yolak olan direkt yolakta striatumdan GPi ve SNr'ya direkt bir bağlantı söz konusudur. İkinci yolak olan indirekt yolakta ise striatum globus pallidus eksternaya (GPe) liflerini yollar, GPe'dan ise subtalamik nukleusa (STN) giden lifler ile GPi ve SNr'ya STN aracılığı ile bağlantı sağlanmış olur. STN GPe'dan inhibitör, frontal kortikal alanlardan ise eksitatör nitelikte sinyaller alır. Bu karmaşık etkileşimler PH'nın cerrahi tedavisinde kullanılan çeşitli cerrahi girişimlerin mekanizmalarının açıklanmasında göz önüne alınmalıdır. Özellikle pallidotomi ve STN/GPi'un derin beyin stimülasyonu gibi yöntemlerle PH'nın cerrahi tedavisinin tekrar ortaya çıkması, STN ve Gpi'un deneysel ve insan parkinsonizminde etkili olduğunun tanınması gibi, kısmen de olsa bazal ganglion döngüsünün daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

2.4. PARKİNSON HASTALIĞININ FİZYOPATOLOJİ VE SEMİYOLOJİSİ

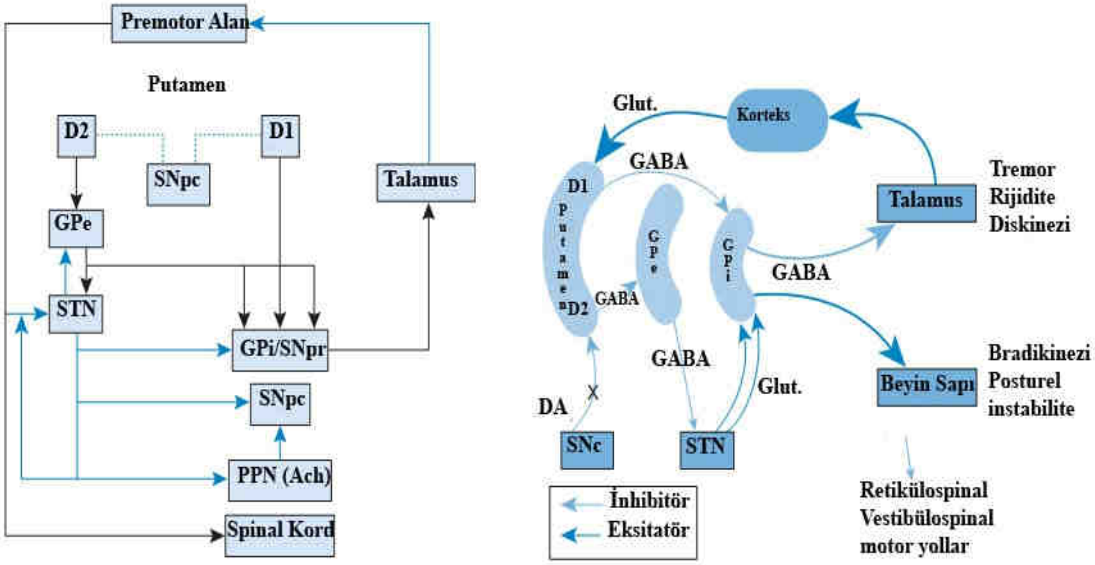
Parkinson Hastalığı (PH) ismini, bu durumu ilk olarak 1817 yılında tanımlayan James Parkinson'dan almıştır. Hastalık Marshall Hall tarafından 1841 yılında ''Paralysis Agitans'' olarak adlandırılmıştır. Jean Marie Charcot, James Parkinson'un orijinal tanımına ek olarak hastalarda gözlediği kas rijiditesini, duyusal değişiklikleri de ekleyerek hastalığı tekrar tanımlamış ve hastalığl ilk bulan kişinin adını vermiştir.

İdiopatik Parkinson hastalığı tüm parkinsonizm vakalarının yaklaşık % 80`ini oluşturur. Hareket bozuklukları içinde esansiyel tremor ve tik bozukluklarından sonra ikinci sıklıkta görülen hareket bozukluğudur.

PH yavaş başlayıp gittikçe progresyon gösteren bir hastalıktır. Esas olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural instabilite,akinezi ve donma ile karakterizedir. Bu bulgulara; postür bozuklukları, ayakları sürüyerek küçük adımlarla yürüme, hipofoni, bradimimi, sebore, yutma problemleri, ağızda salya birikmesi, depresyon, anksiyete, paresteziler, otonomik bozukluklar, kas-eklem ağrıları, cinsel fonksiyon bozuklukları, ayrıca glabellar refleks, palmomental refleks, emme refleksi, çene refleksinde artma eklenebilir. Hastalığın başlangıcında; çabuk yorulma, halsizlik, kişilik değişiklikleri ve güçsüzlük hissi, inkoordinasyon gibi motor belirtiler de olabilir.

Tanıda bulguların asimetrik olması, istirahat tremoru olması ve L-DOPA'ya cevabın olması önemlidir.

PH morfolojik olarak SNk ve diğer subkortikal çekirdeklerde melanin pigmenti içeren ve Dopamin (DA) üreten nöronların selektif ve progressif kaybı ve beraberinde özellikle subkortikal çekirdekler ve hippokampusta, daha az sıklıkla da serebral kortekste intrasitoplazmik alfa-sinuklein pozitif Lewy cisimcikleri (LC) ve distrofik Lewy nöritlerinin varlığı ile karakterizedir. Striatal DA içeriğinde %80 oranında azalma meydana geldiğinde klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. PH'nda klinik belirtilerin temelini striatal dopaminerjik deafferentasyon oluşturmaktadır. PH'nda mezensefalonun ventral tegmental bölümünde de nöron dejenerasyonu olduğu görülmüştür.



Şekil 2: Parkinson Hastalığı'nda bazal ganglion döngüsünün fonksiyonel anatomisi (Fahn S., Jankovic J: Principles and Practice of Movement Disorders)

BG'ların afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorsolateral ve orbitolateral frontal korteks), bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lara giriş yaptığı tek kapı striatum (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. BG'larda işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları GPi ve SNr'dır. BG'larin efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler. Serebral korteks ve BG'lar arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt olanı korteksin aktivitesini artırırken, indirekt olanı inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani Gpi ve SNr'ya yönelirler ve talamus üzerinden

kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller GPe, STN ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani Gpi/SNr'ya yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Direkt yol GABAerjiktir (inhibe edici) ve nöropeptid olarak Taşikinin (Substans P/Dinorfin) içerir. Hücre gövdelerinde esas olarak D_1 reseptörü vardır. Substansia Nigra(SN) ve globus pallidusun internal segmentini innerve eder. İndirekt yol da GABAerjiktir, nöropeptid olarak enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde D_2 reseptörlerini bulundurur. Globus pallidusun eksternal segmentini innerve eder. Dopamin D_1 tipindeki reseptörlere bağlandığında uyarıcı, D_2 tipindeki reseptörlere bağlandığında ise inhibe edici etki yapar. Sonuç olarak dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda artırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. PH'nda DA azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. BG'lardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur. (Şekil 2) Bu, parkinsonyen belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur.

Tablo 1: Parkinsonizm sınıflaması

1. Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm- Parkinson Hastalığı
2. Sekonder Parkinsonizm
    - İlaçlara bağlı
    - Hemiatrofi-hemiparkinsonizm
    - Hidrosefali (Normal basınçlı hidrosefali, kommunikan olmayan hidrosefali)
    - Metabolik nedenlere bağlı (Hipokalsemik parkinsonizm, kronik hepatoserebral dejenerasyon)
    - Toksik nedenlere bağlı (Mn, CO, MPTP, siyanür, metanol, karbon disülfid, disülfiram)
    - Hipoksiye bağlı
    - Enfeksiyöz (Postensefalitik, fungal enfeksiyonlar, AIDS, İntrasitoplazmik Hiyalin İnklüzyon Hastalığı, Subakut Sklerozan Panensefalit, Creutzfeldt-Jakob hastalığı)
    - Posttravmatik
    - Tümöral nedenlere bağlı
    - Vasküler nedenlere bağlı (Multienfarkt, Binswanger hastalığı)
    - Paraneoplastik parkinsonizm
    - Psikojenik
    - Siringomezensefalika
3. Parkinsonizm Artı Sendromları
    - Kortikal-bazal gangliyon dejenerasyonu
    - Demans sendromları (Alzheimer hastalığı, Diffüz Lewy Cisimciği hastalığı, Pick hastalığı)
    - Lytico-Bodig (Guam'lılardaki parkinsonizm-demans-ALS)
    - Multipl Sistem Atrofi (Striatonigral Dejenerasyon, Shy Drager Sendromu, Sporadik Olivopontoserebellar Atrofi, Motor Nöron hastalığı-Parkinsonizm)
    - Progresif Pallidal Atrofi
    - Progresif Supranükleer Felç
4. Kalıtsal-Dejeneratif Hastalıklar
    - Hallervorden Spatz Hastalığı
    - Seroid-Lİpofusinoz
    - Gerstmann-Strausler-Scheinker hastalığı
    - Machado-Joseph hastalığı
    - Huntington hastalığı
    - Lubag (Filipinlilerdeki X-linked distoni- parkinsonizm)
    - Striatal nekroz ile Mitokondriyal Sitopatiler
    - Nöroakantositozis
    - Wilson hastalığı
    - Ailesel Olivopontoserebellar Atrofi
    - Talamik Demans Sendromu

Semptomlar:

Parkinson Hastalığı'nda semptomlar ikiye ayrılır:

A-Motor Semptomlar

1-Bradikinezi:

Hareketin hız, amplitüd ve frekansında azalmadır. PH'ndaki BG disfonksiyonunun en önemli sonucudur. Bradikinezi hareketin başlatılmasında gecikme, hareket amplitüdünde küçülme, bir hareketten diğerine geçememe, aynı anda iki hareketi yapamama, hareket edememe gibi durumları içerir. Ayrıca bradimimi, mikrografi, dizartri, yutma güçlüğü ve salya akması, asosiye kol hareketlerinde azalma gibi semptomlar da bradikinezinin bulgularındandır.

2-Tremor:

PH'nın en spesifik bulgusu asimetrik istirahat tremorudur. Hastaların %85`inde bulunur. Büyük bir kısmında hastalık tremor ile başlar. Bazen hastalarda postural tremor görülebilir. Ancak bu tremorda hasta ellerini öne uzattığında 1-2 saniyelik bir latent dönemden sonra tremor başlar. Bazı hastalarda kinetik tremor da bulunabilir. Tremor uykuda kaybolur.

3-Rijidite:

Agonist ve antagonist kaslarda aynı anda oluşan tonus artışıdır. Hastanın el bileğine rotasyon veya dirseğe fleksiyon ekstansiyon yaptırmakla ortaya çıkar.

4-Postural instablite:

Hastalarda öne ve arkaya denge kaybı olarak ortaya çıkar. Genellikle geç dönemlerin semptomudur. Postural instabilitesi olan olgularda özellikle gövdede fleksiyon postürü ile festinasyon denilen giderek hızlanan yürüyüş ortaya çıkar. Hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker.

5- Donma fenomeni:

Motor blok olarak da adlandırılır. Aktif hareketlerde geçici olarak ortaya çıkan hareketsizliktir. Genellikle yürürken ayaklarda ortaya çıkar, ancak bazan gözleri açarken de ortaya çıkar.

B-Nonmotor Semptomlar

1-Kognitif Disfonksiyon:

Hastalarda düşünce akışı ve soruların yanıtlanması yavaştır. Bradifreni olarak isimlendirilen bu durum motor işlev kaybı ile paralellik göstermez. Geç dönemde demans gelişebilir.

2-Duyusal Semptomlar ve Ağrı:

Yanma ve elektriklenme hissi, ekstremite ve omuz ağrısı görülebilir. Parkinson hastalarında hastaların yaklaşık yarısında ağrı şikayeti vardır.

3-Otonom Disfonksiyon:

PH'nın ileri evrelerinde spinal otonom nöronlarda dejenerasyona ya da dopaminerjik tedaviye bağlı olarak hemen hemen tüm hastalarda görülür. İdrar inkontinansı, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, cinsel işlev bozuklukları sık rastlanan belirtilerdir.

4-Uyku Bozuklukları:

Tremor, bradikinezi gibi Parkinson hastalığına ait semptomlar, ilaç tedavisine bağlı yan etkiler ve santral mekanizmalar sonucu ortaya çıkar.

5-İskelet Deformiteleri:

Striatal el ve/veya ayak, skolyoz veya kifotik deformite görülebilir.

2.5. PARKİNSON HASTALIĞINDA DİSTONİK BULGULAR

Distonik bulgular diğer semptomlara ek olarak PH'nda özürlülüğe neden olan semptomlardır. Klinik olarak, striatal DA reseptörlerinin denervasyonu kompansatuvar mekanizmaları aştığında ve DA`nin striatal düzeyleri fizyolojik sınırların altına düştüğünde, nigral hücre ölümü arttıkça 3-5 yıl içinde L-DOPA etkinliği azalmakta ve böylece özürlülük başlamaktadır.

L-DOPA kullanımı ile oluşan motor dalgalanmalar temelde üç şekilde ortaya çıkar:

a. 'Wearing-off' fenomeni: En erken ortaya çıkan ve en sık görülen motor dalgalanmalardır. Her L-DOPA dozunun ardından yarar görülen sürenin kısalmasıdır ve 'doz sonu kötüleşmesi' olarak da isimlendirilir. Nigrostriatal sistem dejeranasyonuyla ilişkilidir. L-DOPA alındıktan 2-4 saat

sonra ortaya çıkar. 'Wearing off' da motor bulgular dışında duyusal, psikiyatrik, otonom dalgalanmalarda görülebilir. Parestezi, ağrı, taşikardi, terleme, kabızlık, geğirme, nefes darlığı olabilir. Hastaların çoğunda doz sonu fenomeni en çok etkilenen vücut bölgesinden başlar. Mümkün olduğunca uzun etkili preparatlar ile başlanması sorunu kısmen önleyebilir.

b. 'On-off' fenomeni veya ani 'off' lar: 'On-off' fenomeni hastanın aniden ve herhangi bir zamanda PH belirtilerinin artmasıdır. Bu durumda hasta aniden kötüleşebilir veya yine aniden yeni bir L-DOPA dozu almaksızın iyileşebilir. Bu durumun reseptör sensitivitesinin aniden yüksek affiniteli halden düşük affiniteli hale geçmesiyle ilgisi olduğu düşünülmektedir. Farmakolojik çalışmalar 'off' halinin plazmada L-DOPA seviyelerinin düştüğü dönemlere denk geldiğini göstermektedir. Genellikle hastaların çoğu bu ani kötüleşmelerle beraber diskineziler de gösterirler ki, bu durum 'on-off' fenomeni tanımına daha çok uymaktadır. 'On' süresinde hasta mobilite, rijidite, bradikinezi açısından ilacın sağladığı semptomatik etkiden faydalanır, 'off' döneminde ise ilacın semptomatik etkisi kaybolur. Ani ve öngörülmez oldukları için tedavisi güçtür. 'On' süresini artıracak farmakolojik girişimlerin çoğu 'on' diskinezilerini de artırmaktadır. PH'nda en belirgin diskinetik bulgular 'on' fazındaki ilaca bağlı koredir.

c. Diskineziler: Distonik semptomlar tedavi görmemiş PH'da bulunmaz. Buna göre distonik semptomlar tiplerine ve ortaya çıkış biçimlerine göre açık ve kapalı dönem distonileri ve difazik diskineziler olarak ayrılır.

L-DOPA'nın tetiklediği diskinezilerden (LTD) tepe dozu diskinezilerinin patofizyolojik belirleyicisi STN'da nöronal aktivitenin azalması ve bunun talamokortikal uzanımlarda disinhibisyona neden olmasıdır. LTDlerin altında yatan anormal nöronal sinyaller büyük ihtimalle putamenden kaynaklanır ve indirekt döngüler ile GPi'ya, motor talamusa ve kortikal alanlara iletilir. Bu, pulsatil dopaminerjik stimülasyonun diskinezilerle ve striatal enkefalin-A seviyesindeki artış ile ilgili olmasıyla ve MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 - tetrahydropyridine) maymunlarında ve PH'larında proenkefalin gen ekspresyonu artışıyla ilişkili moleküler bulgularla desteklenmektedir. Enkefalinin indirekt döngüde GPe'ya uzanan putaminal orta boy dikensi

çıkıntılı nöronlarda D_2 reseptörleri ile birlikte ifade edildiği bilinmektedir. Bu nedenle, kronik L-DOPA tedavisinin putamen-GPe arasındaki uzanımlarda aktivite azalmasına ve böylece GPe disinhibisyonuna sebep olduğu düşünülmektedir. Bu, STN'un aşırı derecede inhibisyonuna ve Gpi üzerinde glutamaterjik eksitasyonun azalmasına neden olur. LTD'lerin patofizyolojisinde direkt ve indirekt döngülerin rolü tam olarak açıklanabilmiş değildir, ancak her durumda LTD'ler, diskinezilerin temel fizyolojik özelliği olan GPi'daki hipoaktivite ile olmaktadır.

'Off' distonilerinin bazal ganglionlarda primer distonilerle aynı fizyopatolojik mekanizma ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Mikroelektrot kayıtlamadan elde edilen verilere göre GPi'daki bazal nöronal deşarj hızı belirgin olarak azalmakta ve bu değişim distoninin şiddeti ile doğru orantılı görülmektedir. Kortiko-striato-talamik döngü göz önüne alındığında putamenden GPi ve GPe'ya uzanan direkt ve indirekt yollarda aktivite artışı STN ve GPi'da daha fazla baskılanmaya neden olur. Sonuçta direkt yolda daha belirgin olmak üzere her iki yoldaki nöronal aktivitede, pallidum ve motor talamusta topografik yapılanmadaki değişiklikler Gpi aktivitesinde azalmaya neden olarak distoni gelişmesine yol açar.

Açık dönem (On) diskinezileri:

Tepe dozu diskinezisi olarak da adlandırılır.Kore, atetoz ya da daha az sıklıkta distonik, ballistik, stereotipik olabilir. Koreik bulgular tipik olarak yüzü, boynu, gövdeyi ve proksimal üst ekstremiteyi tutar. L-DOPA dozunun artması ile kötüleşir ve kesilmesi ya da dopamin bloke edici ilaç verilmesini takiben kaybolabilirler ancak ikincisinde PH bulguları tekrar ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir.Açık dönem diskinezileri apomorfin ya da hızlı etkili dopaminerjik tedavi ile artar.

Difazik diskinezi:

Alt ekstremitenin ani olarak başlayabilen, tekrarlayıcı, ritmik ve yavaş distonik hareketleridir ve açık dönemin başlangıç veya bitişinin habercisidirler. 'D-I-D' fenomeni (diskinezi-iyileşme-diskinezi) şeklinde

isimlendirilmiştir. Çoğu vakada sadece distonik kasılmalar görülmekle beraber, bazı vakalarda koreik hareketler veya bazılarında her ikisinin karısımı görülebilir. Difazik diskineziler ballismusu andıran hareketler ile yer değiştirebilir. Distonik postürler hastaların bir bölümünde difazik diskinezilerin klinik belirtisi olabilir.

Kapalı dönem (Off) distonileri:

Vücudu sabit postürlere sokan antagonist kasların birlikte kasılmasıyla oluşur. Genellikle ayak ve başparmakta ekstansiyon ya da ayak parmaklarında fleksiyon gibi, bir ekstremitenin fokal distonisi şeklindedir, ancak jeneralize de olabilir. PH'nda distonik postürler kapalı dönemlerin tanı koydurucu özelliğidir ve L-DOPA alımını takiben etkin kan ilaç düzeyine ulaşılmasıyla açık dönem yanıtı başladığında kaybolurlar.

Myoklonus:

Aniden ortaya çıkar, varlığı demansı düşündürür. Beş hidroksi triptamin ile geçer.

2.6. HAREKET BOZUKLUKLARI CERRAHİSİNDE HEDEFLEME TEKNİKLERİ

Hareket bozukluğu cerrahisinin, akademik açıdan, stereotaksik ve fonksiyonel nöroşirurjinin en yüksek noktasını oluşturduğunu söylemek mümkündür. Kitle, tümör, kemik veya damar dokusuyla değil, direkt olarak nöronla ilişkili cerrahi müdahaleleri içermesi nedeniyle genel nöroşirurji içerisinde özel bir değeri vardır.Hareket bozukluğu cerrahisinde, endikasyon alanına giren öncelikli hastalık PH ve esansiyel tremordur.

a. Morfolojik Yöntemler

Ventrikülografiyle derin beyin yapılarının hedeflenmesi: Bu teknik 1980 öncesinde uzun yıllar stereotaktik uygulamaların temel yöntemini oluşturmuştur. Bilgisyarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) uyumlu stereotaktik yöntemlerin gelişimi ventrikülografik stereotaksiyi hemen hemen bitirme noktasına gelmiştir ve yerini BT ve MRG uyumlu stereotaktik yöntemlere bırakmıştır. Bununla birlikte deneyimli cerrahların ventrikülografiyle mükemmel hedefleme yaptıklarını unutmamak gerekir.

Bilgisyarlı tomografi(BT) / magnetik rezonans görüntüleme(MRG) üzerinde AC (anterior komissür) ve PC (posterior komissür) koordinatlarının saptanması ve MCP'ye (midkomissüral nokta) göre indirekt hesaplama: En yaygın olarak yapılan konvansiyonel uygulamadır. Önce her iki kommisürün kranialize başlığa göre koordinatları alınır; MCP AC ve PC'ün geometrik ortasıdır. Beyin atlasında hedef noktaların MCP'ya olan uzaklıklarının, MCP'nın başlığa göre olan koordinatına göre geometrik toplamı bu hedef yapıların koordinatlarını verir.

Bilgisayarlı beyin atlaslarının görüntü bazlı programlarda kullanımı: Bu programlar yüksek teknolojik görüntü işleme sistemleri üzerinde çalıştırılırlar. Mevcut beyin atlasları üç boyutlu olarak bilgisayarda yüklüdür. AC ve PC işaretlenince otomatik olarak istenilen nükleus grubunun olası yerini işaretler.

b. Nörofizyolojik yöntemler

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

Mikroelektrot kayıt yöntemi: Bu yöntem hedef dokunun mikroelektrotla (~ 10μm) elektrofizyolojik olarak kayıtlanması prensibine dayanır. Bu kayıtlarla hedef bölgelerin spesifik 'single unit' ve 'background' nöronal aktivitelerinin alınması ve hedefin fizyolojik olarak lokalizasyonunun yapılması mümkündür.

2.7. PARKİNSON HASTALIĞINDA KULLANILAN CERRAHİ YÖNTEMLER

2.7.1. TALAMOTOMİ

PH'da levodopa tedavisinden önce talamotomi, fonksiyonları engelleyici ve rahatsız edici tremorun kontrol edilmesinde en etkili metod olarak bildirilmekte idi. Talamotomi aslında ilk defa uygulandığı 1947 yılından bu

yana, görüntüleme yöntemleri, elektrofizyolojik ve cerrahi tekniklerin gelişmesiyle belirgin olarak düzeltilmiştir. Tremorun belirgin veya tamamen düzelme ihtimali eğer talamik lezyon 2mm büyüklüğünde yapılırsa daha yüksektir. Bilateral talamotomi hipofoni, dizartri ve disfajiye neden olabileceğinden, bilateral işlem gerektiren bu tip hastalarda derin beyin stimülasyonu yararlı bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Talamotominin derin beyin stimülasyonuna avantajı hastanın herhangi bir donanıma ihtiyacının olmamasıdır, bilateral tremoru olan vakalarda unilateral tremorun diğer taraf derin beyin stimülasyonu ile kombinasyonu en az yan etki ile optimal tremor kontrolünü sağlayabilir.

2.7.2. PALLİDOTOMİ

Anterior pallidotomi 1950'li ve 1960'lı yıllarda sık uygulanan bir işlem olsa da, özellikle tremorda tatmin edici olmayan değişken sonuçlar nedeniyle, ve posterior pallidotomide daha iyi sonuçların elde edilmesi ve derin beyin stimülasyon uygulamaları nedeniyle sonraki yıllarda daha az olarak yapılmıştır (61). Her ne kadar bradikinezide iyileşme olduğu belirtilse de bu gözlem net olarak tanımlanmamıştır (25). O zamanlarda çoğu cerrah hedef olarak GPi'un anterodorsal bölümünü kullanmışlardır. Rijidite, tremor ve bradikinezi iyileştirme sonuçları daha iyi olan Leksell farklı hedefi tercih etmiştir ve bu hedef GPi'nın posterior ve ventral bölümü olmuştur. 1990'lı yılların başında Laitinen Leksell'in bu yaklaşımını tekrar değerlendirdiğinde (38), pallidotomi tekrar hızlı bir şekilde Kuzey Amerika ve Avrupa'da uygulanır bir yöntem haline gelmiştir (13,45).

Pallidotominin hangi mekanizma ile L-DOPA'ya bağlı diskineziyi düzelttiği bilinmemektedir fakat Parkinsonizmli maymunların GPi'un tek hücre kayıtlarında, sadece diskinezi durumlarında ateşleme frekanslarında belirgin düşüş saptanmıştır. Diskinezi sırasında ortalama ateşleme frekansı 46 Hz'den 'off' döneminde 26 Hz'ye, 'on' döneminde ise 7.6 Hz'ye gerilemiştir. Hem GPi'un aşırı aktivasyonunda (PH) hem de düşük aktivasyonunda (diskinetik durumlar) talamokortikal döngüde anormal (gürültülü) aktivite ile

sonuçlandığı hipotezi ortaya atılmıştır. Pallidotomi bu gürültülü aktiviteyi ortadan kaldırarak çıkış deşarjlarını normale getirmektedir.

GPi'un posteroventral bölümüne lezyon yapılması talamotomiye göre daha avantajlıdır çünkü sadece tremoru değil aynı zamanda rijidite ve bradikineziyi de düzeltmektedir. Görüntüleme yöntemleri veya mikroelektrot kayıtlama teknikleri ile GPi lezyonu kesin olarak hedeflenirse elde edilecek faydalar daha belirgindir. Tek hücre mikroelektrot kayıtları GPi sınırlarının belirlemesine de yardımcı olmaktadır (2). GPi'un ventral sınırlarını belirlemek özellikle önemlidir çünkü komşu optik traktusa 2-3 mm yakınlıkta olabilir. Mikroelektro ile stimülasyonu sonucu vizüel semptomlar ortaya çıkararak optik traktın tanınmasında yardımcı olabilir.

Pallidotominin en kuvvetli etkisi L-DOPA'ya bağlı diskinezinin iyileşmesidir(10,16,29,30,37,39). Posteroventral pallidotomi (PVP) yapılan hastaların postoperatif takiplerinde 'off' ve 'on' dönemlerindeki ortalama motor UPDRS, rijidite, bradikinezi ve tremor skorlarında(35) belirgin iyileşme ve L-DOPA'ya bağlı diskinezide belirgin azalma görülmektedir. PVP postoperatif kısa ve uzun dönemde, özellikle L-DOPA'ya bağlı diskinezi, motor dalgalanmaların olduğu, tremor, rijidite ve bradikinezinin olduğu ilaca dirençli PH'ında güvenli ve etkili bir tedavi şeklidir (10,53).

Pallidotomi 'on' dönemi diskinezilerinde belirgin iyileşmeye neden olmaktadır. Hastaların hayat kalitesi belirgin olarak artmakta ve fayda en az bir yıl sürmekte, 5.5 yıla kadar devam edebilmektedir (6,11,16,46). Pallidotomi medikal tedavi ile karşılaştırıldığında pallidotominin altı ay sonunda total UPDRS değerini %32 oranında düşürdüğü, ilaç dozlarının ise %5 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (70).

Her ne kadar deneyimli klinisyenler tarafından uygulansa da pallidotomi çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir. Rapor edilen komplikasyonlar, geçici konfüzyon, hemiparezi, konuşmanın bozulması, bulber fonksiyonların kötüleşmesi, pnömoni, homonim hemianopsi gibi görme alanı problemleri ve fasial parezidir (20,28,38,44,47,55,57,58,62,63,62,71). Eş zamanlı bilateral pallidotomi, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, abuli, psödobulber

paralizi, gözkapağı açma apraksisi ve görme alanı defektleri, anartri ve demans gibi daha sık ve daha ciddi komplikasyonlarla ilişkili olabilir (20).

Subtalamik nükleusun yüksek frekanslı stimülasyonu orta derecede ilerlemiş PH'da kabul edilebilir bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Her ne kadar STN lezyonlarından sonra, hemikore/hemiballismus iyi bilinen bir komplikasyon olsa da, PH'larında STN'e lezyon veya stimülasyon yapıldığında bu tip hiperkinetik durumlar çok nadir olarak gözlenmektedir (5, 21).

PH'nda STN lezyonları GPi'un eksitasyonunu azaltmakta ve aynı anda GPe'nın hipoaktivitesini de azaltmaktadır, GPi hipoaktivitesini kompanze ederek bazal ganglionların outputunu stabilize etmekte ve böylece hemikore/hemiballismus riskini azaltmaktadır. Forel'in H2 alanı ve zona inserta ile kombine edilen tek taraflı dorsal subtalamotomiden sonra, karşı taraf tremor, rijidite ve bradikinezide belirgin yavaşlama olmaktadır. Hastaların uzun dönem (>3 yıl) takiplerinde bilateral STN lezyonu, cevap değişkenlik göstermekle birlikte, L-DOPA'ya bağlı diskineziyi %50 oranında ve L-DOPA dozunu %47 oranında azaltmaktadır (3).

2.7.3.DERİN BEYİN STİMÜLASYONU

PH'nda son dönemde en sık olarak yapılan ameliyat STN NS'dur.

Elektrik stimülasyonu ile yapılan DBS'in etki mekanizması bilinmemektedir, fakat belirtilen açıklamalar yapılmaktadır:

(1) İletim hattının kesilmesi (Periferden gelen geri besleme halkasının kesilmesi)

(2) Depolarizasyon bloğu

(3) Tremor tetikleyici sisteminin desenkronize edilerek fonksiyonel ablasyonu

(4) GPi'yı inhibe eden geniş aksonların spesifik aktivasyonu

(5) Stimülasyona bağlı GABA salınımı (14,18).

PH'nda L-DOPA'ya bağlı diskinezinin majör belirliyicileri dopaminerjik stimülasyonu desteklemek ve striatal desensitizasyonudur(60). MPTP ile indüklenmiş parkinsonizmli maymunlarda STN NS'nun etkilerinin araştırıldığı

bir çalışmada, STN efferent liflerinin aktivasyonu pallidal nöronların ateşleme paternlerinde değişikliklere neden olmakta ve kronik STN NS'nun faydalı etkileri bu mekanizma altında yatmaktadır (24). Şu anda popüler olan NS'nun hedefteki çekirdeği baskıladığı bilgisinin aksine, NS'nun aslında serebellotalamokortikal yolağı aktive ettiği gösterilmiştir (50). Yeni çalışmalar göstermiştir ki, patolojik şebeke aktivitesinin, stimülasyonun uyardığı, zaman ayarlı geçişi, DBS'nun en olası etki mekanizmasıdır (48). Stimülasyonun frekansı belirgin olarak sonucu etkileyebilir. Örneğin, düşük frekanslı (0.1-30 Hz) STN stimülasyonunun glutamaterjik ve GABAerjik sinaptik sonlanmaları depolarize ettiği gösterilmiştir ve eksitatör ve inhibitör postsinaptik potansiyellerde artışa sebep olmuştur. Hayvan çalışmaları, STN NS'nun (1 saat/130 Hz), aynı taraf denerve striatumda ekstraselüler dopamini artırdığı gösterilmiştir (49).

GPi ve STN NS uygulamaları sadece PH'na bağlı tremoru değil, aynı zamanda PH'na bağlı diğer semptomları da iyileştirmekte ve 'on' dönemini de uzatmaktadır. (3,12,40,42,51,54,56). Yaşlı hastalar (>70 yaş), diskineziler ve motor dalgalanmalarda genç hastalar kadar fayda görmektedirler fakat 'off' döneminde, eğer özellikle cerrahi öncesi yürüme problemleri varsa yaşlı hastalar, günlük yaşam aktivitesi ve aksiyel semptomlar yönünden daha fazla problem yaşamaktadır (61). Stimülasyon elektrotunun lokalizasyonuna bağlı olarak, pallidal stimülasyonun, L-DOPA'ya bağlı diskinezi ile karşılaştırıldığında, parkinsonizm bulguları üzerinde değişken etkileri vardır. Dorsal GPi stimülasyonu parkinsonizm bulgularını iyileştirmekte fakat posteroventral GPi stimülasyonu ise levodopaya bağlı diskineziyi düzeltmekte ve yürüme ve akineziyi kötüleştirmektedir(7). GPi'nın en ventral bölümünün stimülasyonu, rijiditeyi iyileştirmekte ve L-DOPA'ya bağlı diskineziyi düzeltmekte, belirgin bradikinezi oluşturmakta, halbuki en dorsal kısmın stimülasyonu ise bradikineziyi iyileştirip diskineziye sebep olmaktadır (33).

Herzog ve ark. STN NS'nun L-DOPA'ya bağlı motor komplikasyonlar ve diskineziyi aynı zamanda 'off' distonilerini de azalttığı sonucuna varmışlardır

(26). İki taraflı STN NS, L-DOPA dozunun azaltılmasının yanında, aynı zamanda apomorfin gibi diğer tedavilere ihtiyacı da azaltmaktadır (69).

Bilateral STN NS uygulaması, L-DOPA'ya bağlı motor dalgalanmaları ve diskinezileri ve günlük L-DOPA dozunu %61-78 oranında azaltır. (17, 27). Bir çalışmada, azaltılmış L-DOPA ve STN stimülasyonunun, difazik ve pik doz diskinezilerini %52, 'off' dönemi distonilerini %90 ve 'off' dönemindeki ağrıyı %66 oranında azalttığı gösterilmiştir (34).

Diskinezideki iyileşme için sıklıkla L-DOPA dozunun azaltılması gerektiğinden, tek taraflı STN NS sıklıkla mantıksızdır çünkü stimüle edilmeyen tarafın karşısındaki vücut bölgesi sıklıkla kötüleşecektir. Ek olarak tek işlemde bilateral stimülatör takılması hastaya iki evrede takmaktan daha az rahatsız edicidir, nörofizyolojik haritalama anatomik simetri ile kolaylaştırabilir ve tek anestezi ile her iki stimülatör takılabilir. Diğer yandan yüksek amplitüdlü tremor gibi asimetrik parkinson semptomları olan hastalarda tek taraflı uygulama uygun olabilir (36, 43, 67). İki taraflı STN NS muhtemelen toplam L-DOPA dozunu düşürerek, motor fonksiyonları belirgin olarak iyileştirir ve L-DOPA'ya bağlı diskineziyi de azaltır.

L-DOPA'ya cevap veren genç Parkinson hastaları iki taraflı STN NS için en iyi adaylardır. Daha önce pallidotomi yapılan hastalarda, iki taraflı STN NS faydalı olabilir (32,68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Genel Özellikleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Stereotaksik ve Fonksiyonel Nöroşirurji Ünitesi'nde 2000-2008 yılları arasında PH nedeniyle subtalamik nükleusa bilateral nörostimülatör takılan 20 hasta ve unilateral pallidotomi yapılan 20 hasta seçilerek karşılaştırma amacıyla yapılan çalışmaya dahil edilmiştir. Pallidotomi yapılan hastaların 12 tanesi erkek, 8 tanesi bayan, yaş ortalaması 54 (43-67) ve ortalama tanı süresi 11 yıl (5-19) idi ve 10 hastaya sol, 10 hastaya da sağ pallidotomi yapılmış idi. (Tablo 2)

Tablo 2: Hastaların genel özellikleri – Pallidotomi

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Süre (yıl)	Uygulanan cerrahi girişim
1	45	K	7	Sol pallidotomi
2	48	E	19	Sağ pallidotomi
3	50	E	5	Sol pallidotomi
4	52	K	14	Sol pallidotomi
5	60	E	12	Sağ pallidotomi
6	60	E	10	Sol pallidotomi
7	54	E	9	Sol pallidotomi
8	54	E	8	Sol pallidotomi
9	43	E	5	Sol pallidotomi
10	45	K	11	Sağ pallidotomi
11	54	K	11	Sağ pallidotomi
12	52	E	5	Sağ pallidotomi
13	55	K	19	Sol pallidotomi
14	48	E	9	Sağ pallidotomi
15	60	E	15	Sağ pallidotomi
16	57	E	12	Sağ pallidotomi
17	67	K	13	Sol pallidotomi
18	67	K	18	Sağ pallidotomi
19	65	E	7	Sağ pallidotomi
20	45	K	2	Sol pallidotomi

Subtalamik nukleusa nörostimülatör (STN NS) yerleştirilen hastaların 11 tanesi erkek 9 tanesi bayan, yaş ortalaması 52,3 (30-71) ve ortalama tanı süresi 10 yıl idi.STN NS yerleştirilen hastalardan 4 tanesine daha önce pallidotomi yapılmış idi. (Tablo 3) Hastaların ortalama takip süresi 62 ay idi. Tüm hastalar başvurduklarında medikal tedavi almakta idiler.

Tablo 3: Hastaların genel özellikleri – STN NS

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Süre (yıl)	Önceki girişim	Uygulanan cerrahi girişim
1	50	K	15	-	Bilateral STN NS
2	68	K	10		Bilateral STN NS
3	55	E	26	Pallidotomi	Bilateral STN NS
4	64	K	7		Bilateral STN NS
6	61	E	10		Bilateral STN NS
6	44	E	5		Bilateral STN NS
7	57	K	10		Bilateral STN NS
8	53	E	14	Pallidotomi	Bilateral STN NS
9	59	K	10		Bilateral STN NS
10	49	E	12	Pallidotomi	Bilateral STN NS
11	30	E	2		Bilateral STN NS
12	71	K	14		Bilateral STN NS
13	51	E	7		Bilateral STN NS
14	57	E	7		Bilateral STN NS
15	50	K	16	Pallidotomi	Bilateral STN NS
16	50	E	9		Bilateral STN NS
17	34	K	9		Bilateral STN NS
18	36	E	7		Bilateral STN NS
19	64	K	4		Bilateral STN NS
20	47	E	10		Bilateral STN NS

Çalışmamızda on-diskinezisi ön planda olan hastalarda pallidotomi, bradikinezi ve on-off dalgalanmaların ağırlıklı olduğu hasta grubunda ise bilateral STN nörostimulasyonu tercih edilmiştir.

3.2. Preoperatif Dönem ve Hasta Seçimi

Hasta seçimi Nöroloji-Nöroşirürji ortak konseyi kararı ile yapılmaktadır. Buna göre ‘on’ dönemi diskinezileri olan ve ‘off’ dönemi daha az şiddetli ve kısa hastalar Pallidotomi için, ‘on’ dönemi diskinezileri olan ve ‘off’ dönemi

distonileri daha şiddetli ve uzun hastalar ise STN NS için uygun adaylar olarak seçilmektedir.

Hastaların girişim öncesi rutin klinik değerlendirmeleri yapılmakta, MRG ve/veya BBT incelenmesi yapılarak, alınan görüntüler optik diske kaydedilip veriler bilgisayar programlarına kaydedilmekte ve elektrot yerleri ve olası hemorajik komplikasyonları değerlendirilmektedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), bradikinezi ve rijidite UPDRS, tremor ve postür UPDRS, diskinezi Anormal İstemsiz Hareket Skalası (AIMS) değerlendirmesi hesaplanmaktadır. Hastaların tümünün video çekimleri yapılmaktadır.

3.3. Cerrahi Teknik

Pallidotomi yaptığımız hastalarda cerrahi öncesi koordinat hesaplama yöntemleri olarak BT üzerinde AC ve PC koordinatlarının saptanması ve MCP'ye göre indirekt hesaplama, STN NS yaptığımız hastalarda BT/MRG üzerinde AC ve PC koordinatlarının saptanması ve MCP'ye göre indirekt hesaplama, bilgisayarlı beyin atlaslarının görüntü bazlı programlarda kullanımı ve 'image fusion' teknikleri kullanıldı.

1-BT/MRG üzerinde AC ve PC koordinatlarının saptanması ve MCP'ye göre indirekt hesaplama:

AC ve PC hem MRG'de hem de BT'de görülebilmektedir. MCP, AC ve PC'nin geometrik ortasıdır. Biz pallidotomi yaptığımız hastalarda BT üzerinde stereotaktik indirekt hesaplamayı tercih ediyoruz. Önce her iki kommisürün kranialize başlığa göre koordinatları alınır; beyin atlasında hedef noktaların MCP'ya olan uzaklıklarının, MCP'nın başlığa göre olan koordinatına göre geometrik (kartezyen) toplamı ile bu hedef yapıların koordinatları hesaplanır.

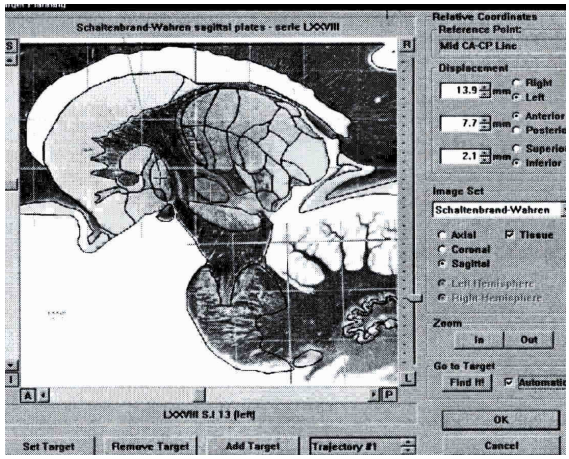
Başlıca dezavantajları, başlık sisteminin rijit ve dik bir şekilde tespit edilme zorunluluğu ve BT odasında uzun süre harcanması gibi sayılabilir. Kesitlerde hedef alanlarla birlikte başlığa geçici olarak tespit edilmiş olan

‘marker’ler görüntülenir. Başlığın sıfır noktası saptanarak hedef noktasının buna uzaklığı BT “cursor”uyla saptanır.

Pallidotomi ve STN NS yapılacak hastaların koordinat hesaplamalarında AC-PC uzunluğu 21.2-27.6 mm (ortalama 26 mm) kabul edilerek GPİ için midkommissural noktanın 2 mm anterior, 20 mm lateral ve 4 mm inferioru, STN için ise midkommissural noktanın 1 mm posterior, 11 mm lateral ve 4 mm inferioru hedeflendi.

2-Bilgisayarlı beyin atlaslarının görüntü bazlı programlarda kullanımı: AC ve PC işaretlenince otomatik olarak istenilen nükleus grubunun olası yerini işaretler. (Şekil 3) Bilgisayarlı beyin atlaslarının görüntü bazlı programlarda kullanımı kolaylık sağlayan bir sistem gibi gözükmekle birlikte henüz olgunlaşmamıştır ve hatalara açıktır**.**

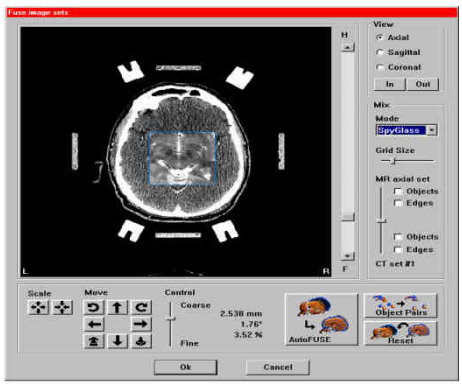
@ Target, Brain Lab, München.



Şekil 3 ,4

3-Image fusion, Direk Hedefleme:

STN NS yaptığımız hastalarda CT/MRI ‘Image fusion’ teknolojisini kullanarak hesaplama yapmakta ve bu sayede önceden çekilmiş BT ve MRG görüntüleri stereotaktik kesinlik çerçevesinde birleştirmek ve komplike görüntüler üzerinden cerrahi planlama yapmak mümkün olabilmektedir. (Şekil 4)



Bu teknikle MRG çekimlerinin sterotaktik koşullarda yapılmasına gerek yoktur. Hastanın kranial BT-stereotaktik görüntüleri ameliyat günü elde edilir ve önceki MRI’larla görüntü füzyonu yapılır. BT/MRG füzyonu stereotaktik kesinlikte 1 piksele yakın doğruluk oranına sahiptir. Böylelikle stereotaktik

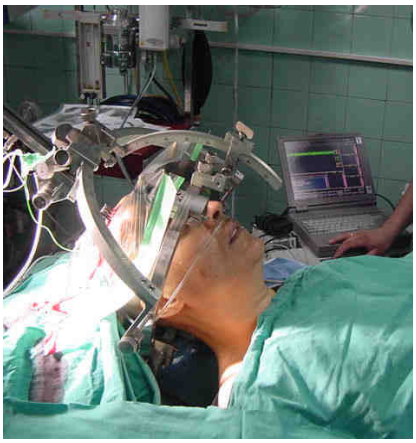
çekimler daha kolay hale gelmiş, magnetik alan etkisine bağlı koordinat sapmalarının önüne geçilebilmiştir.

STN T2 ağırlıklı imajlarda görülebilmesi nedeniyle direkt olarak stereotaktik koordinat almak mümkün olabilmektedir.

İşlem öncesi hastaya lokal anestezi ve sedasyon yardımı ile stereotaktik başlık kafaya sabitlenmektedir. Daha sonra stereotaktik bilgisayarlı tomografi çekimi yapıldıktan sonra hasta tekrar ameliyat odasına alınarak hedefin koordinatları hesaplanır.

Pallidotomi yapılacak hastalara lezyonun karşı tarafındaki frontal alanda sınırlı bir bölgede saçlı deri traş edilir. Lokal anestezi altında lineer bir insizyon yapıldıktan sonra koronal sütürün anteriorunda parasagittal alanda bir adet burr-hole açılır. Stereotaktik sistem yardımıyla ve kanül aracılığı ile elektrotlar hesaplanan hedefe yönlendirilir.

Stimülatör yerleştirilecek hastalara ise 1. gün lokal anestezi ile bilateral olarak elektrotlar ve kafa derisinin altında göğüs derisine cilt altı tünelle uzatılan uzatma kablosu, ertesi gün ise genel anestezi altında göğsün üst bölümüne deri altına, köprücük kemiğinin altına pulse jeneratör yerleştirilir ve cilt altından geçirilen uzatma kablosu ile elektrotlarla birleştirilir.

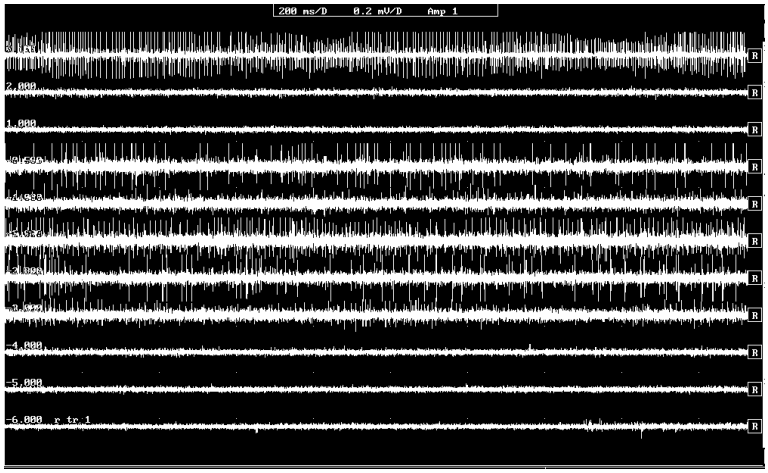


Operasyon esnasında hedef bölge ve/veya çevre yapılar lezyon elektroduna yakın ölçülerdeki makro-elektrotlarla farklı frekans ve voltajda elektrik akımıyla test için hastaya stimülasyon uygulanır. Uyanık hastada, bu stimulasyona alınan cevaplara göre fonksiyonel oryantasyon kurularak operasyon yönlendirilir. (Şekil 5)

Şekil 5

STN NS yapılan hastaların bir bölümünde hedef dokunun mikroelektrotla (~10µm) elektrofizyolojik olarak kayıtlanması prensibine

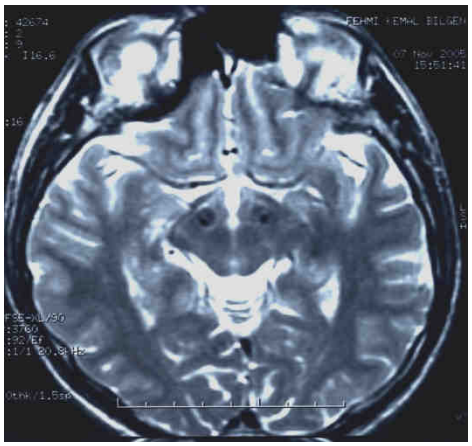
dayanan ise mikroelektrot kayıt yöntemi uyguladık (Şekil 6). Bu kayıtlarla hedef bölgelerin spesifik ‘single unit’ ve ‘background’ nöronal aktivitelerinin alınması ve hedefin fizyolojik olarak lokalizasyonunun yapılması mümkün olmuştur.



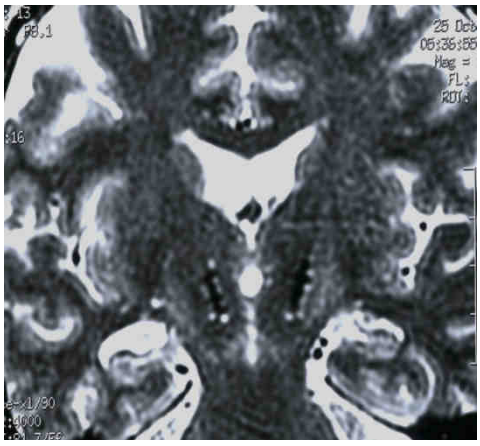
Şekil 6

STN NS yapılan hastalarda elektrot implantasyonu yapıldıktan sonra aynı gün erken operatif test amaçlı MRI çekilmektedir. Bu MRI’larda elektrotların STN ile ilişkileri kontrol edilmektedir (Şekil 7, 8).

Şekil 7



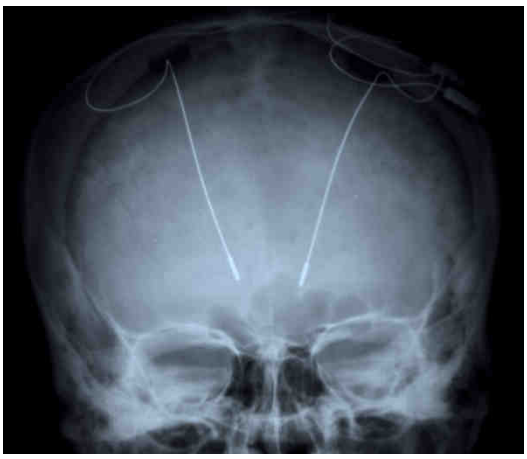
Şekil 8

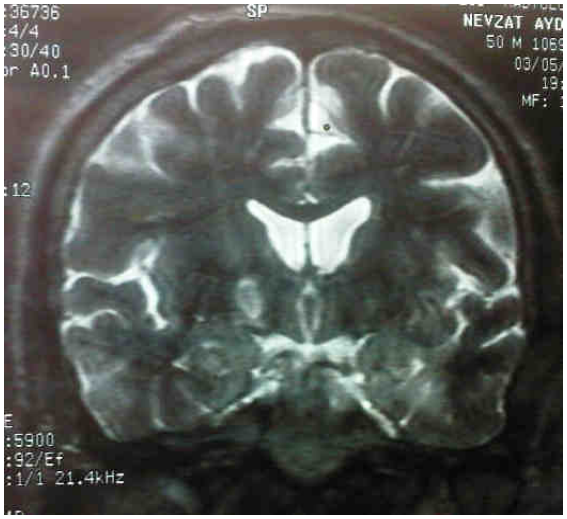


3.4. Postoperatif Dönem

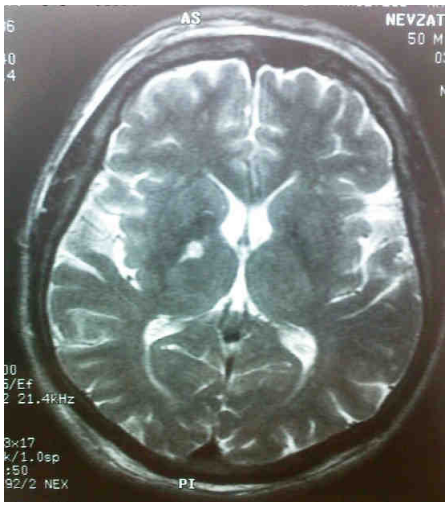
Hastaların girişim sonrası rutin klinik değerlendirmeleri yapılmakta, postoperatif iki yönlü direkt kafa grafisi çekilmekte (Şekil 9), takiben Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) skorları, bradikinezi ve rijidite UPDRS skorları, tremor ve postür UPDRS skorları, diskinezi Anormal İstemsiz Hareket Skalası (AIMS) değerlendirmesi, diskinezi ağırlık skoru (DSS) hesaplanmaktadır.

Şekil 9





Şekil 10



Şekil 11

3.5. İstatistik Yöntem

UPDRS, AIMS, DSS, distoni skorları numerik olarak saptandı. Yüzde olarak tanımlanmış ilaç-doz oran değişiklikleri, düzelme oranları için student-t testi, Wilcoxon testi, Mann Whitney U testi ve Chi-Square testleri kullanıldı. P değeri 0.05'den küçük değerler anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

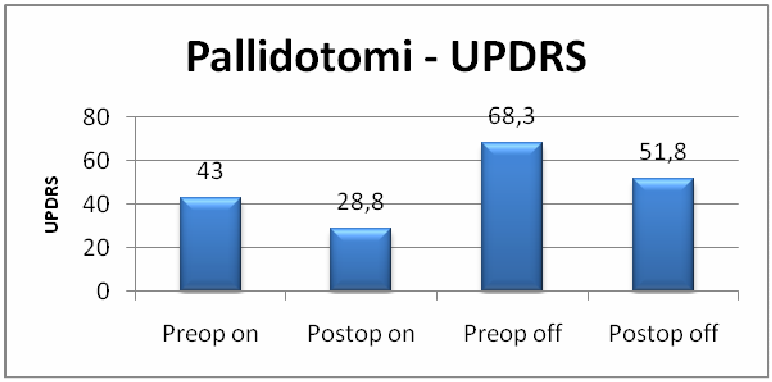
Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Pallidotomi Sonuçları

Pallidotomi yapılan hastalarda; 'on' dönemi UPDRS değerleri preoperatif dönemde 43, postoperatif dönemde 28.8 ve 'off' dönemi değerleri preoperatif dönemde 68.3 , postoperatif dönemde 51.8 idi (Tablo 4).

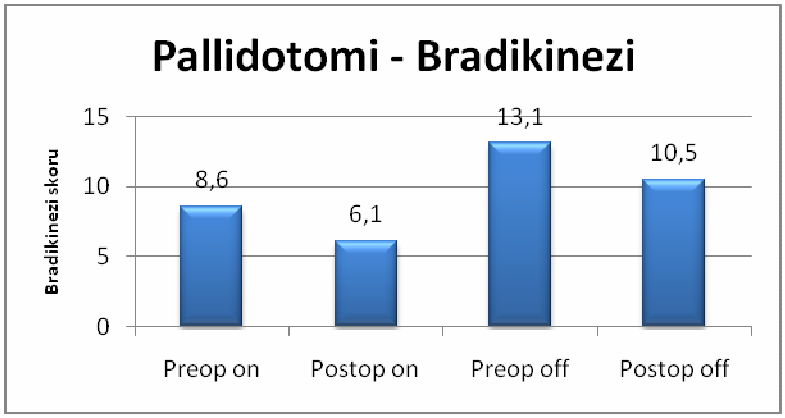
Pallidotomi yapılan hastalarda yaptığımız UPDRS motor skorlamada özellikle 'off' dönemi kontrlateral UPDRS III sonuçlarında belirgin düşüş saptadık. Bu düşüş özellikle sol pallidotomi uygulanan hastalarda daha belirgin idi.

Tablo 4: UPDRS – Pallidotomi



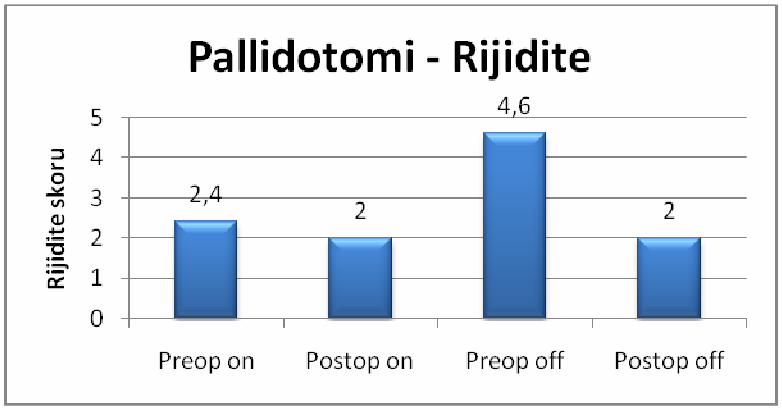
Pallidotomi sonrasında hastaların UPDRS değerlerinde 'on' döneminde %33 ve 'off' döneminde %24.1 azalma saptandı. (p=0.04, 0.045)

Tablo 5: Bradikinezi UPDRS – Pallidotomi



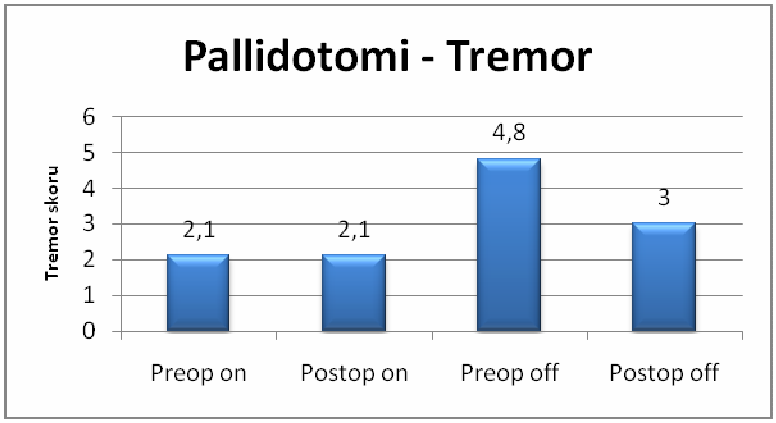
'On' dönemi bradikinezi skorları preoperatif dönemde 8.6 , postoperatif dönemde 6.1 ve 'off' dönemi skorları preoperatif dönemde 13.1 , postoperatif dönemde 10.5 idi (Tablo 5). Pallidotomi sonrasında hastaların bradikinezi skorlarında 'on' döneminde %29.6 ve 'off' döneminde %19.8 azalma saptandı. (*p*=0.08, 0.05)

Tablo 6: Rijidite UPDRS – Pallidotomi



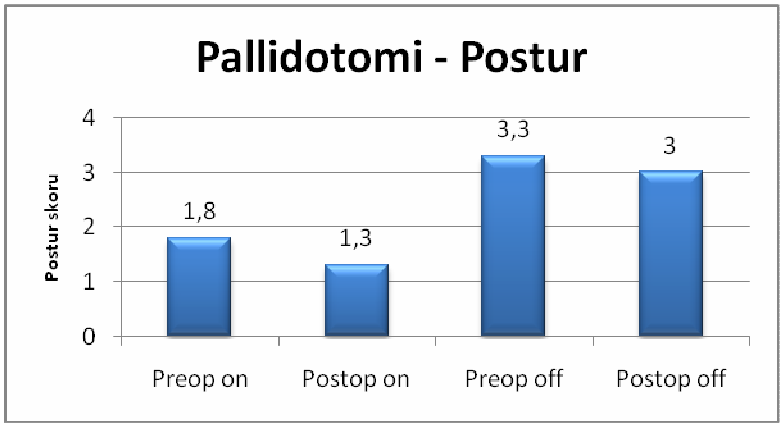
'On' dönemi rijidite skorları preoperatif dönemde 2.4, postoperatif dönemde 2 ve 'off' dönemi skorları preoperatif dönemde 4.6, postoperatif dönemde 2 idi (Tablo 6). Pallidotomi sonrasında hastaların rijidite skorlarında 'on' döneminde %15.8 ve 'off' döneminde %56.7 azalma saptandı. (*p*=0.2, 0.04)

Tablo 7: Tremor UPDRS – Pallidotomi



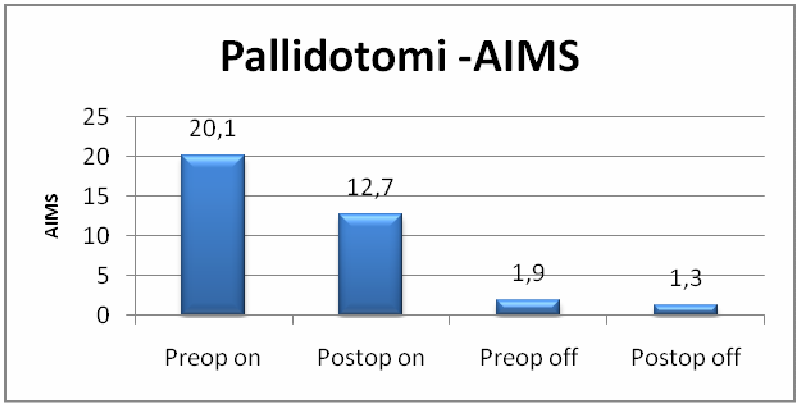
'On' dönemi tremor skorları preoperatif dönemde 2.1, postoperatif dönemde 2,1 ve 'off' dönemi skorları preoperatif dönemde 4.8, postoperatif dönemde 3 idi (Tablo 7). Pallidotomi sonrasında hastaların tremor skorlarında 'on' döneminde değişme saptanmadı ve 'off' döneminde %36.8 azalma saptandı. (*p*=0.8, 0.2)

Tablo 8: Postur UPDRS – Pallidotomi



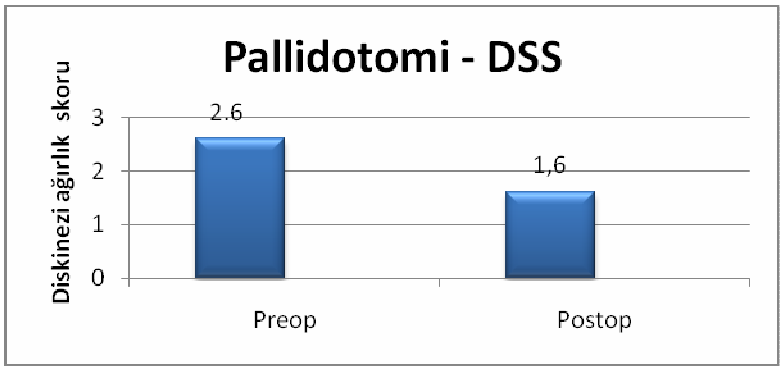
'On' dönemi postur skorları preoperatif dönemde 1.8, postoperatif dönemde 1.3 ve 'off' dönemi skorları preoperatif dönemde 3.3, postoperatif dönemde 3 idi (Tablo 8). Pallidotomi sonrasında hastaların postur skorlarında 'on' döneminde %29.6 ve 'off' döneminde %10 azalma saptandı. (*p*=0.3, 0.5)

Tablo 9: Diskinezi Anormal İstemsiz Hareket Skalası (AIMS) - Pallidotomi



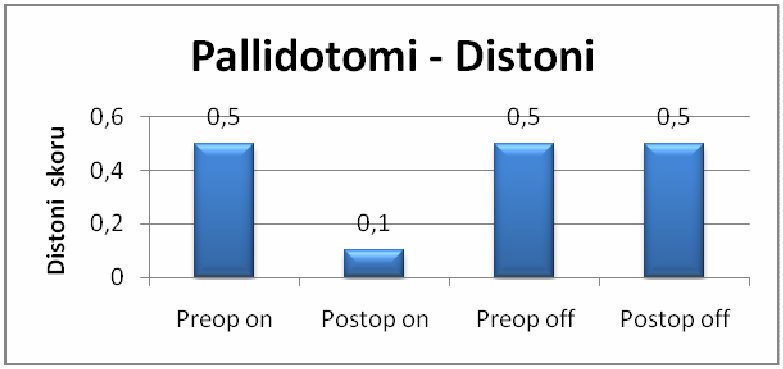
'On' dönemi AIMS skorları preoperatif dönemde 20.1, postoperatif dönemde 12.7 ve 'off' dönemi skorları preoperatif dönemde 1.9, postoperatif dönemde 1.3 idi (Tablo 9). Pallidotomi sonrasında hastaların AIMS skorlarında 'on' döneminde %36.9 ve 'off' döneminde %33.6 azalma saptandı. (*p*=0.01, 0.157)

Tablo 10: Diskinezi Ağırlık Skoru (DSS) – Pallidotomi



Pallidotomi yapılan hastalarda diskinezi ağırlık skoru (DSS) 2.6'dan 1.6'ya düşmüştür. (*p*=0.04) (Tablo 10)

Tablo 11: Distoni skoru – Pallidotomi



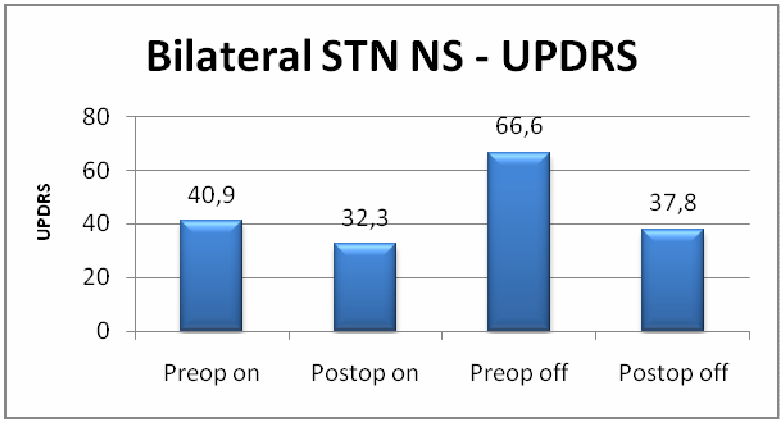
'On' dönemi distoni skorları preoperatif dönemde 0.5, postoperatif dönemde 0.1 ve 'off' dönemi skorları preoperatif dönemde 0.5, postoperatif dönemde 0.5 idi (Tablo 11). Pallidotomi sonrasında hastaların distoni skorları 'on' döneminde %80 azaldı ve 'off' döneminde değişiklik saptanmadı. (*p*=0.25, 0.25)

STN Nörostimülasyon Sonuçları

STN nörostimülasyon yapılan hastalarda 'on' dönemi UPDRS değerleri preoperatif dönemde 40.9, postoperatif dönemde 32.3 ve 'off' dönemi değerleri preoperatif dönemde 66.6, postoperatif dönemde 37.8 idi (Tablo 12).

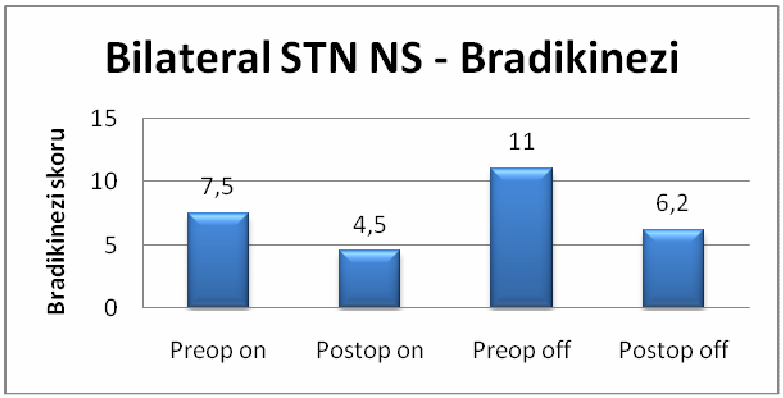
STN nörostimülasyon yapılan hastalarda yaptığımız UPDRS motor skorlamada özellikle 'off' dönemi UPDRS III sonuçlarında bilateral olarak belirgin düşüş saptadık.

Tablo 12: UPDRS – STN NS



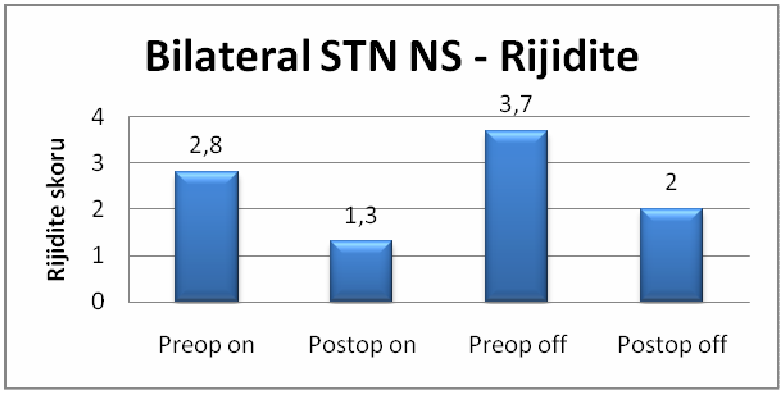
STN nörostimülasyon sonrasında hastaların UPDRS değerlerinde 'on' döneminde %21 ve 'off' döneminde %43 azalma saptandı. (*p*=0.01, 0.008)

Tablo 13: Bradikinezi UPDRS – STN NS



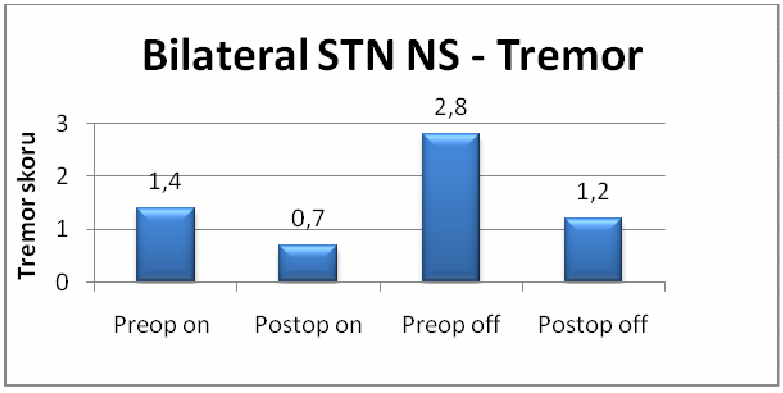
'On' dönemi bradikinezi skorları preoperatif dönemde 7.5, postoperatif dönemde 4.5 ve 'off' dönemi değerleri preoperatif dönemde 11, postoperatif dönemde 6.2 idi (Tablo 13). STN nörostimülasyon sonrasında hastaların bradikinezi skorlarında 'on' döneminde %39.2 ve 'off' döneminde %43.5 azalma saptandı.(*p*=0.003, 0.0002)

Tablo 14: Rijidite UPDRS – STN NS



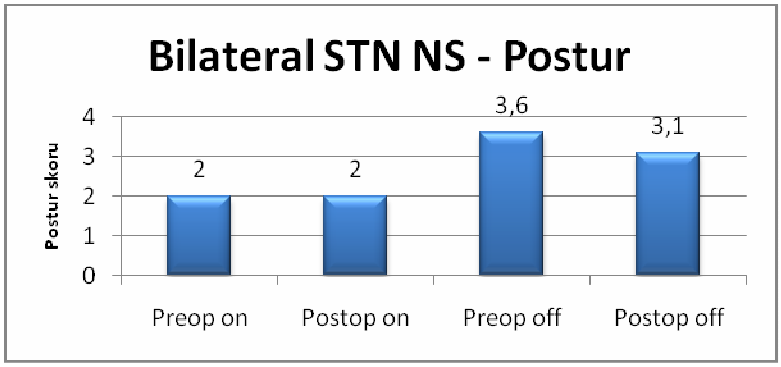
'On' dönemi rijidite skorları preoperatif dönemde 2.8, postoperatif dönemde 1.3 ve 'off' dönemi değerleri preoperatif dönemde 3.7, postoperatif dönemde 2 idi (Tablo 14). STN nörostimülasyon sonrasında hastaların rijidite skorlarında 'on' döneminde %52.4 ve 'off' döneminde %45.2 azalma saptandı. (*p*=0.01, 0.006)

Tablo 15: Tremor UPDRS – STN NS



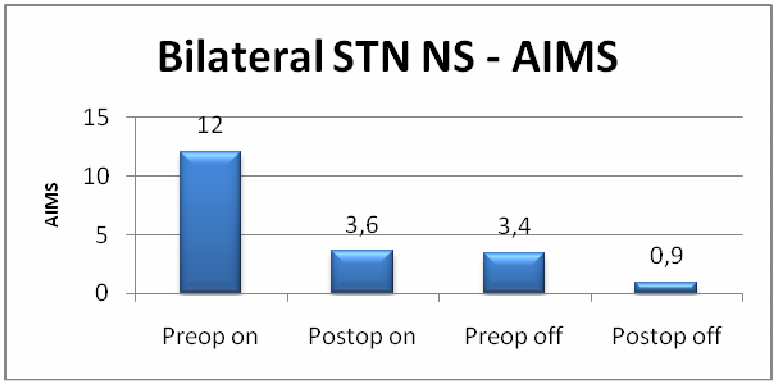
'On' dönemi tremor skorları preoperatif dönemde 1.4, postoperatif dönemde 0.7 ve 'off' dönemi değerleri preoperatif dönemde 2.8, postoperatif dönemde 1.2 idi (Tablo 15). STN nörostimülasyon sonrasında hastaların tremor skorlarında 'on' döneminde %%48.4 ve 'off' döneminde %56 azalma saptandı. (*p*=0.009, 0.005)

Tablo 16: Postur UPDRS – STN NS



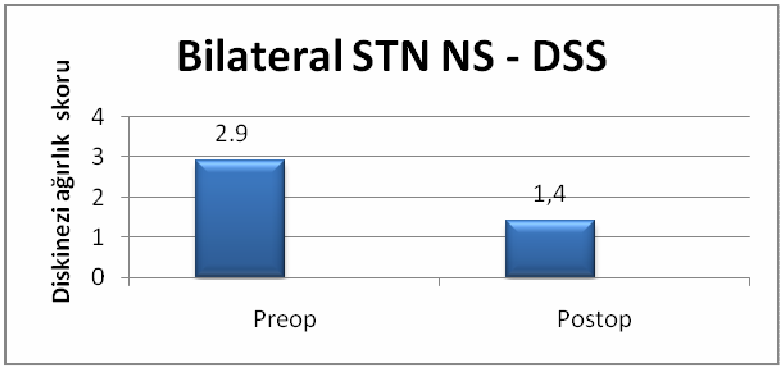
'On' dönemi postur skorları preoperatif dönemde 2, postoperatif dönemde 2 ve 'off' dönemi değerleri preoperatif dönemde 3.6, postoperatif dönemde 3.1 idi (Tablo 16). STN nörostimülasyon sonrasında hastaların postür skorlarında 'on' döneminde değişme saptanmadı ve 'off' döneminde %15 azalma saptandı. (*p*=0.007, 0.003)

Tablo 17: Diskinezi Anormal İstemsiz Hareket Skalası (AIMS) - STN NS



'On' dönemi AIMS skorları preoperatif dönemde 12, postoperatif dönemde 3.6 ve 'off' dönemi değerleri preoperatif dönemde 3.4, postoperatif dönemde 0.9 idi (Tablo 17). STN nörostimülasyon sonrasında hastaların AIMS skorlarında 'on' döneminde %69.9 ve 'off' döneminde %72.4 azalma saptandı. (*p*=0.001, 0.28)

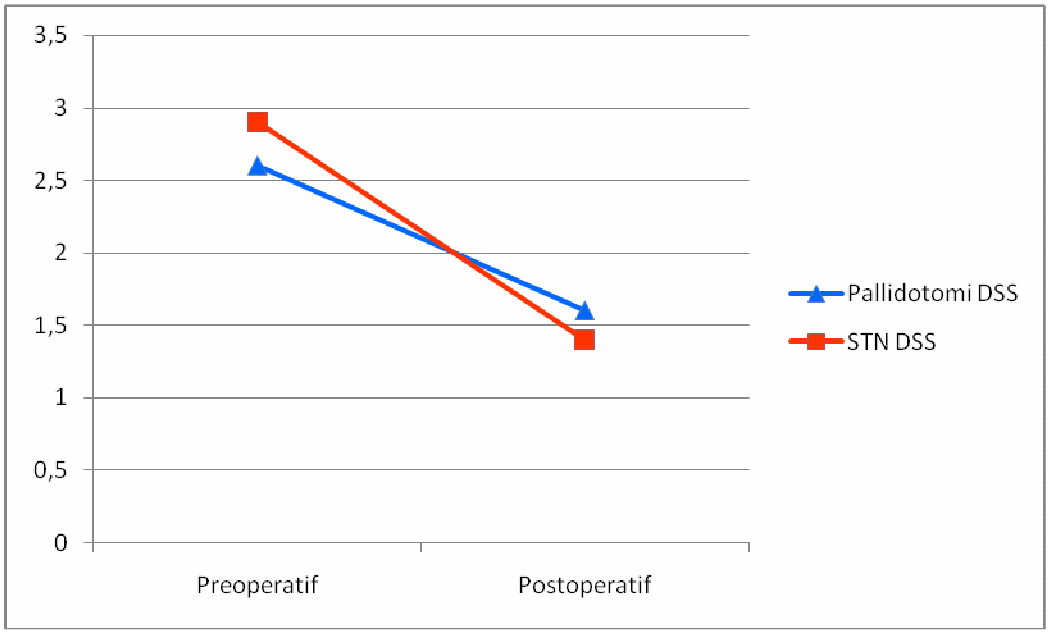
Tablo 18: Diskinezi ağırlık skoru (DSS) – Bilateral STN NS



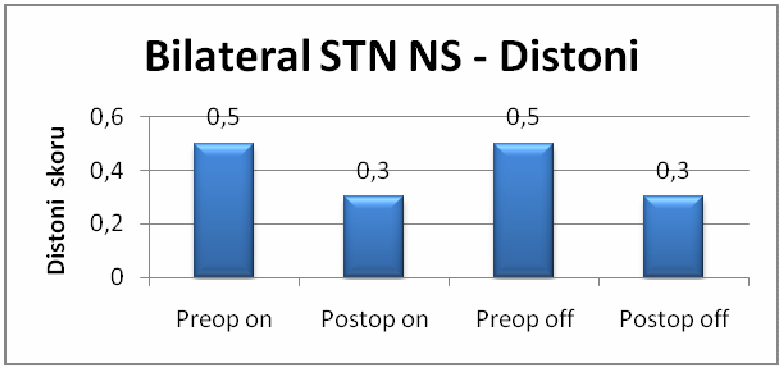
Bilateral STN NS yapılan hastalarda diskinezi ağırlık skoru (DSS) 2.9'dan 1.4'e düşmüştür. (*p*=0.18) (Tablo 18)

Her iki gruptada postoperatif dönemde diskinezi ağırlık skorlarında belirgin azalma saptanmıştır(Tablo 19). Bu azalma Pallidotomi sonrasında %40.3 ve Bilateral STN NS sonrasında %51.1'dir (*p*=0.04, 0.18).

Tablo 19: DSS – Bilateral STN NS ve Pallidotomi



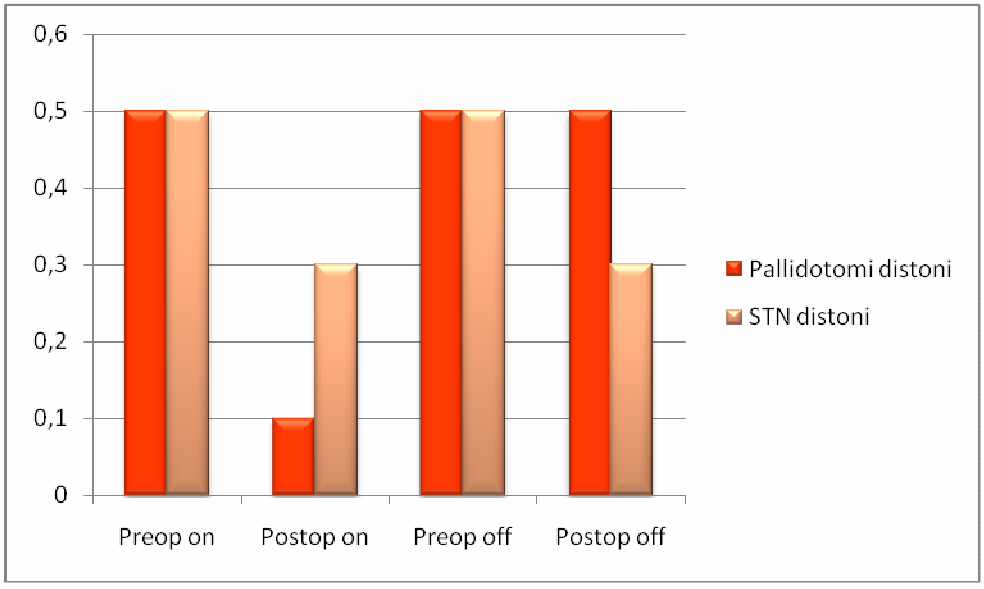
Tablo 20: Distoni skoru – Bilateral STN NS



'On' dönemi distoni skorları preoperatif dönemde 0.5, postoperatif dönemde 0.3 ve 'off' dönemi skorları preoperatif dönemde 0.5, postoperatif dönemde 0.3 idi (Tablo 20). STN NS sonrasında hastaların distoni skorları 'on' döneminde ve 'off' döneminde %40 azaldı. (p=0.25, 0.5)

Distoni skorları üzerine Pallidotomi ve STN NS'nun karşılaştırılmalı etkinlikleri Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Distoni skoru – Bilateral STN NS ve Pallidotomi



Önceden pallidotomi yapılmış ve daha sonra STN NS uygulanan dört hastada 'on' dönemi pallidotomi öncesi ve sonrasında UPDRS skorları 66'dan 40'a, AIMS skorları 20'den 4'e düşmüştür. 'Off' dönemi pallidotomi

öncesi ve sonrası UPDRS skorları 87'den 64'e düşmüş, AIMS skorlarında değişiklik gözlenmemiştir. Pallidotomi yapılan grupta diskinezi ağırlık skorları preoperatif dönemde 3 iken postoperatif dönemde 1.5'e gerilemiştir. 'On' dönemi STN NS öncesi ve sonrasında UPDRS skorları 39'dan 36'ya, AIMS skorları 19'dan 13'e düşmüştür. 'Off' dönemi STN NS öncesi ve sonrası UPDRS skorları 45'den 48.5'e çıkmış, AIMS skorlarında değişiklik gözlenmemiştir. STN NS yapılan grupta diskinezi ağırlık skorları preoperatif dönemde 2 iken postoperatif dönemde 1.5'a gerilemiştir.

Pallidotomi yapılan hastalarımızda ilaç dozları ortalama olarak %7.5, buna karşılık STN-nörostimulasyonu yapılan hastalarımızda ise ortalama olarak %57 oranında azaltılmıştır.

Her iki grupta hiçbir hastada kalıcı komplikasyon gözlenmemiştir. Operatif mortalite, enfeksiyon, kognitif kötüleşme, görme alanı defisiti gelişmemiştir. Bir hastada mikroelektrot kayıda bağlı substansiya nigrada kontüzyonu ve geçici nöroleptik sendrom oluşmuştur ve tümüyle düzelmiştir.

5. TARTIŞMA

PH yavaş başlayıp gittikçe progresyon gösteren bir hastalıktır. Esas olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural instabilite,akinezi ve donma ile karakterizedir. Bu bulgulara; postür bozuklukları, ayakları sürüyerek küçük adımlarla yürüme, hipofoni, bradimimi, sebore, yutma problemleri, ağızda salya birikmesi, depresyon, anksiyete, paresteziler, otonomik bozukluklar, kas-eklem ağrıları, cinsel fonksiyon bozuklukları, ayrıca glabellar refleks, palmomental refleks, emme refleksi, çene refleksinde artma eklenebilir. Hastalığın başlangıcında; çabuk yorulma, halsizlik, kişilik değişiklikleri ve güçsüzlük hissi, inkoordinasyon gibi motor belirtiler de olabilir.

Tanıda bulguların asimetrik olması, istirahat tremoru olması ve L-DOPA'ya cevabın olması önemlidir.

PH morfolojik olarak SNk ve diğer subkortikal çekirdeklerde melanin pigmenti içeren ve Dopamin (DA) üreten nöronların selektif ve progressif kaybı ve beraberinde özellikle subkortikal çekirdekler ve hippokampusta, daha az sıklıkla da serebral kortekste intrasitoplazmik alfa-sinuklein pozitif Lewy cisimcikleri (LC) ve distrofik Lewy nöritlerinin varlığı ile karakterizedir. Striatal DA içeriğinde %80 oranında azalma meydana geldiğinde klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. PH'nda klinik belirtilerin temelini striatal dopaminerjik deafferentasyon oluşturmaktadır. PH'nda mezensefalonun ventral tegmental bölümünde de nöron dejenerasyonu olduğu görülmüştür. Motor kontrolün temelini oluşturan fonksiyonel anatominin kısmen anlaşılması ile hareket bozukluklarının cerrahi tedavisine ilgi yeniden artmış ve beyin cerrahisi, nörofizyoloji ve görüntülenme yöntemlerinde kullanılan metod ve tekniklerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Parkinson hastalığının tedavisinde, subtalamik nukleus, talamus ve pallidum gibi derin beyin yapılarına yönelik olarak uygulanan başlıca iki grup stereotaktik cerrahi yöntem vardır:

(1) Ablatif yöntemler: Talamotomi, pallidotomi'de olduğu gibi hareket bozukluğuna yol açan merkezlerde radyofrekans ile lezyon yapılması

(2) DBS: Nörostimulasyon temelli uygulamalardır. PH'nda son dönemde en sık olarak yapılan ameliyat STN NS'dur.

Elektrik stimülasyonu ile yapılan DBS'in etki mekanizması bilinmemektedir, fakat belirtilen açıklamalar yapılmaktadır:

(1) İletim hattının kesilmesi (Periferden gelen geri besleme halkasının kesilmesi)

(2) Depolarizasyon bloğu

(3) Tremor tetikleyici sisteminin desenkronize edilerek fonksiyonel ablasyonu

(4) GPi'yı inhibe eden geniş aksonların spesifik aktivasyonu

(5) Stimülasyona bağlı GABA salınımı

Parkinson hastalığında kullanılan cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri hastalığın ilerlemesini tam olarak durdurmaz ve hastalığın bilinen küratif, kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu tedaviler hastalarda semptomatik kontrol sağlarlar; bununla birlikte bu kontrol hastalarda uzun süreli rahatlama sağlayabilir.

Distonik bulgular PH'ında özürlülüğe neden olan en sık semptomlardır. Distonik semptomlar L-DOPA tedavisi almış hastalarda ortaya çıkar. PH'da motor fluktuasyonlar üç şekilde görülür:

a.'Wearing-off' fenomeni:

En erken ortaya çıkan ve en sık görülen motor dalgalanmalardır. Her L-DOPA dozunun ardından yarar görülen sürenin kısalmasıdır ve 'doz sonu kötüleşmesi' olarak da isimlendirilir. Nigrostriatal sistem dejeranasyonuyla ilişkilidir. L-DOPA alındıktan 2-4 saat sonra ortaya çıkar. 'Wearing off' da motor bulgular dışında duyusal, psikiyatrik, otonom dalgalanmalar da görülebilir. Parestezi, ağrı, taşikardi, terleme, kabızlık, geğirme, nefes darlığı olabilir. Hastaların çoğunda doz sonu fenomeni en çok etkilenen vücut bölgesinden başlar. Mümkün olduğunca uzun etkili preparatlar ile başlanması sorunu kısmen önleyebilir.

b.'On-off' fenomeni veya ani 'off' lar:

'On-off' fenomeni hastanın aniden ve herhangi bir zamanda PH belirtilerinin artmasıdır. Bu durumda hasta aniden kötüleşebilir veya yine aniden yeni bir L-DOPA dozu almaksızın iyileşebilir. Bu durumun reseptör

sensitivitesinin aniden yüksek affiniteli halden düşük affiniteli hale geçmesiyle ilgisi olduğu düşünülmektedir. Farmakolojik çalışmalar 'off' halinin plazmada L-DOPA seviyelerinin düştüğü dönemlere denk geldiğini göstermektedir. Genellikle hastaların çoğu bu ani kötüleşmelerle beraber diskineziler de gösterirler ki, bu durum 'on-off' fenomeni tanımına daha çok uymaktadır. 'On' süresinde hasta mobilite, rijidite, bradikinezi açısından ilacın sağladığı semptomatik etkiden faydalanır, 'off' döneminde ise ilacın semptomatik etkisi kaybolur. Ani ve öngörülmez oldukları için tedavisi güçtür. 'On' süresini artıracak farmakolojik girişimlerin çoğu 'on' diskinezilerini de artırmaktadır. Parkinson hastalığında en belirgin diskinetik bulgular 'on' fazındaki ilaca bağlı koredir.

c.Diskineziler:

Distonik semptomlar tedavi görmemiş PH'da bulunmaz. Buna göre distonik semptomlar tiplerine ve ortaya çıkış biçimlerine göre açık ve kapalı dönem distonileri ve difazik diskineziler olarak ayrılır.

Açık dönem (On) diskinezileri:

Tepe dozu diskinezisi olarak da adlandırılır. Kore, atetoz ya da daha az sıklıkta distonik, ballistik, stereotipik olabilir. Koreik bulgular tipik olarak yüzü, boynu, gövdeyi ve proksimal üst ekstremiteyi tutar. L-DOPA dozunun artması ile kötüleşir ve kesilmesi ya da dopamin bloke edici ilaç verilmesini takiben kaybolabilirler, ancak ikincisinde PH bulguları tekrar ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir. Açık dönem diskinezileri apomorfin ya da hızlı etkili dopaminerjik tedavi ile artar.

Difazik diskinezi:

Alt ekstremitenin ani olarak başlayabilen, tekrarlayıcı, ritmik ve yavaş distonik hareketleridir ve açık dönemin başlangıç veya bitişinin habercisidirler. 'D-I-D' fenomeni (diskinezi-iyileşme-diskinezi) şeklinde isimlendirilmiştir. Çoğu vakada sadece distonik kasılmalar görülmekle beraber, bazı vakalarda koreik hareketler veya bazılarında her ikisinin karısımı görülebilir. Difazik diskineziler ballismusu andıran hareketler ile yer değiştirebilir. Distonik postürler hastaların bir bölümünde difazik diskinezilerin klinik belirtisi olabilir.

Kapalı dönem (Off) distonileri:

Vücudu sabit postürlere sokan antagonist kasların birlikte kasılmasıyla oluşur. Genellikle ayak ve başparmakta ekstansiyon ya da ayak parmaklarında fleksiyon gibi, bir ekstremitenin fokal distonisi şeklindedir, ancak jeneralize de olabilir. PH'nda distonik postürler kapalı dönemlerin tanı koydurucu özelliğidir ve L-DOPA alımını takiben etkin kan ilaç düzeyine ulaşılmasıyla açık dönem yanıtı başladığında kaybolurlar.

Myoklonus:

Aniden ortaya çıkar, varlığı demansı düşündürür. Beş hidroksi triptamin ile geçer.

Şiddetli gece ve erken sabah off durumu ve her dozu takiben şiddetli off dönemleri ve L-DOPA'ya yanıtsızlık ilerleyen dönemde görülür. Difazik diskinezilerle birlikte kapalı dönem distonileri de görülebilir. Açık dönemin aksine bu dönemin medikal tedavi ile kontrol altına alınması daha zordur. Bu nedenle tercih edilecek tedavi yöntemi cerrahidir.

Ortalama yaşam süresinin her geçen gün biraz daha artması ile birlikte yaşlılığa sekonder ortaya çıkan hastalıklar daha sık görülmekte ve bu konuda uygulanan yeni tedavi modaliteleri tüm dünyada geniş yankı uyandırmaktadır. Parkinson hastalığı da bu popülasyonda en sık görülen hastalıklardan bir tanesidir. Hastalar almış oldukları tedaviye bağlı olarak bir süre sonra hareket yeteneklerini büyük oranda kaybetmekte ve yardıma muhtaç bir hale gelmektedirler.

PH'nda görülen distonik semptomları iyileştirmede cerrahi tedavi şu an için en etkili yöntem olarak görülmektedir.

GPi ve STN NS uygulamaları sadece parkinsona bağlı tremoru değil aynı zamanda PH'na bağlı diğer semptomları da iyileştirmekte ve aynı zamanda 'on' dönemini de uzatmaktadır. (3,12,40,42,51,54,56). GPi'un posteroventral bölümüne lezyon yapılması talamotomiye göre daha avantajlıdır çünkü sadece tremoru değil aynı zamanda rijidite ve bradikineziyi de düzeltmektedir.

Pallidotominin en kuvvetli etkisi L-DOPA'ya bağlı diskinezinin iyileşmesidir (10,16,29,30,37,39). PVP yapılan hastaların postoperatif

takiplerinde ‘off’ ve ‘on’ dönemlerindeki ortalama motor UPDRS, rijidite, bradikinezi ve tremor skorlarında belirgin iyileşme ve L-DOPA’ya bağlı diskinezide belirgin azalma görülmektedir. PVP postoperatif kısa ve uzun dönemde, özellikle L-DOPA’ya bağlı diskinezi, motor dalgalanmaların olduğu, tremor, rijidite ve bradikinezinin olduğu ilaca dirençli PH’ında güvenli ve etkili bir tedavi şeklidir (10,53).

Pallidotomi ‘on’ dönemi diskinezilerinde belirgin iyileşmeye neden olmaktadır. Hastaların hayat kalitesi belirgin olarak artmakta ve fayda en az 1 yıl sürmekte, 5.5 yıla kadar devam edebilmektedir (6,11,16,46). Pallidotomi medikal tedavi ile karşılaştırıldığında pallidotominin 6 ay sonunda total UPDRS değerini %32 oranında düşürdüğü, medikal tedavinin ise %5 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (70).

Pallidotominin avantajları:

Kontrlateral diskinezide sürekli ve belirgin iyileşme, kontrlateral parkinsonizm bulgularında az miktarda düzelme, uzun dönem takip gerektirmemesi, yabancı cisim yerleştirilmemesi, sistem ve hastane bağımlılığı yaratmamasıdır.

BT/MRG üzerinde AC ve PC koordinatlarının saptanması ve MCP’ya göre indirek hesaplama tekniği en sık kullanılan konvansiyonel teknik olmakla beraber, hedef yapıların MCP’ye uzaklıkları büyük bireysel varyasyonlar göstermesi, ventriküler genişlik, asimetriler ve beyin atrofisi standart ölçümlerin kullanımında problemler yaratması, hareket bozukluğu olan hastalarda MR-stereotaktik çekim yapmak uzun ve zor olması, ek olarak, manyetik etki koordinat sapmalarına yol açabilmesi, ve başta STN olmak üzere derin serebral yapılarda sağ ve sol arasında morfolojik asimetri bulunabilmesi gibi çeşitli sorunlar taşımaktadır.

Pallidotominin dezavantajları:

Destrüktif hasar gerektirmesi, bilateral girişimde artmış risk (dizartri, disfazi, kognitif etkilenme) taşımasıdır.

Bilateral STN NS uygulaması, L-DOPA’ya bağlı motor dalgalanmaları ve diskinezileri ve günlük L-DOPA dozunu %61-78 oranında azaltır (17, 27). Bir çalışmada, azaltılmış L-DOPA ve STN stimülasyonunun, difazik ve pik doz

diskinezilerini %52, ‘off’ dönemi distonilerini %90 ve ‘off’ dönemindeki ağrıyı %66 oranında azalttığı gösterilmiştir (34). STN NS’nun L-DOPA’ya bağlı motor komplikasyonlar ve diskineziyi aynı zamanda ‘off’ distonilerini de azalttığı sonucuna varmışlardır (26). İki taraflı STN NS, L-DOPA dozunun azaltılmasının yanında, aynı zamanda apomorfin gibi diğer tedavilere ihtiyacı da azaltmaktadır (69).

L-DOPA’ya cevap veren genç Parkinson hastaları iki taraflı STN NS için en iyi adaylardır. Daha önce pallidotomi yapılan hastalarda, iki taraflı STN NS faydalı olabilir (32,68).

STN NS’nun avantajları:

Destrüktif hasar oluşturulmasına gerek olmaması, bilateral uygulamanın daha güvenli olması, ayarların gerektiğinde değiştirilebilir olması, BG bütünlüğünü gerektirecek tedavi seçeneklerini engellememesidir.

STN NS’nun dezavantajları:

Pahalı olması, stimülasyona veya cihaza bağlı komplikasyon riski taşıması, pilin belli aralıklarla değiştirilmesi gerekliliği, postoperatif pil ayar döneminin sık vizit gerektirmesidir.

Kısaca; pallidotomi PH’nın cerrahi tedavisinde halen kullanılmaktadır. Pallidotomi özellikle L-DOPA’ya bağlı ‘on’ diskinezisi gelişmiş hastalarda semptomatik yarar sağlar. Diskinezinin azalması hastanın günlük yaşamında kısmen düzelme sağlamakta ve ilaç alımını bir süre kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte ‘off’ dönemi uzun olan hastalarda yararı daha az ve kısa sürelidir. Pallidotomi yapılan hastalarda yaklaşık olarak 3-6 yıl kadar kısmi iyilik hali gözlenir; ancak hastalığın progresyonuyla birlikte bu sürenin sonunda bradikinezi ön plana geçer ve çoğu hastada STN-NS gerekliliği ortaya çıkar. Bu açıdan bakıldığında, pallidotomi yapılan hastalar yakın veya uzak bir gelecekte STN NS için aday olabilirler. Pratik olarak, STN NS pallidotomi yerine yapılabilir. Buna rağmen, pallidotomi, hastada düzelme sağlayarak zaman kazandırması, daha az masraflı olması ve daha sonra yapılacak bir STN NS ameliyatına engel teşkil etmemesi gibi nedenlerle seçilmiş hastalarda uygulanmaktadır. STN NS’nun L-DOPA dozunda sağladığı %57’lik azalma da ‘on’ distonisi üzerinde dolaylı etki yapmaktadır.

6. SONUÇ

A.Ü.T.F. Nöroşirürji ABD'da 2000-2008 yılları arasında toplam 40 hastaya Pallidotomi ve STN DBS uygulandı. STN NS uygulanan hastalardan dördüne daha önce pallidotomi yapılmış idi. Her iki hasta grubunda preoperatif dönem UPDRS, bradikinezi, rijidite, tremor, postür skorları birbirine yakın değerlerde bulundu. Postoperatif izlemde LTD'lerde STN nörostimülasyonu yapılan grupta daha belirgin olmak üzere her iki hasta grubunda da düzelme gözlemlendi.

Pallidotomi yapılan hastalarda;

UPDRS değerlerinde 'on' döneminde %33 ve 'off' döneminde %24.1 azalma saptandı. (p=0.04, 0.045)

Bradikinezi skorlarında 'on' döneminde %29.6 ve 'off' döneminde %19.8 azalma saptandı. (p=0.08, 0.05)

Rijidite skorlarında 'on' döneminde %15.8 ve 'off' döneminde %56.7 azalma saptandı. (p=0.2, 0.04)

Tremor skorlarında 'on' döneminde değişme saptanmadı ve 'off' döneminde %36.8 azalma saptandı. (p=0.8, 0.2)

Postur skorlarında 'on' döneminde %29.6 ve 'off' döneminde %10 azalma saptandı. (p=0.3, 0.5)

AIMS skorlarında 'on' döneminde %36.9 ve 'off' döneminde %33.6 azalma saptandı. (p=0.01, 0.157)

DSS skorunda %40.3 azalma saptandı. (p=0.04)

Pallidotomi sonrasında hastaların distoni skorları 'on' döneminde %80 azaldı ve 'off' döneminde değişiklik saptanmadı. (p=0.25, 0.25)

İlaç dozları ortalama olarak %7.5 oranında azaltılmıştır.

STN nörostimülasyon yapılan hastalarda;

UPDRS motor skorlamada özellikle 'off' dönemi UPDRS III sonuçlarında bilateral olarak belirgin düşüş saptadık.

UPDRS değerlerinde 'on' döneminde %21 ve 'off' döneminde %43 azalma saptandı. (p=0.01, 0.008)

Bradikinezi skorlarında ‘on’ döneminde %39.2 ve ‘off’ döneminde %43.5 azalma saptandı.(p=0.003, 0.0002)

Rijidite skorlarında ‘on’ döneminde %52.4 ve ‘off’ döneminde %45.2 azalma saptandı. (p=0.01, 0.006)

Tremor skorlarında ‘on’ döneminde %%48.4 ve ‘off’ döneminde %56 azalma saptandı. (p=0.009, 0.005)

Postür skorlarında ‘on’ döneminde değişme saptanmadı ve ‘off’ döneminde %15 azalma saptandı. (p=0.007, 0.003)

AIMS skorlarında ‘on’ döneminde %69.9 ve ‘off’ döneminde %72.4 azalma saptandı. (p=0.001, 0.28)

Bilateral STN NS yapılan hastalarda diskinezi ağırlık skoru (DSS) 2.9’dan 1.4’e düşmüştür. (p=0.180)

Her iki gruptada postoperatif dönemde diskinetik semptomlarda belirgin azalma saptanmıştır. Bu azalma pallidotomi sonrasında %40.3 ve bilateral STN NS sonrasında %51.1’dir. (p=0.04, 0.18)

STN NS sonrasında hastaların distoni skorları ‘on’ döneminde ve ‘off’ döneminde %40 azaldı. (p=0.25, 0.5)

Önceden pallidotomi yapılmış ve daha sonra STN NS uygulanan dört hastada ‘on’ dönemi pallidotomi öncesi ve sonrasında UPDRS skorları 66’dan 40’a, AIMS skorları 20’den 4’e düşmüştür. ‘Off’ dönemi pallidotomi öncesi ve sonrası UPDRS skorları 87’den 64’e düşmüş, AIMS skorlarında değişiklik gözlenmemiştir. Pallidotomi yapılan grupta diskinezi ağırlık skorları preoperatif dönemde 3 iken postoperatif dönemde 1.5’e gerilemiştir. ‘On’ dönemi STN NS öncesi ve sonrasında UPDRS skorları 39’dan 36’ya, AIMS skorları 19’dan 13’e düşmüştür. ‘Off’ dönemi STN NS öncesi ve sonrası UPDRS skorları 45’den 48.5’e çıkmış, AIMS skorlarında değişiklik gözlenmemiştir. STN NS yapılan grupta diskinezi ağırlık skorları preoperatif dönemde 2 iken postoperatif dönemde 1.5’e gerilemiştir. Daha önce pallidotomi yapılmış hastalarda STN NS sonrasında tespit edilen diskinezi skorları ise önceki pallidotomi sonucundan %25 daha düşük bulunmuştur. Özetle önceki pallidotomiden fayda görmüş ancak zamanla bulgularında

progresyon saptanan ve bilateral STN NS uygulanan hastaların distonik semptomlarında postoperatif dönemde belirgin düzelme saptanmıştır.

'On' dönemi total UPDRS ve postur UPDRS değerlerinde Pallidotomi, off dönemi total UPDRS ve postur UPDRS değerlerinde ise STN NS yapılan grupta daha belirgin azalma saptandı.

Tremor üzerinde STN NS'nun daha etkin olduğu görüldü. Rijidite üzerinde pallidotomi özellikle off döneminde belirgin düzelmeye neden olurken STN NS her iki dönemde de etkin düzelme sağladı. Bradikinezideki düzelme STN NS uygulanan grupta hem on hem de off döneminde daha fazla idi.

Pallidotomi yapılan hastalarda yaptığımız UPDRS motor skorlamada özellikle 'off' dönemi kontrlateral UPDRS III sonuçlarında belirgin düşüş saptadık. Bu düşüş özellikle sol pallidotomi uygulanan hastalarda daha belirgin idi.

Her iki grupta da postoperatif dönemde 'on' ve 'off' distoni semptomlarda belirgin azalma saptanmıştır.

Pallidotomi yapılan hastalarımızda ilaç dozları ortalama olarak %7.5, buna karşılık STN-nörostimulasyonu yapılan hastalarımızda ise ortalama olarak %57 oranında azaltılmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda, hem pallidotominin hem de STN NS'nun parkinson hastalığına bağlı distonik semptomlar üzerinde etkin tedavi yöntemleri olduğunu gözlemledik. STN NS'nun daha önce pallidotomi uygulanmış hastalarda da distoni kontrolünde etkin olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte STN NS'nun parkinson hastalığındaki distonik semptomlar üzerinde daha etkin bir yöntem olduğu kanısındayız. Ayrıca STN NS'nun bradikinezi ve tremor üzerinde daha uzun ve daha güçlü etkisinin olması nedeniyle pallidotomiye relatif üstünlüğü olduğu da görülmüştür.

ÖZET

Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavinin Distonik Semptomlara Etkisi

Giriş ve Amaç: PH için cerrahi tedavi 20. Yüzyılın başından beri uygulanmaktadır. 1960'lı yılların sonunda L-Dopa'nın bulunması fonksiyonel stereotaksik prosedürlerde belirgin azalmaya neden olmuştur ve sınırlı sayıdaki özel merkezlerde bu operasyonların yapılmasına devam edilmiştir. Ancak L-DOPA PH tedavisinde kesin çözüm getirmemekte, bunun yanı sıra uzun dönem kullanımda ciddi anlamda özürlülüğe yol açan motor komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız PH`da görülen distonik semptomların pallidotomi ve STN NS yolu ile cerrahi tedavisi ve sonuçların karşılaştırılarak en etkin cerrahi tedavi yönteminin ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Stereotaksik ve Fonksiyonel Nöroşirurji Ünitesi'nde 2000-2008 yılları arasında PH nedeniyle subtalamik nükleusa bilateral nörostimülatör takılan 20 hasta ve unilateral pallidotomi yapılan 20 hasta seçilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Subtalamik nukleusa nörostimülatör yerleştirilen hastaların 11 tanesi erkek 9 tanesi bayan, yaş ortalaması 52.3 (30-71) ve ortalama tanı süresi 10 yıl idi.STN stimülatörü yerleştirilen hastalardan 4 tanesine daha önce pallidotomi yapılmış idi. Pallidotomi yapılan hastaların 12 tanesi erkek, 8 tanesi bayan, yaş ortalaması 54 (43-67) ve ortalama tanı süresi 11 yıl (5-19) idi ve 10 hastaya sol, 10 hastaya da sağ pallidotomi yapılmış idi. Hastaların ortalama takip süresi 62 ay idi.Tüm hastalar başvurduklarında medikal tedavi almakta idiler. Kalıcı operatif morbidite ve mortalite gözlenmedi.

Sonuçlar: STN NS ve Pallidotomide sırası 'on' dönemi total UPDRS skorlarında ile %21 ve %33, 'off' döneminde %43 ve %24.1, 'on' dönemi bradikinezi UPDRS skorlarında %39.2 ve %29.6, 'off' döneminde %43.5 ve

%19.9, ‘on’ dönemi rijidite UPDRS skorlarında %52.4 ve %15.8, ‘off’ döneminde %45.2 ve %56.7, ‘on’ dönemi tremor UPDRS skorlarında %48.4 ve %0, ‘off’ döneminde %56 ve %36.8, ‘on’ dönemi postur UPDRS skorlarında %0 ve %29.6, ‘off’ döneminde %15 ve %10 azalma saptandı. Yine sırası ile AIMS skorlarında ‘on’ döneminde %69.9 ve %36.9, ‘off’ döneminde %72.4 ve %33.6 azalma saptandı. ‘Off’ dönemi distoni skorlarında ise sırası ile %51.1 ve %40.3 azalma saptanmıştır. Daha önce pallidotomi yapılmış hastalarda STN NS sonrasında tespit edilen distoni skorları ise önceki pallidotomi sonucundan %25 daha düşük idi.

Tartışma: Çalışmamızın sonuçlarına göre PH’da görülen motor semptomlar ve özellikle distonik semptomlar üzerinde hem STN NS’nun hem de pallidotominin etkin cerrahi yöntemler olduğunu gördük. STN NS’nun L-DOPA dozunda sağladığı %57’lik azalma da distoni üzerinde dolaylı olarak daha fazla etki yapmaktadır. Pallidotomi yapılan hastalarda L-DOPA dozu % 7.5 azalmıştır. Pallidotomi yapılan hastalarda ‘off’ dönemi kontrlateral UPDRS III sonuçlarında görülen düşüş özellikle sol pallidotomi uygulanan hastalarda daha belirgin idi.
Ayrıca daha önce pallidotomi yapılmış olmasının STN NS için bir negatif prediktör olmadığını düşünmekteyiz. Ek olarak STN NS’nun distoni dışındaki motor semptomlara daha etkili olduğu için Parkinson hastalarının cerrahi tedavisinde relatif olarak üstünlük taşıdığı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: PH, STN NS, Pallidotomi, UPDRS, AIMS

SUMMARY

Efficiency Of The Surgical Treatment Of Parkinson's Disease Related Dystonic Symptoms

Introduction: Surgical treatment of Parkinson`s disease (PD) has been performed since the beginning of the 20th century. The introduction of L-DOPA treatment during the late 60s caused a prominent decrease in the functional stereotactic procedures and these operations were continued to be carried out only in a limited number of specialized centers. However, L-DOPA treatment did not provide a definite solution to PD, and in long-term administration, drug itself causes a severe morbidity by means of motor complications as well. In this study, we aimed to compare the efficiency of the treatment of PD-related dystonic symptoms by pallidotomy and STN NS and to establish the most effective surgical treatment by evaluating the outcome.

Materials and Methods: This study was performed on 20 PD patients (STN NS group) in whom bilateral neurostimulator to subthalamic nucleus was implanted and other 20 patients ('Pallidotomy' group) who underwent unilateral pallidotomy in Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Stereotactic and Functional Neurosurgery Unit, in between years 2000 and 2008. In STN NS group, 11 male and 9 female, at average age of 52.3 (30-71) who had neurostimulator implantation to subtahalamic nucleus, had mean diagnosis time of 10 years. Four patients in the same group had a prior pallidotomy. Twelve of the patients who underwent pallidotomy were male and 8 of them were female with overall average age of 54 (43- 67) and diagnosis time of 11 (5-19) years. In this group, 10 in 20 patients underwent left pallidotomy and the rest of the patients had right pallidotomy. The average evaluation period for the patients was 62 months. All of the patients were under medication at the time they attended the study. No permanent morbidity and mortality was observed.

Results: In ‘STN NS’ and ‘pallidotomy’ groups, UPDRS ‘on’ scores were reduced by 21% and 33%, while this reduction was 43% and 24.1% for ‘off’ scores, 39.2% and 29.6% for ‘on’ scores for bradykinesia, 43.5% and 19.9% ‘off’ scores for bradykinesia, 52.4% and 15.8% ‘on’ scores for rigidity, 45.2% and 56.7% ‘off’ scores for rigidity, 48.4% and 0% ‘on’ scores for tremor, 56% and 36.8% ‘off’ scores for tremor, 0% and 29.6%, ‘on’ scores for posture, 15% and 10% ‘off’ scores for posture, respectively. AIMS scores were reduced by 69.9% and 36.9% for ‘on’ periods, and 72.4% and 33.6% for ‘off’ periods in ‘STN NS’ and ‘palidotomy’ groups, respectively. In patients who underwent prior pallidotomy, distonia scores after ‘STN NS’ were 25% lower than that of the ones obtained after preceding pallidotomy.

Discussion: In this study we observed that both STN NS and pallidotomy is efficient surgical therapies for the PD – related motor, and particularly dystonic symptoms. 57% decline in L-DOPA dosage that is associated with STN NS also contributes to the relatively improved effect of the procedure on dystonia. L-DOPA dosage were reduced by 7.5% in pallidotomy group. The decrease in contralateral “off” period UPDRS III scores in pallidomi-performed patients was more prominent in the ones who underwent left pallidotomy. Additionally, we suppose that STN NS is a negative predictor for prior pallidotomy. Moreover, as STN NS is more efficient on motor symptoms other than dystonia, this procedure is relatively more valuable on surgical treatment of PD patients.

Key words: PD, STN, NS, Pallidotomy, UPDRS, AIMS

KAYNAKLAR

1) Al-Rodhan NRF, Kelly PJ: Pioneers of Stereotactic neurosurgery. Stereotact Func Neurosurg 58: 60-65, 1992.

2) Alterman RL, Sterio D, Beric A, Kelly PJ: Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: Impact on target selection and complications. Neurosurgery 1999;44:315–323.

3) Alvarez L, Macias R, Lopez G, et al: Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: Initial and long-term response. Brain 2005; 128:570–583.

4) Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, et al: Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. Arch Neurol 2005;62:554–560.

5) Barlas O, Hanagasi HA, Imer M, et al: Do unilateral ablative lesions of the subthalamic nucleus in parkinsonian patients lead to hemiballism? Mov Disord 2001;16:306–310.

6) Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, et al: Treatment of advanced Parkinson's disease by unilateral posterior GPi pallidotomy: 4- year results of a pilot study. Mov Disord 2000;15:230–237.

7) Bejjani B, Damier P, Arnulf I, et al: Pallidal stimulation for Parkinson's disease: Two targets? Neurology 1997;49:1564–1569.

8) Cooper IS: 20 Years Follow-Up Study on the Neurosurgical Treatment of Distonia Musculorum Deformens. Adv Neurol 14: 423-452, 1976.

9) Cooper IS: Results of 1000 Consecutive Basal Ganglia Operations for Parkinsonism. Ann Intern Med 52: 483-499, 1960.

10) Counihan TJ, Shinobu LA, Eskandar EN, et al: Outcomes following staged bilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. Neurology 2001;56:799–802.

11) De Bie RM, Schuurman PR, Bosch DA, et al: Outcome of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease: Cohort study of 32 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71: 375–382.

12) Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group: Deepbrain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med 2001;345:956–963.
13) Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, et al: Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. Neurology 1995;45:753–761.
14) Dostrovsky JO, Hutchison WD, Lozano AM: The globus pallidus, deep brain stimulation, and Parkinson's disease. Neuroscientist 2002;8:284–290.
15) Fahn S., Jankovic J: Principles and Practice of Movement Disorders,p:169.
16) Fine J, Duff J, Chen R, et al: Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2000; 342:1708–1714.
17) Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, et al: Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. Neurology 2000;55:1921–1923.
18) Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C: High-frequency stimulation in Parkinson's disease: More or less? Trends Neurosci 2005;28:209–216.
19) Ghika J, Gjika-Schmid F, Fankhauser H, et al: Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: Neuropsychological and neurological side effects. J Neurosurg 1999;91:313–321.
20) Green J,McDonald WM,Vitek JL, et al: Neuropsychological and psychiatric sequelae of pallidotomy for PD: Clinical trial findings. Neurology 2002;58:858–865.
21) Guridi J, Obeso JA: The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: Reappraisal of a neurosurgical dogma. Brain 2001;124:5–19.
22) Guridi J, Obeso A, Rodriguez-Oroz M.C, Lozano A.A, Manrique M, L-Dopa induced dyskinesia and stereotactic surgery for parkinson's disease. Neurosurgery 62:311–325, 2008.
23) Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, et al: The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. Brain 127:4-20, 2004.

24) Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, et al: Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J Neurosci 2003;23:1916–1923.
25) Hassler R, Mundinger F, Riechert T: Stereotaxis in Parkinson syndrome. New York, Springer, 1979.
26) Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al: Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2003;18:1332–1337.
27) Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, et al: Subthalamic stimulation in Parkinson disease: A multidisciplinary approach. Arch Neurol 2000;57:461–465.
28) Intemann PM, Masterman D, Subramanian I, et al: Staged bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson disease. J Neurosurg 2001;94:437–444.
29) Jankovic J, Lai E, Ben-Arie L, et al: Levodopa-induced dyskinesias treated by pallidotomy. J Neurol Sci 1999;167:62–67.
30) Jankovic J, Lai E, Krauss JK,Grossman RG: Surgical treatment of levodopa- induced dyskinesias. In Stern G (ed): Parkinson's Disease: Advances in Neurology, vol 80. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999:603–610.
31) Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. J Neurol Transm Suppl 2002;62:347-376.
32) Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Zamir O, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease after successful pallidotomy: Clinical and electrophysiological observations. Mov Disord 2004;19:1209–1214.
33) Krack P, Pollak P, Limousin P, et al: Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease.Ann Neurol 1998a;43:180–192.
34) Krack P, Pollak P, Limousin P, et al: From off-period dystonia to peakdose chorea: The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. Brain 1999;122:1133–1146.

35) Krause M, Fogel W,Heck A, et al: Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: Subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:464–476.

36) Kumar R, Lozano AM, Sime E, et al: Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. Neurology 1999;53:561–566.

37) Lai EC, Jankovic J, Krauss JK, et al: Long-term efficacy of posteroventral pallidotomy in the treament of Parkinson's disease. Neurology 2000;55:1218–1222.

38) Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 1992; 76:53–61.

39) Lang AE: Surgery for levodopa-induced dyskinesias. Ann Neurol 2000a;47(suppl 1):S193–S202.

40) Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: Anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:53–58.

41) Leonardo da Vinci. Anatomische Zeichnungen aus der königlichen Bibliothek auf Schloss Windsor. Prizma Verlag (1977) Gütersloh, Germany, p. 8A

42) Limousin P, Krack P, Pollak P, et al: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 1998;339:1105–1111.

43) Linazasoro G, Van Blercom N, Lasa A: Unilateral subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2003;18:713–716.

44) Lombardi WJ, Gross RE, Trepanier LL, et al: Relationship of lesion location to cognitive outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease: Support for the existence of cognitive circuits in the human pallidum. Brain 2000;123: 746–758.

45) Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, et al: Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. Lancet 1995;346: 1383–1387.

46) Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Molinuevo JL, et al: Pallidotomy and quality of life in patients with Parkinson's disease: An early study.Mov Disord 2000;15:65–70.

47) Masterman D, DeSalles A, Baloh RW, et al: Motor, cognitive, and behavioral performance following unilateral ventroposterior pallidotomy for Parkinson disease. Arch Neurol 1998;55: 1201–1208.

48) McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL: Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: Activation, inhibition, or both. Clin Neurophysiol 2004;115:1239–1248.

49) Meissner W,Harnack D, Reese R, et al:High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. J Neurochem 2003;85:601–609.

50) Molnar GF, Sailer A, Gunraj CA, et al: Thalamic deep brain stimulation activates the cerebellothalamocortical pathway. Neurology 2004;63:907–909.

51) Moro E, Scerrati M, Romito LMA, et al: Chronic subthalamic nucleus stimulation reduced medication requirements in Parkinson's disease. Neurology 1999;53:85–90.

52) Okun MS, Vitek JL: Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: Update and controversies. Mov Disord 2004;19:375–389.

53) Ondo W, Jankovic J, Lai E, et al: Assessment of motor function following stereotactic pallidotomy. Neurology 1998b;50:266–270.

54) Pahwa R,Wilkinson S, Smith D, et al: High frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. Neurology 1997;49:249–253.

55) Perrine K, Dogali M, Fazzini E, et al: Cognitive functioning after pallidotomy for refractory Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:150–154.

56) Pollak P, Benabid AL,Krack P, et al: Deep brain stimulation. In Jankovic J, Tolosa E (eds): Parkinson's Disease and Movement Disorders, 3rd ed. Baltimore,Williams & Wilkins, 1998, pp 1085–1102.

57) Rettig GM, Lai EC, Krauss JK, et al: Neuropsychological evaluation of patients with Parkinson's disease before and after pallidal surgery. In Krauss JK, Grossman RG, Jankovic J (eds): Pallidal Surgery for the Treatment of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 211–231.

58) Rettig GM, York MK, Lai EC, et al: Neuropsychological outcome following unilateral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:326–336.

59) Riechert T: Long-term Follow-up of Results of Stereotactic Treatment of Extrapiramidal Disorders. Conf Neurol 22: 35-363, 1962

60) Russmann H, Ghika J, Combrement P, et al: L-Dopa-induced dyskinesia improvement after STN-DBS depends upon medication reduction. Neurology 2004a;63:153–155.

61) Russmann H, Ghika J, Villemure JG, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. Neurology 2004b;63:1952–1954.

62) Saint-Cyr JA, Trépanier LL: Neuropsychological assessment of patients for movement disorder surgery. Mov Disord 2000;15: 771–783.

63) Schmand B, de Bie RMA, Koning-Haanstra M, et al: Unilateral pallidotomy in PD: A controlled study of cognitive and behavioral effects. Neurology 2000;54:1058–1064.

64) Shannon KM, Penn RD, Kroin JS, et al: Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. Neurology 1998;50:434–438.

65)Spiegel EA, Wycis HT: Stereoencephaltomy. Part I. New York 1952 Grune-Stratton

66) Spiegel EA, Wycis HT: Stereoencephaltomy. Part II. Clinical and Physiological Applications. New York 1962 Grune-Stratton

67) Sturman MM, Vaillancourt DE,Metman LV, et al: Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson's disease. Brain 2004;127:2131–2143.

68) Su PC, Tseng H-M: Gait freezing and falling related to subthalamic stimulation in patients with previous pallidotomy. Mov Disord 2001;16:376–377.
69) Varma TRK, Fox SH, Eldridge PR, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: Effectiveness in advanced Parkinson's disease patients previously reliant on apomorphine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:170–174.
70) Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, et al: Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. Ann Neurol 2003;53:558–569.
71) York MK, Levin HS, Grossman RG, Hamilton WJ: Neuropsychological outcome following unilateral pallidotomy. Brain 1999;122:2209–2220.

EKLER